

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291708** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.10.18

(22) Дата подачи заявки
2020.12.04

(51) Int. Cl. *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ТЕТРАГИДРОФУРАНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ**

(31) **62/944,869**

(32) **2019.12.06**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/063290**

(87) **WO 2021/113627 2021.06.10**

(71) Заявитель:
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

(72) Изобретатель:

**Дюррант Стивен Джон, Ахмад Надя,
Бек Элизабет Мэри, Карвалью
Мейрелеш Лидиу, Чудик Эва Ивона,
Этксебаррия Харди Горка, Галан
Бхаирави, Хадида Руа Сара С., Харли
Деннис Джеймс, Негтел Рональд
Марселлус, Ньюберт Тимоти Доналд,
Пиндер Джоанн Луиз, Понтильо
Джозеф, Пуллин Роберт, Шмидт
Ивонн, Шоу Дэвид Мэттью, Скerratт
Сара, Стамос Дин, Томсон Стефен
Эндрю, Вирани Аниса Низарали, Рэй
Кристофер (US)**

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

(57) Предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, применимые в качестве ингибиторов натриевых каналов. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения или фармацевтически приемлемые соли, и способы применения соединений, фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций в лечении различных расстройств, включая боль.

A1

202291708

202291708

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574550EA/032

ЗАМЕЩЕННЫЕ ТЕТРАГИДРОФУРАНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/944869, поданной 6 декабря 2019 г., которая в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

Уровень техники

[0002] Боль представляет собой защитный механизм, который позволяет здоровым животным избежать повреждения тканей и предотвратить дальнейшее повреждение пораженных тканей. Несмотря на это, существует много состояний, при которых боль выходит за пределы своей полезности или при которых для пациентов было бы благоприятным подавление боли. Нейропатическая боль представляет собой форму хронической боли, вызываемую повреждением чувствительных нервов (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. **137**(3): p. 681-8). Нейропатическую боль можно разделить на две категории: боль, вызываемую общим метаболическим повреждением нерва, и боль, вызываемую дискретным поражением нерва. Метаболические нейропатии включают постгерпетическую нейропатию, диабетическую нейропатию и медикаментозную нейропатию. Показания с дискретным повреждением нервов включают постампутационную боль, послеоперационную боль, связанную с повреждением нервов, и компрессионные поражения нервов, такие как нейропатическая боль в спине.

[0003] Потенциалзависимые натриевые каналы (Na_v) участвуют в передаче болевых сигналов. Na_v являются биологическими медиаторами передачи электрических сигналов, поскольку они опосредуют быстрое повышение потенциала действия многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, скелетных миоцитов, сердечных миоцитов). Данные по роли этих каналов в нормальной физиологии, патологическим состояниям, вызываемым мутациями в генах натриевых каналов, доклинической работе с животными моделями и клинической фармакологии известных модулирующих натриевые каналы агентов все указывают на ключевую роль Na_v в болевых ощущениях (Rush, A.M. and T.R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets $Na_v1.8$ Sodium Channels. *Mol. Interv.*, 2007. **7**(4): p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* **17** (12), p. 1849-64 (2008); Krafft, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* **8** (1), p. 50-56 (2008)). Na_v опосредуют быстрое повышение потенциала действия многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, скелетных миоцитов, сердечных миоцитов) и, следовательно, вовлечены в инициацию передачи сигналов в этих клетках (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA,

2001)). Из-за роли, которую Na_V играют в инициации и распространении нейрональных сигналов, антагонисты, которые уменьшают токи Na_V , могут предотвращать или уменьшать передачу нервных сигналов, а каналы Na_V считаются вероятными мишенями для уменьшения боли в случае состояний, при которых наблюдается гипервозбудимость (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **7** (2), p. 144-58 (2008)). Было идентифицировано несколько полезных анальгетиков в качестве ингибиторов каналов Na_V . Местные анестетики, такие как лидокаин, блокируют боль посредством ингибирования каналов Na_V , а другие соединения, такие как карбамазепин, ламотригин и трициклические антидепрессанты, которые оказались эффективными в отношении уменьшения боли, также предположительно действуют за счет ингибирования натриевых каналов (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain* **6 Suppl. A**, p. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* **222** (2), p. 79-90 (2008)).

[0004] Na_V составляют подсемейство в суперсемействе потенциалзависимых ионных каналов, которое включает 9 изоформ, обозначаемых $Na_V1.1$ - $Na_V1.9$. Тканевая локализация этих девяти изоформ варьируется. $Na_V1.4$ является основным натриевым каналом скелетных мышц, а $Na_V1.5$ является основным натриевым каналом сердечных миоцитов. Na_V 1.7, 1.8 и 1.9 локализованы главным образом в периферической нервной системе, тогда как Na_V 1.1, 1.2, 1.3 и 1.6 являются нейрональными каналами, присутствующими как в центральной, так и в периферической нервной системе. Функциональное поведение этих девяти изоформ является сходным, но они различаются по специфике своего потенциалзависимого и кинетического поведения (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* **57** (4), p. 397 (2005)).

[0005] После их открытия каналы $Na_V1.8$ были определены как вероятные мишени для анальгезии (Akopian, A.N., L. Sivilotti, and J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. **379**(6562): p. 257-62). С тех пор было показано, что $Na_V1.8$ является переносчиком натриевого тока, который поддерживает передачу импульсов потенциала действия в нейронах дорсальных корешковых ганглиев (ДКГ) (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): p. 10277-90). $Na_V1.8$ вовлечен в спонтанную передачу импульсов в поврежденных нейронах, например, обуславливающих нейропатическую боль (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $Na_V1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): p. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective $Na_V1.8$ sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. **104**(20): p. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant

sodium channel $\text{Na}_v1.8$ in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. **123**(1-2): pp. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, $\text{Na}_v1.8$. *Pain*, 2002. **95**(1-2): p. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of $\text{Na}_v1.8$ tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. **146**(2): p. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol. Pain*, 2008. **4**: p. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. **64**(6): p. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. **85**(1-2): p. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. **467**(2-3): p. 249-52; Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ($\text{Na}_v1.8$) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* **286**(46): p. 39836-47). Малые нейроны ДКГ, в которых экспрессируется $\text{Na}_v1.8$, включают ноцицепторы, вовлеченные в передачу болевых сигналов. $\text{Na}_v1.8$ опосредует потенциалы действия большой амплитуды в малых нейронах дорсальных корешковых ганглиев (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): p. 10277-90). $\text{Na}_v1.8$ необходим для быстрых повторяемых потенциалов действия в ноцицепторах и для спонтанной активности поврежденных нейронов. (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between $\text{Na}_v1.7$ and $\text{Na}_v1.8$ sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* **106**(6): p. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of $\text{Na}_v1.8$ sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. **86**(2): p. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel $\text{Na}_v1.8$ is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(Pt 3): p. 921-6). В деполяризованных или поврежденных нейронах ДКГ $\text{Na}_v1.8$, по-видимому, обуславливает гипервозбудимость (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. **103**(21): p. 8245-50). В некоторых животных моделях боли было показано, что уровни экспрессии мРНК $\text{Na}_v1.8$ повышены в ДКГ (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, **135**(Pt 2): p. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of $\text{Na}_v1.7$, $\text{Na}_v1.8$ and $\text{Na}_v1.9$ in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. **12**(5): p. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels $\text{Na}_v1.8$ and $\text{Na}_v1.9$ within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, **512**(2): p. 61-6).

[0006] Основным недостатком некоторых известных ингибиторов Na_v является их

узкое терапевтическое окно это, вероятно, является следствием отсутствия селективности в отношении изоформы. Поскольку $Na_v1.8$ ограничен главным образом нейронами, чувствительными к боли, маловероятно, что селективные блокаторы $Na_v1.8$ будут индуцировать нежелательные явления, обычные для неселективных блокаторов Na_v . Соответственно, остается потребность в разработке дополнительных модуляторов каналов Na_v , предпочтительно таких, которые отличаются высокой эффективностью и селективностью в отношении $Na_v1.8$.

Сущность изобретения

[0007] В одном аспекте изобретение относится к соединению, описанному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0008] В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред.

[0009] В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта путем введения субъекту соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0010] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести ряда заболеваний, расстройств или патологических состояний у субъекта, включая, но не ограничиваясь этим, хроническую боль, боль в кишечнике, нейропатическую боль, мышечноскелетную боль, острую боль, воспалительную боль, боль при раке, идиопатическую боль, послеоперационную боль (например, боль после буннионэктомии, боль после грыжесечения или боль после абдоминопластики), висцеральную боль, рассеянный склероз, синдром Шарко - Мари - Тута, недержание, патологический кашель и сердечную аритмию, путем введения субъекту соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0011] На Фиг. 1 изображен профиль ПРД, характерный для соединения **7**, форма А.

[0012] На Фиг. 2 изображена термограмма ТГА, характерная для соединения **7**, форма А.

[0013] На Фиг. 3 изображена термограмма ДСК, характерная для соединения **7**, форма А.

[0014] На Фиг. 4 изображен профиль ПРД, характерный для соединения **7**, форма В.

[0015] На Фиг. 5 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр, характерный для соединения **7**, форма В.

[0016] На Фиг. 6 изображен твердофазный ^{19}F ЯМР-спектр, характерный для соединения **7**, форма В.

[0017] На Фиг. 7 изображена термограмма ТГА, характерная для соединения **7**,

форма В.

[0018] На Фиг. 8 изображена термограмма ДСК, характерная для соединения **7**, форма В.

[0019] На Фиг. 9 изображен ИК-спектр, характерный для соединения **7**, форма В.

[0020] На Фиг. 10 изображен график термального эллипсоида, характерный для соединения **7**, форма В.

[0021] На Фиг. 11 изображен график термального эллипсоида, характерный для соединения **9**, форма А.

[0022] На Фиг. 12 изображен профиль ПРД, характерный для соединения **11**, форма А.

[0023] На Фиг. 13 изображен профиль ПРД, характерный для соединения **11**, форма В.

[0024] На Фиг. 14 изображен график термального эллипсоида, характерный для соединения **11**, форма А.

[0025] На Фиг. 15 изображен профиль ПРД, характерный для соединения **19**, форма А.

[0026] На Фиг. 16 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр, характерный для соединения **19**, форма А.

[0027] На Фиг. 17 изображен твердофазный ^{19}F ЯМР-спектр, характерный для соединения **19**, форма А.

[0028] На Фиг. 18 изображен график термального эллипсоида, характерный для соединения **19**, форма А.

[0029] На Фиг. 19 изображен профиль ПРД, характерный для соединения **22**, форма А.

[0030] На Фиг. 20 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр, характерный для соединения **22**, форма А.

[0031] На Фиг. 21 изображен твердофазный ^{19}F ЯМР-спектр, характерный для соединения **22**, форма А.

[0032] На Фиг. 22 изображен профиль ПРД, характерный для соединения **23**, форма А.

[0033] На Фиг. 23 изображен твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр, характерный для соединения **23**, форма А.

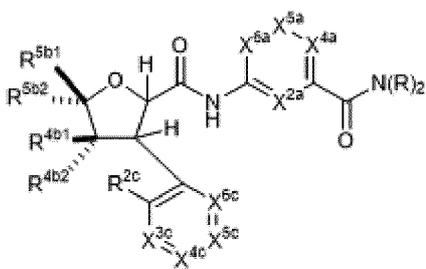
[0034] На Фиг. 24 изображен твердофазный ^{19}F ЯМР-спектр, характерный для соединения **23**, форма А.

[0035] На Фиг. 25 изображен график термального эллипсоида, характерный для соединения **23**, форма А.

[0036] На Фиг. 26 изображен профиль ПРД, характерный для соединения **25**, форма А.

Подробное описание изобретения

[0037] В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X^{2a} представляет собой N, N^+O^- или $C-R^{2a}$;

X^{4a} представляет собой N, N^+O^- или $C-R^{4a}$;

X^{5a} представляет собой N, N^+O^- или $C-R^{5a}$;

X^{6a} представляет собой N, N^+O^- или $C-R^{6a}$;

каждый R независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

каждый из R^{2a} , R^{4a} , R^{5a} и R^{6a} независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_6 галогеналкил;

X^{3c} представляет собой N или $C-R^{3c}$;

X^{4c} представляет собой N или $C-R^{4c}$;

X^{5c} представляет собой N или $C-R^{5c}$;

X^{6c} представляет собой N или $C-R^{6c}$;

R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами;

L^1 представляет собой связь или O;

L^2 представляет собой связь или C_1-C_6 алкилен;

R^{3c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{4c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{5c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

R^{6c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

при условии, что не более двух из X^{2a} , X^{4a} , X^{5a} и X^{6a} представляют собой N или N^+O^- ; и

при условии, что не более одного из X^{3c} , X^{4c} , X^{5c} и X^{6c} представляют собой N.

[0038] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой $C-R^{2a}$; X^{5a} представляет собой $C-R^{5a}$; X^{6a} представляет собой $C-R^{6a}$; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; X^{3c}

представляет собой C-R^{3c}; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси.

[0039] В целях данного изобретения химические элементы определены в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry," Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry," 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[0040] В контексте данного документа термин «соединения по изобретению» относится к соединениям формул (I), (I-A), (I-A-1), (I-B), (I-B-1), (I-C) и (I-C-1) и всем вариантам их осуществления, описанным в данном документе, и к соединениям, приведенным в таблице A, таблице B и таблице C.

[0041] В контексте данного документа соединения по изобретению содержат множество переменных групп (например, R, X^{4a}, R^{5b} и т. д.). Как будет понятно специалисту в данной области техники, комбинации групп, предусмотренные в данном изобретении, представляют собой те комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически реализуемых соединений. В этом контексте термин «стабильный» относится к соединениям, которые по существу не изменяются в условиях, обеспечивающих их получение, выявление и предпочтительно выделение, очистку и применение в одной или более целях, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления стабильное соединение или химически реализуемое соединение представляет собой соединение, которое по существу не меняется при хранении при температуре 40 °C или менее в отсутствие влаги или других химически реактивных условий в течение по меньшей мере недели.

[0042] Приведенные в данном документе химические структуры следует понимать так, как их бы понял специалист в данной области техники. Например, в отношении формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) для специалиста в данной области техники понятно, что X^{5a} и X^{6a} соединены двойной связью и что X^{4c} и X^{5c} соединены одинарной связью, даже несмотря на то, что связи между этими группами могут быть перекрыты обозначениями атомов в химических структурах. Кроме того, специалисту в данной области техники понятно, что заместитель, изображенный в химической структуре как «CF₃» или «F₃C», относится к трифторметильному заместителю вне зависимости от того, какое изображение присутствует в химической структуре.

[0043] В контексте данного документа термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0044] В контексте данного документа термин «алкил» относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей указанное число атомов углерода, которая присоединена к оставшейся части молекулы одинарной связью.

Например, «C₁-C₆ алкильная» группа представляет собой алкильную группу, имеющую от одного до шести атомов углерода.

[0045] В контексте данного документа термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода, в которой один или более атомов водорода алкильной группы замещены галогеновыми группами. Например, «C₁-C₆ галогеналкильная» группа представляет собой алкильную группу, имеющую от одного до шести атомов углерода, в которой один или более атомов водорода алкильной группы замещены галогеновыми группами.

[0046] В контексте данного документа термин «алкенил» относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей и имеющей указанное число атомов углерода, которая присоединена к оставшейся части молекулы одинарной связью. Например, «C₂-C₆ алкенильная» группа представляет собой алкенильную группу, имеющую от двух до шести атомов углерода.

[0047] В контексте данного документа термин «циклоалкил» относится к стабильному, неароматическому, моно- или бициклическому (конденсированному, мостиковому или спиро) насыщенному углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, имеющему указанное число кольцевых атомов углерода, который присоединен к оставшейся части молекулы одинарной связью. Например, «C₃-C₈ циклоалкильная» группа представляет собой циклоалкильную группу, имеющую от трех до восьми атомов углерода.

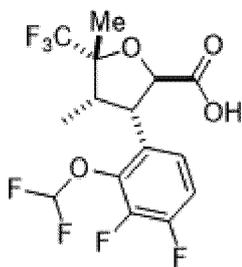
[0048] В контексте данного документа термин «алкилен» относится к двухвалентной радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей указанное число атомов углерода, которая присоединена к оставшейся части молекулы двумя одинарными связями. Например, «C₁-C₆ алкиленовая» группа представляет собой алкиленовую группу, имеющую от одного до шести атомов углерода.

[0049] В контексте данного документа термин «необязательно замещенная» относится к группе, которая незамещена или замещена определенными далее заместителями. Например, группа, которая «необязательно замещена 1-2 галогенами», является незамещенной, замещенной 1 галогеновой группой или замещенной 2 галогеновыми группами.

[0050] Если не указано иное, соединения по изобретению, определенные по химическому названию или химической структуре, включают все стереоизомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), изомеры по двойной связи (например, (Z) и (E)), конформационные изомеры и таутомеры соединений, определенных по химическим названиям или химическим структурам, предложенным в данном документе. Кроме того, одиночные стереоизомеры, изомеры по двойной связи, конформационные изомеры и таутомеры, а также смеси стереоизомеров, изомеров по двойной связи, конформационных

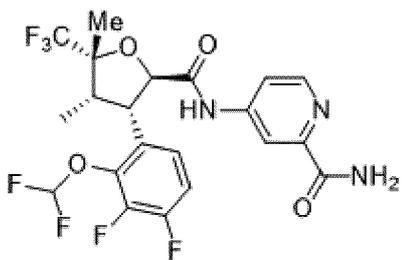
изомеров и таутомеров входят в объем данного изобретения.

[0051] В контексте данного документа в любой химической структуре или формуле жирная или штрихованная прямая связь ( или  , соответственно), присоединенная к стереоцентру соединения, например как в



обозначает относительную стереохимию стереоцентра относительно другого(их) стереоцентра(ов), к которым присоединены жирные или штрихованные прямые связи.

[0052] В контексте данного документа в любой химической структуре или формуле жирная или штрихованная клиновидная связь ( или  , соответственно), присоединенная к стереоцентру соединения, например как в



обозначает абсолютную стереохимию стереоцентра, а также относительную стереохимию стереоцентра относительно другого(их) стереоцентра(ов), к которым присоединены жирные или штрихованные клиновидные связи.

[0053] В контексте данного документа префикс «*rac*-», используемый в связи с хиральным соединением, относится к рацемической смеси соединения. В соединении, несущем префикс «*rac*-», обозначения (R)- и (S)- в химическом названии отражают относительную стереохимию соединения.

[0054] В контексте данного документа префикс «*rel*-», используемый в связи с хиральным соединением, относится к одному энантиомеру с неизвестной абсолютной конфигурацией. В соединении, несущем префикс «*rel*-», обозначения (R)- и (S)- в химическом названии отражают относительную стереохимию соединения, но необязательно отражают абсолютную стереохимию соединения.

[0055] В контексте данного документа термин «соединение» в отношении соединений по изобретению относится к выборке молекул, имеющих идентичные химические структуры за исключением возможной изотопной вариации среди атомов, составляющих эти молекулы. Термин «соединение» включает такую выборку молекул вне зависимости от чистоты заданного образца, содержащего эту выборку молекул. Таким образом, термин «соединение» включает такую выборку молекул в чистой форме, в смеси

(например, растворе, суспензии, коллоиде или фармацевтической композиции или лекарственной форме) с одним или более веществами или в форме гидрата, сольвата и сокристалла.

[0056] В тексте описания и формуле изобретения, если не указано иное, подразумевается, что любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп в любом соединении по изобретению, представляет собой стабильный изотоп указанного элемента. В примерах, в которых атом, специально не обозначен как конкретный изотоп в любом соединении по изобретению, не было предпринято каких-либо попыток обогатить этот атом в отношении конкретного изотопа и, следовательно, специалисту в данной области техники будет понятно, что такой атом вероятно представляет изотопный состав указанного элемента с приближенной к естественной распространенностью.

[0057] В контексте данного документа термин «стабильный» в отношении изотопа означает, что по имеющимся данным изотоп не подвержен спонтанному радиоактивному распаду. Стабильные изотопы включают, но не ограничиваются этим, изотопы, для которых не был определен тип распада в V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980).

[0058] В контексте данного документа в тексте описания и формуле изобретения «Н» относится к водороду и включает любой стабильный изотоп водорода, а именно ^1H и D. В примерах, в которых атом обозначен как «Н», не было предпринято каких-либо попыток обогатить этот атом в отношении конкретного изотопа водорода и, следовательно, специалисту в данной области техники будет понятно, что такой атом водорода вероятно представляет концентрацию водорода с приближенной к естественной распространенностью.

[0059] В контексте данного документа « ^1H » относится к протию. Когда атом в соединении по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли обозначен как протий, протий находится в указанной позиции в концентрации протия, соответствующей по меньшей мере естественной распространенности.

[0060] В контексте данного документа «D», «d» и « ^2H » относятся к дейтерию.

[0061] В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли включают каждый составляющий атом с изотопным составом указанного элемента с приближенной к естественной распространенностью.

[0062] В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли содержат один или более атомов, имеющих атомную массу или атомное число, которые отличаются от атомной массы или атомного числа наиболее распространенного изотопа указанного элемента («изотопно меченные соединения и соли»). Примеры стабильных изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходящими для изобретения, включают, без ограничения, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фосфора, например, ^2H , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O и ^{31}P , соответственно.

[0063] Изотопно меченные соединения и соли можно использовать в ряде полезных

способов, в том числе как лекарственные средства. В некоторых вариантах осуществления изотопно меченные соединения и соли мечены дейтерием (^2H). Меченные дейтерием (^2H) соединения и соли являются терапевтически полезными и обладают потенциальными терапевтическими преимуществами по сравнению с не мечеными ^2H соединениями. В общем случае меченные дейтерием (^2H) соединения и соли могут иметь более высокую метаболическую стабильность по сравнению с теми, которые не мечены изотопами, благодаря кинетическому изотопному эффекту, описанному ниже. Более высокая метаболическая стабильность транслируется непосредственно в повышенное *in vivo* время полужизни или меньшие дозировки, что в большинстве обстоятельств представляло бы предпочтительный вариант осуществления настоящего изобретения. Изотопно меченные соединения и соли обычно можно получать, проводя процедуры, описанные в схемах синтеза, примерах и относящемся к ним описании, замещая не меченный изотопом реагент легко доступным меченым изотопом реагентом.

[0064] Меченные дейтерием (^2H) соединения и соли могут влиять на скорость окислительного метаболизма соединения за счет первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции вследствие обмена изотопных ядер, который в свою очередь вызван изменениями в энергии основного состояния ковалентных связей, участвующих в реакции. Обмен более тяжелого изотопа обычно приводит к снижению энергии основного состояния для химической связи и, таким образом, вызывает уменьшение ограничивающего скорость разрыва связи. Если разрыв связи происходит в области седловой точки или вблизи нее вдоль координаты многокомпонентной реакции, скорости распределения продуктов могут существенно меняться. Например, если дейтерий связан с атомом углерода в не подлежащей обмену позиции, типичной является разница в скорости $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=2-7$. Дополнительное обсуждение смотрите в S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, в полном объеме включенной в данный документ посредством ссылки.

[0065] Концентрацию изотопа (например, дейтерия), включенного в заданной позиции изотопно меченного соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, можно определить по коэффициенту изотопного обогащения. В контексте данного документа термин «коэффициент изотопного обогащения» означает соотношение между распространенностью изотопа в заданной позиции в изотопно меченном соединении (или соли) и естественной распространенностью изотопа.

[0066] Когда атом в соединении по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли обозначен как дейтерий, такое соединение (или соль) имеет коэффициент изотопного обогащения в отношении такого атома, составляющий по меньшей мере 3000 (~ 45% включения дейтерия). В некоторых вариантах осуществления коэффициент изотопного обогащения составляет по меньшей мере 3500 (~ 52,5% включения дейтерия), по меньшей мере 4000 (~ 60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (~ 67,5% включения дейтерия), по меньшей мере 5000 (~ 75% включения

дейтерия), по меньшей мере 5500 (~ 82,5% включения дейтерия), по меньшей мере 6000 (~ 90% включения дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (~ 95% включения дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (~ 97% включения дейтерия), по меньшей мере 6600 (~ 99% включения дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (~ 99,5% включения дейтерия).

[0067] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой H или CH₃. В других вариантах осуществления N(R)₂ представляет собой NHCH₃.

[0068] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{2a} представляет собой C-R^{2a}. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой H, D, галоген или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления R^{2a} представляет собой H, D, F или CH₃. В некоторых вариантах осуществления X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F.

[0069] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой C-R^{2a}, и R^{2a} представляет собой H.

[0070] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N⁺-O⁻. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-R^{4a}. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{4a} представляет собой H или F. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-F. В некоторых вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-F.

[0071] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой C-R^{4a}, и R^{4a} представляет собой галоген.

[0072] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{5a} представляет собой C-R^{5a}. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой H, D, галоген или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления R^{5a} представляет собой H, D, F или CH₃. В некоторых вариантах осуществления X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F.

[0073] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5a} представляет

собой $C-R^{5a}$, и R^{5a} представляет собой H.

[0074] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{6a} представляет собой $C-R^{6a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой H, D, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{6a} представляет собой H, D, F или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C- CH_3 или C-F.

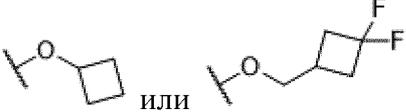
[0075] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6a} представляет собой $C-R^{6a}$, и R^{6a} представляет собой H.

[0076] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 или циклопропил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой CH_3 и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой CH_3 .

[0077] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2 , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CH_3 и R^{5b2} представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CF_3 и R^{5b2} представляет собой CH_3 .

[0078] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{2c} представляет собой OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-

C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, OCH_3 , OCD_3 , OCH_2CH_3 или $OCHF_2$. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой H, F, CH_3 , $CH=CH_2$, OH, OCH_3 ,

OCD_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,  или . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCD_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH_2CH_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой $OCHF_2$.

[0079] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{3c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{3c} представляет собой $C-R^{3c}$. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , CHF_2 , CF_3 , F или Cl. В некоторых вариантах осуществления X^{3c} представляет собой N, C-H, C- CH_3 , C- CH_2CH_3 , C- CHF_2 , C- CF_3 , C-F или C-Cl.

[0080] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{3c} представляет собой $C-R^{3c}$, и R^{3c} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, F, Cl или CH_3 . В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой F. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой Cl. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой CH_3 .

[0081] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4c} представляет собой $C-R^{4c}$. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой H, CHF_2 , CF_3 или F. В некоторых вариантах осуществления X^{4c} представляет собой N, C-H, C- CHF_2 , C- CF_3 или C-F.

[0082] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к

соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4c} представляет собой $C-R^{4c}$, и R^{4c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой F.

[0083] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{5c} представляет собой $C-R^{5c}$. В других вариантах осуществления R^{5c} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{5c} представляет собой H, D или Cl. В некоторых вариантах осуществления X^{5c} представляет собой N, C-H, C-D или C-Cl.

[0084] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5c} представляет собой $C-R^{5c}$, и R^{5c} представляет собой H.

[0085] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{6c} представляет собой $C-R^{6c}$. В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления X^{6c} представляет собой N, C-H или C-F.

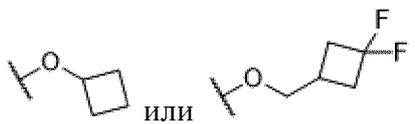
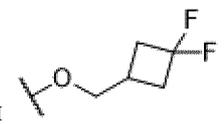
[0086] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{6c} представляет собой H.

[0087] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген; X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-галоген; X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген; X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген; каждый R представляет собой H или CH₃; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -L¹-L²-(C₃-C₆ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами; X^{3c} представляет собой $C-R^{3c}$; R^{3c} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; X^{4c} представляет собой $C-R^{4c}$; R^{4c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ галогеналкил; X^{5c} представляет собой $C-R^{5c}$; R^{5c} представляет собой H или галоген; X^{6c} представляет собой $C-R^{6c}$; и R^{6c} представляет собой H или галоген.

[0088] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой $C-R^{2a}$; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой $C-R^{5a}$; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой $C-R^{6a}$; R^{6a} представляет собой H; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H

или C₁-C₆ алкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[0089] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-F; X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; каждый R представляет собой H или CH₃; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃ или циклопропил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CHF₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃ или CF₃; R^{2c} представляет собой H, F, CH₃, CH=CH₂, OH, OCH₃, OCD₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂,

OCHF₂,  или ; X^{3c} представляет собой N, C-H, C-CH₃, C-CH₂CH₃, C-CHF₂, C-CF₃, C-F или C-Cl; X^{4c} представляет собой N, C-H, C-CHF₂, C-CF₃ или C-F; X^{5c} представляет собой N, C-H, C-D или C-Cl; и X^{6c} представляет собой N, C-H или C-F.

[0090] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH₃; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH₃ или CF₃; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[0091] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; R^{4b1} представляет собой C₁-C₆ алкил; R^{4b2} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой C₁-C₆ алкил; R^{5b2} представляет собой C₁-C₆ галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

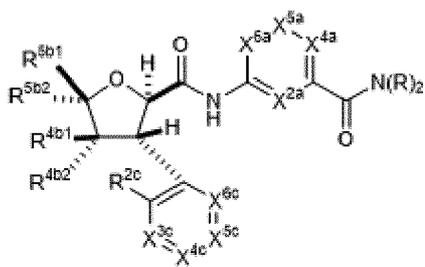
[0096] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой CH₃; R^{5b2} представляет собой CF₃; R^{4b1} представляет собой H; R^{4b2} представляет собой CH₃; R^{2c} представляет собой C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[0097] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой CF₃; R^{5b2} представляет собой CH₃; R^{4b1} представляет собой CH₃; R^{4b2} представляет собой H; R^{2c} представляет собой C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[0098] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой CF₃; R^{5b2} представляет собой CH₃; R^{4b1} представляет собой H, и R^{4b2} представляет собой CH₃; R^{2c} представляет собой C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[0099] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I) (включая любые из его вышеприведенных вариантов осуществления), т. е. соединению, находящемуся не в форме соли.

[00100] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X^{2a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{2a}$;

X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{4a}$;

X^{5a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{5a}$;

X^{6a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{6a}$;

каждый R независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

каждый из R^{2a} , R^{4a} , R^{5a} и R^{6a} независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_6 галогеналкил;

X^{3c} представляет собой N или $C-R^{3c}$;

X^{4c} представляет собой N или $C-R^{4c}$;

X^{5c} представляет собой N или $C-R^{5c}$;

X^{6c} представляет собой N или $C-R^{6c}$;

R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами;

L^1 представляет собой связь или O;

L^2 представляет собой связь или C_1-C_6 алкилен;

R^{3c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{4c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{5c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

R^{6c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

при условии, что не более двух из X^{2a} , X^{4a} , X^{5a} и X^{6a} представляют собой N или N^+-O^- ; и

при условии, что не более одного из X^{3c} , X^{4c} , X^{5c} и X^{6c} представляют собой N.

[00101] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой $C-R^{2a}$; X^{5a} представляет собой $C-R^{5a}$; X^{6a} представляет собой $C-R^{6a}$; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или

C_1-C_6 галогеналкил; X^{3c} представляет собой $C-R^{3c}$; X^{4c} представляет собой $C-R^{4c}$; X^{5c} представляет собой $C-R^{5c}$; X^{6c} представляет собой $C-R^{6c}$; и R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[00102] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления $N(R)_2$ представляет собой $NHCH_3$.

[00103] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{2a} представляет собой $C-R^{2a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой H, D, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{2a} представляет собой H, D, F или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C- CH_3 или C-F.

[00104] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой $C-R^{2a}$, и R^{2a} представляет собой H.

[00105] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N^+-O^- . В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой $C-R^{4a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{4a} представляет собой H или F. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-F. В некоторых вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- , C-H или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- , C-H или C-F.

[00106] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой $C-R^{4a}$, и R^{4a} представляет собой галоген.

[00107] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{5a} представляет собой $C-R^{5a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой H, D, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{5a} представляет собой H, D, F или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C- CH_3 или C-F.

[00108] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к

соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5a} представляет собой $C-R^{5a}$, и R^{5a} представляет собой H.

[00109] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{6a} представляет собой $C-R^{6a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой H, D, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{6a} представляет собой H, D, F или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C- CH_3 или C-F.

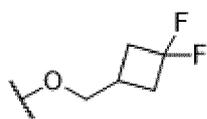
[00110] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6a} представляет собой $C-R^{6a}$, и R^{6a} представляет собой H.

[00111] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 или циклопропил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой CH_3 и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой CH_3 .

[00112] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2 , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CH_3 и R^{5b2} представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CF_3 и R^{5b2} представляет собой CH_3 .

[00113] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{2c}

представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -L¹-L²-(C₃-C₆ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C₁-C₆ алкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C₁-C₆ галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой -L¹-L²-(C₃-C₆ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, OCH₃, OCD₃, OCH₂CH₃ или OCHF₂. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой H, F, CH₃, CH=CH₂, OH, OCH₃, OCD₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCHF₂,  или



. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH₃. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCD₃. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH₂CH₃. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCHF₂.

[00114] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{3c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{3c} представляет собой C-R^{3c}. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃, CHF₂, CF₃, F или Cl. В некоторых вариантах осуществления X^{3c} представляет собой N, C-H, C-CH₃, C-CH₂CH₃, C-CHF₂, C-CF₃, C-F или C-Cl.

[00115] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; и R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, F, Cl или CH₃. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой F. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой Cl. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой CH₃.

[00116] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4c} представляет собой C-R^{4c}. В

других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой Н, галоген или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой Н, CHF_2 , CF_3 или F. В некоторых вариантах осуществления X^{4c} представляет собой N, C-H, C- CHF_2 , C- CF_3 или C-F.

[00117] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4c} представляет собой C- R^{4c} ; и R^{4c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой F.

[00118] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{5c} представляет собой C- R^{5c} . В других вариантах осуществления R^{5c} представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления R^{5c} представляет собой Н, D или Cl. В некоторых вариантах осуществления X^{5c} представляет собой N, C-H, C-D или C-Cl.

[00119] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5c} представляет собой C- R^{5c} ; и R^{5c} представляет собой Н.

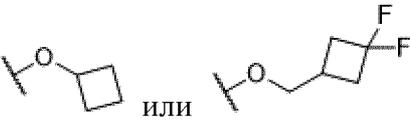
[00120] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{6c} представляет собой C- R^{6c} . В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой Н или галоген. В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой Н или F. В некоторых вариантах осуществления X^{6c} представляет собой N, C-H или C-F.

[00121] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{6c} представляет собой Н.

[00122] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 алкил) или C-галоген; X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- , C-H или C-галоген; X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 алкил) или C-галоген; X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 алкил) или C-галоген; каждый R представляет собой Н или CH_3 ; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой Н, C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой Н, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами; X^{3c} представляет собой C- R^{3c} ; R^{3c} представляет собой Н, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; X^{4c} представляет собой C- R^{4c} ; R^{4c} представляет собой Н, галоген или C_1-C_6 галогеналкил; X^{5c} представляет собой C- R^{5c} ; R^{5c} представляет собой Н или галоген; X^{6c} представляет собой C- R^{6c} ; и R^{6c} представляет собой Н или галоген.

[00123] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[00124] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-F; X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; каждый R представляет собой H или CH₃; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃ или циклопропил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CHF₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃ или CF₃; R^{2c} представляет собой H, F, CH₃, CH=CH₂, OH, OCH₃, OCD₃, OCH₂CH₃,

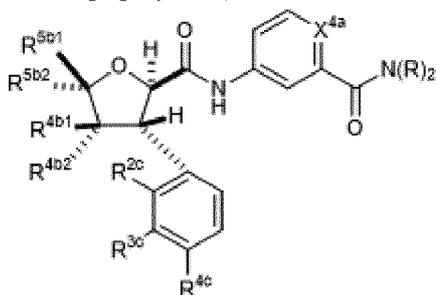
OCH(CH₃)₂, OCHF₂,  или ; X^{3c} представляет собой N, C-H, C-CH₃, C-CH₂CH₃, C-CHF₂, C-CF₃, C-F или C-Cl; X^{4c} представляет собой N, C-H, C-CHF₂, C-CF₃ или C-F; X^{5c} представляет собой N, C-H, C-D или C-Cl; и X^{6c} представляет собой N, C-H или C-F.

[00125] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH₃; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH₃ или CF₃; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[00126] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a}

соединению формулы (I-A) (включая любые из его вышеприведенных вариантов - осуществления), т. е. соединению, находящемуся не в форме соли.

[00135] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1)



I-A-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{4a}$;

каждый R независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^{4a} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R^{3c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

R^{4c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

[00136] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N^+-O^- . В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой $C-R^{4a}$. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-F.

[00137] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления $N(R)_2$ представляет собой $NHCH_3$.

[00138] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{4a} представляет собой галоген.

[00139] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах

осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой CH_3 и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой CH_3 .

[00140] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CH_3 и R^{5b2} представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CF_3 и R^{5b2} представляет собой CH_3 .

[00141] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{2c} представляет собой OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, OCH_3 , OCD_3 , OCH_2CH_3 или $OCHF_2$. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCD_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH_2CH_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой $OCHF_2$.

[00142] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{3c} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, F, Cl или CH_3 . В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой F. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой Cl. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой CH_3 .

[00143] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{4c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой F.

[00144] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо

представляет собой N; каждый R представляет собой H; R^{4b1} представляет собой CH₃; R^{4b2} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой CH₃; R^{5b2} представляет собой CF₃; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; и R^{4c} представляет собой галоген.

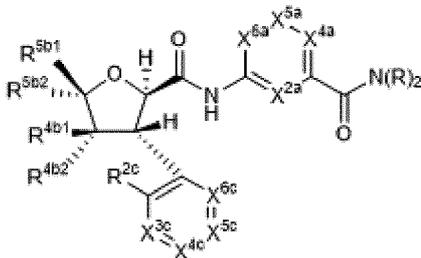
[00151] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; R^{4b1} представляет собой H; R^{4b2} представляет собой CH₃; R^{5b1} представляет собой CH₃; R^{5b2} представляет собой CF₃; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; и R^{4c} представляет собой галоген.

[00152] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; R^{4b1} представляет собой CH₃; R^{4b2} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой CF₃; R^{5b2} представляет собой CH₃; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; и R^{4c} представляет собой галоген.

[00153] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; R^{4b1} представляет собой H, и R^{4b2} представляет собой CH₃; R^{5b1} представляет собой CF₃; R^{5b2} представляет собой CH₃; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; и R^{4c} представляет собой галоген.

[00154] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-A-1) (включая любые из его вышеприведенных вариантов - осуществления), т. е. соединению, находящемуся не в форме соли.

[00155] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B)



I-B

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X^{2a} представляет собой N, N⁺-O⁻ или C-R^{2a};

X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻ или C-R^{4a};

X^{5a} представляет собой N, N⁺-O⁻ или C-R^{5a};

X^{6a} представляет собой N, N⁺-O⁻ или C-R^{6a};

каждый R независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

каждый из R^{2a} , R^{4a} , R^{5a} и R^{6a} независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_6 галогеналкил;

X^{3c} представляет собой N или $C-R^{3c}$;

X^{4c} представляет собой N или $C-R^{4c}$;

X^{5c} представляет собой N или $C-R^{5c}$;

X^{6c} представляет собой N или $C-R^{6c}$;

R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами;

L^1 представляет собой связь или O;

L^2 представляет собой связь или C_1-C_6 алкилен;

R^{3c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{4c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{5c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

R^{6c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

при условии, что не более двух из X^{2a} , X^{4a} , X^{5a} и X^{6a} представляют собой N или N^+ -O⁻; и

при условии, что не более одного из X^{3c} , X^{4c} , X^{5c} и X^{6c} представляют собой N.

[00156] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой $C-R^{2a}$; X^{5a} представляет собой $C-R^{5a}$; X^{6a} представляет собой $C-R^{6a}$; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; X^{3c} представляет собой $C-R^{3c}$; X^{4c} представляет собой $C-R^{4c}$; X^{5c} представляет собой $C-R^{5c}$; X^{6c} представляет собой $C-R^{6c}$; и R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

[00157] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления $N(R)_2$ представляет собой $NHCH_3$.

[00158] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{2a} представляет собой $C-R^{2a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой H, D, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{2a} представляет собой H, D, F или CH_3 . В

некоторых вариантах осуществления X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F.

[00159] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой C-R^{2a}, и R^{2a} представляет собой H.

[00160] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N⁺-O⁻. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-R^{4a}. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4a} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{4a} представляет собой H или F. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-F. В некоторых вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-F.

[00161] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой C-R^{4a}, и R^{4a} представляет собой галоген.

[00162] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{5a} представляет собой C-R^{5a}. В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой H, D, галоген или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления R^{5a} представляет собой H, D, F или CH₃. В некоторых вариантах осуществления X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F.

[00163] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5a} представляет собой C-R^{5a}, и R^{5a} представляет собой H.

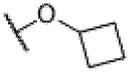
[00164] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{6a} представляет собой C-R^{6a}. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой H, D, галоген или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления R^{6a} представляет собой H, D, F или CH₃. В некоторых вариантах осуществления X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F.

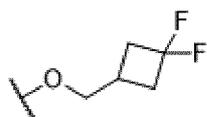
[00165] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6a} представляет собой C-R^{6a}, и R^{6a} представляет собой H.

[00166] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 циклоалкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 или циклопропил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой C_1 - C_6 алкил и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой CH_3 и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой CH_3 .

[00167] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2 , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1 - C_6 алкил и R^{5b2} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил и R^{5b2} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CH_3 и R^{5b2} представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CF_3 и R^{5b2} представляет собой CH_3 .

[00168] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{2c} представляет собой OH, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, OCH_3 , OCD_3 , OCH_2CH_3 или $OCHF_2$. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой H, F,

CH₃, CH=CH₂, OH, OCH₃, OCD₃, OCH₂CH₃, OCH(CH₃)₂, OCHF₂,  или



. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH₃. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCD₃. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH₂CH₃. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCHF₂.

[00169] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{3c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{3c} представляет собой C-R^{3c}. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃, CHF₂, CF₃, F или Cl. В некоторых вариантах осуществления X^{3c} представляет собой N, C-H, C-CH₃, C-CH₂CH₃, C-CHF₂, C-CF₃, C-F или C-Cl.

[00170] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; и R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, F, Cl или CH₃. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой F. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой Cl. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой CH₃.

[00171] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4c} представляет собой C-R^{4c}. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой H, CHF₂, CF₃ или F. В некоторых вариантах осуществления X^{4c} представляет собой N, C-H, C-CHF₂, C-CF₃ или C-F.

[00172] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; и R^{4c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой F.

[00173] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{5c} представляет собой C-R^{5c}. В

других вариантах осуществления R^{5c} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{5c} представляет собой H, D или Cl. В некоторых вариантах осуществления X^{5c} представляет собой N, C-H, C-D или C-Cl.

[00174] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5c} представляет собой C- R^{5c} ; и R^{5c} представляет собой H.

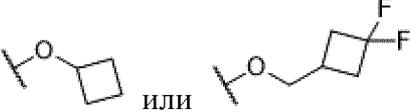
[00175] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{6c} представляет собой C- R^{6c} . В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления X^{6c} представляет собой N, C-H или C-F.

[00176] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{6c} представляет собой H.

[00177] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген; X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-галоген; X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген; X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген; каждый R представляет собой H или CH₃; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -L¹-L²-(C₃-C₆ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами; X^{3c} представляет собой C- R^{3c} ; R^{3c} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; X^{4c} представляет собой C- R^{4c} ; R^{4c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ галогеналкил; X^{5c} представляет собой C- R^{5c} ; R^{5c} представляет собой H или галоген; X^{6c} представляет собой C- R^{6c} ; и R^{6c} представляет собой H или галоген.

[00178] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C- R^{2a} ; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C- R^{5a} ; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C- R^{6a} ; R^{6a} представляет собой H; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C- R^{3c} ; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C- R^{4c} ; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C- R^{5c} ; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C- R^{6c} ; и R^{6c} представляет собой H.

[00179] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-F; X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; каждый R представляет собой H или CH₃; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃ или циклопропил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CHF₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃ или CF₃; R^{2c} представляет собой H, F, CH₃, CH=CH₂, OH, OCH₃, OCD₃, OCH₂CH₃,

OCH(CH₃)₂, OCHF₂,  ; X^{3c} представляет собой N, C-H, C-CH₃, C-CH₂CH₃, C-CHF₂, C-CF₃, C-F или C-Cl; X^{4c} представляет собой N, C-H, C-CHF₂, C-CF₃ или C-F; X^{5c} представляет собой N, C-H, C-D или C-Cl; и X^{6c} представляет собой N, C-H или C-F.

[00180] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH₃; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH₃ или CF₃; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[00181] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; R^{4b1} представляет собой C₁-C₆ алкил; R^{4b2} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой C₁-C₆ алкил; R^{5b2} представляет собой C₁-C₆ галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[00182] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a}

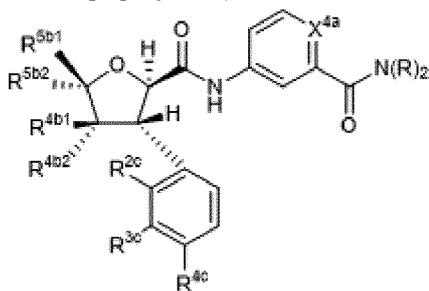
представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой CH₃; R^{5b2} представляет собой CF₃; R^{4b1} представляет собой H; R^{4b2} представляет собой CH₃; R^{2c} представляет собой C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[00187] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой CF₃; R^{5b2} представляет собой CH₃; R^{4b1} представляет собой CH₃; R^{4b2} представляет собой H; R^{2c} представляет собой C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[00188] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой CF₃; R^{5b2} представляет собой CH₃; R^{4b1} представляет собой H, и R^{4b2} представляет собой CH₃; R^{2c} представляет собой C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[00189] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B) (включая любые из его вышеприведенных вариантов - осуществления), т. е. соединению, находящемуся не в форме соли.

[00190] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1)



I-B-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{4a}$;

каждый R независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

R^{4a} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси;

R^{3c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

R^{4c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

[00191] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N^+-O^- . В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой $C-R^{4a}$. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-F.

[00192] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления $N(R)_2$ представляет собой $NHCH_3$.

[00193] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{4a} представляет собой галоген.

[00194] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой CH_3 и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой CH_3 .

[00195] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{5b2}

представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CH_3 и R^{5b2} представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CF_3 и R^{5b2} представляет собой CH_3 .

[00196] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{2c} представляет собой OH , C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH , OCH_3 , OCD_3 , OCH_2CH_3 или $OCHF_2$. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCD_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH_2CH_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой $OCHF_2$.

[00197] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{3c} представляет собой H , галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H , F , Cl или CH_3 . В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H . В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой F . В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой Cl . В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой CH_3 .

[00198] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{4c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой F .

[00199] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N ; каждый R представляет собой H ; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH , C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси; R^{3c} представляет собой H , галоген или C_1-C_6 алкил; и R^{4c} представляет собой галоген.

[00200] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N ; каждый R представляет собой H ; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH_3 ; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H , CH_3 или CF_3 ; R^{2c} представляет собой OH , C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси; R^{3c} представляет собой H , галоген или C_1-C_6 алкил; и R^{4c} представляет собой галоген.

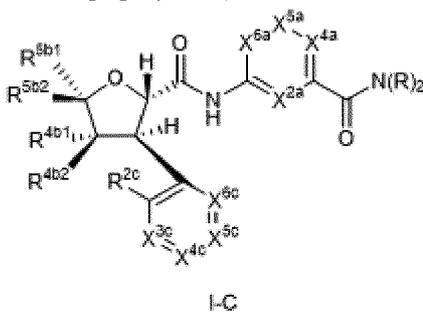
[00201] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к

соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; R^{4b1} представляет собой CH_3 ; R^{4b2} представляет собой H; R^{5b1} представляет собой CF_3 ; R^{5b2} представляет собой CH_3 ; R^{2c} представляет собой OH, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси; R^{3c} представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил; и R^{4c} представляет собой галоген.

[00208] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; R^{4b1} представляет собой H, и R^{4b2} представляет собой CH_3 ; R^{5b1} представляет собой CF_3 ; R^{5b2} представляет собой CH_3 ; R^{2c} представляет собой OH, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси; R^{3c} представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил; и R^{4c} представляет собой галоген.

[00209] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-B-1) (включая любые из его вышеприведенных вариантов - осуществления), т. е. соединению, находящемуся не в форме соли.

[00210] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C)



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X^{2a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{2a}$;

X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{4a}$;

X^{5a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{5a}$;

X^{6a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{6a}$;

каждый R независимо представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый из R^{2a} , R^{4a} , R^{5a} и R^{6a} независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

X^{3c} представляет собой N или $C-R^{3c}$;

X^{4c} представляет собой N или $C-R^{4c}$;

X^{5c} представляет собой N или $C-R^{5c}$;

X^{6c} представляет собой N или $C-R^{6c}$;

R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_1 - C_6

галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -L¹-L²-(C₃-C₆ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами;

L¹ представляет собой связь или O;

L² представляет собой связь или C₁-C₆ алкилен;

R^{3c} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил;

R^{4c} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил;

R^{5c} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; и

R^{6c} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил;

при условии, что не более двух из X^{2a}, X^{4a}, X^{5a} и X^{6a} представляют собой N или N⁺-O⁻; и

при условии, что не более одного из X^{3c}, X^{4c}, X^{5c} и X^{6c} представляют собой N.

[00211] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси.

[00212] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой H или CH₃. В других вариантах осуществления N(R)₂ представляет собой NHCH₃.

[00213] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{2a} представляет собой C-R^{2a}. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой H, D, галоген или C₁-C₆ алкил. В других вариантах осуществления R^{2a} представляет собой H, D, F или CH₃. В некоторых вариантах осуществления X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F.

[00214] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; и R^{2a} представляет собой H.

[00215] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N⁺-O⁻. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-R^{4a}. В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4a}

представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{4a} представляет собой H или F. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-F. В некоторых вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- , C-H или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- , C-H или C-F.

[00216] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой C- R^{4a} , и R^{4a} представляет собой галоген.

[00217] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{5a} представляет собой C- R^{5a} . В некоторых вариантах осуществления R^{5a} представляет собой H, D, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{5a} представляет собой H, D, F или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C- CH_3 или C-F.

[00218] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5a} представляет собой C- R^{5a} , и R^{5a} представляет собой H.

[00219] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{6a} представляет собой C- R^{6a} . В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой H, D, галоген или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{6a} представляет собой H, D, F или CH_3 . В некоторых вариантах осуществления X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C_1-C_6 алкил) или C-галоген. В других вариантах осуществления X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C- CH_3 или C-F.

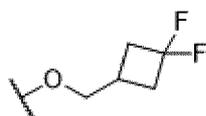
[00220] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6a} представляет собой C- R^{6a} , и R^{6a} представляет собой H.

[00221] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 или циклопропил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой CH_3 и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и

R^{4b2} представляет собой CH_3 .

[00222] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, CHF_2 , CF_2CH_3 , CH_2CF_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1 - C_6 алкил и R^{5b2} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкил и R^{5b2} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CH_3 и R^{5b2} представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CF_3 и R^{5b2} представляет собой CH_3 .

[00223] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{2c} представляет собой OH, C_1 - C_6 алкокси или C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси или $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1 - C_6 алкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1 - C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, OCH_3 , OCD_3 , OCH_2CH_3 или $OCHF_2$. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой H, F, CH_3 , $CH=CH_2$, OH, OCH_3 , OCD_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$,



или

В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCD_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OCH_2CH_3 . В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой $OCHF_2$.

[00224] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{3c}

представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{3c} представляет собой C- R^{3c} . В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, CH_3 , CH_2CH_3 , CHF_2 , CF_3 , F или Cl. В некоторых вариантах осуществления X^{3c} представляет собой N, C-H, C- CH_3 , C- CH_2CH_3 , C- CHF_2 , C- CF_3 , C-F или C-Cl.

[00225] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{3c} представляет собой C- R^{3c} ; и R^{3c} представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой C_1 - C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H, F, Cl или CH_3 . В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой F. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой Cl. В других вариантах осуществления R^{3c} представляет собой CH_3 .

[00226] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4c} представляет собой C- R^{4c} . В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой H, CHF_2 , CF_3 или F. В некоторых вариантах осуществления X^{4c} представляет собой N, C-H, C- CHF_2 , C- CF_3 или C-F.

[00227] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4c} представляет собой C- R^{4c} ; и R^{4c} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления R^{4c} представляет собой F.

[00228] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{5c} представляет собой C- R^{5c} . В других вариантах осуществления R^{5c} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{5c} представляет собой H, D или Cl. В некоторых вариантах осуществления X^{5c} представляет собой N, C-H, C-D или C-Cl.

[00229] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{5c} представляет собой C- R^{5c} ; и R^{5c} представляет собой H.

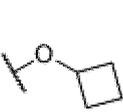
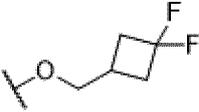
[00230] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{6c} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{6c} представляет собой C- R^{6c} . В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой H или галоген. В других вариантах осуществления R^{6c} представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления X^{6c} представляет собой N, C-H или C-F.

[00231] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{6c} представляет собой H.

[00232] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген; X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-галоген; X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген; X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-(C₁-C₆ алкил) или C-галоген; каждый R представляет собой H или CH₃; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₃-C₆ циклоалкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси или -L¹-L²-(C₃-C₆ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ галогеналкил; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H или галоген; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H или галоген.

[00233] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N; каждый R представляет собой H; X^{2a} представляет собой C-R^{2a}; R^{2a} представляет собой H; X^{5a} представляет собой C-R^{5a}; R^{5a} представляет собой H; X^{6a} представляет собой C-R^{6a}; R^{6a} представляет собой H; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C₁-C₆ алкил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C₁-C₆ алкил или C₁-C₆ галогеналкил; R^{2c} представляет собой OH, C₁-C₆ алкокси или C₁-C₆ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c}; R^{3c} представляет собой H, галоген или C₁-C₆ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c}; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c}; R^{5c} представляет собой H; X^{6c} представляет собой C-R^{6c}; и R^{6c} представляет собой H.

[00234] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{2a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; X^{4a} представляет собой N, N⁺-O⁻, C-H или C-F; X^{5a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; X^{6a} представляет собой N, C-H, C-D, C-CH₃ или C-F; каждый R представляет собой H или CH₃; каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃ или циклопропил; каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, CHF₂, CF₂CH₃, CH₂CF₃ или CF₃; R^{2c} представляет собой H, F, CH₃, CH=CH₂, OH, OCH₃, OCD₃, OCH₂CH₃,

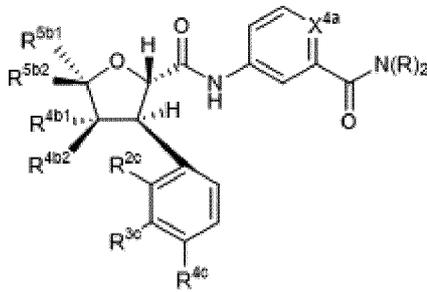
OCH(CH₃)₂, OCHF₂,  или ; X^{3c} представляет собой N, C-H, C-

представляет собой CH_3 ; R^{4b1} представляет собой CH_3 ; R^{4b2} представляет собой H ; R^{2c} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c} ; R^{3c} представляет собой H , галоген или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c} ; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c} ; R^{5c} представляет собой H ; X^{6c} представляет собой C-R^{6c} ; и R^{6c} представляет собой H .

[00243] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N ; каждый R представляет собой H ; X^{2a} представляет собой C-R^{2a} ; R^{2a} представляет собой H ; X^{5a} представляет собой C-R^{5a} ; R^{5a} представляет собой H ; X^{6a} представляет собой C-R^{6a} ; R^{6a} представляет собой H ; R^{5b1} представляет собой CF_3 ; R^{5b2} представляет собой CH_3 ; R^{4b1} представляет собой H , и R^{4b2} представляет собой CH_3 ; R^{2c} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси; X^{3c} представляет собой C-R^{3c} ; R^{3c} представляет собой H , галоген или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил; X^{4c} представляет собой C-R^{4c} ; R^{4c} представляет собой галоген; X^{5c} представляет собой C-R^{5c} ; R^{5c} представляет собой H ; X^{6c} представляет собой C-R^{6c} ; и R^{6c} представляет собой H .

[00244] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C) (включая любые из его вышеприведенных вариантов осуществления), т. е. соединению, находящемуся не в форме соли.

[00245] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C-1)



I-C-1

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

X^{4a} представляет собой N , $\text{N}^+\text{-O}^-$ или C-R^{4a} ;

каждый R независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил;

R^{4a} представляет собой H , галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил;

каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил;

каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил;

R^{2c} представляет собой H , OH , галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси;

R^{3c} представляет собой H , галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил; и

R^{4c} представляет собой H , галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкил.

[00246] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где X^{4a} представляет собой N. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой N^+-O^- . В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C- R^{4a} . В некоторых вариантах осуществления R^{4a} представляет собой галоген. В других вариантах осуществления X^{4a} представляет собой C-F.

[00247] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый R представляет собой H. В других вариантах осуществления каждый R независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления $N(R)_2$ представляет собой $NHCH_3$.

[00248] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{4a} представляет собой галоген.

[00249] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH_3 . В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой CH_3 и R^{4b2} представляет собой H. В других вариантах осуществления R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой CH_3 .

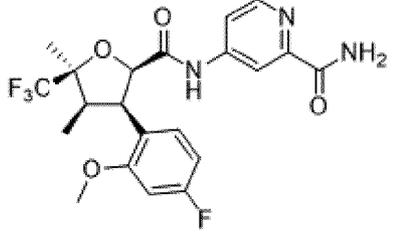
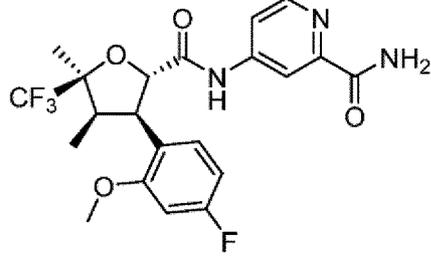
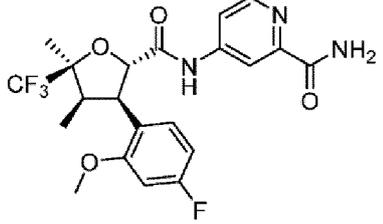
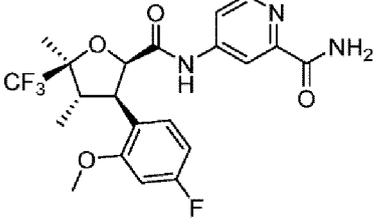
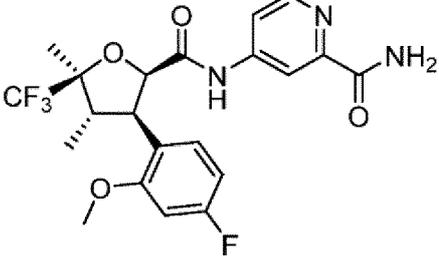
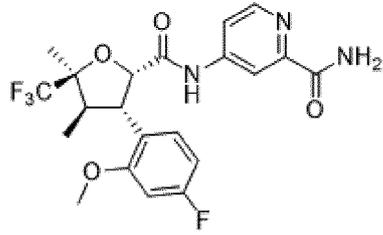
[00250] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 или CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 алкил. В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CH_3 и R^{5b2} представляет собой CF_3 . В других вариантах осуществления R^{5b1} представляет собой CF_3 и R^{5b2} представляет собой CH_3 .

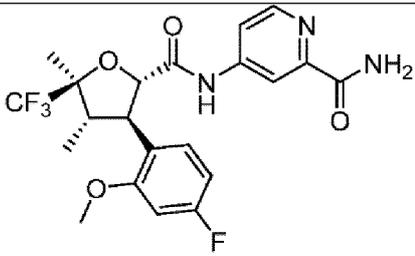
[00251] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы (I-C-1) или его фармацевтически приемлемой соли, где R^{2c} представляет собой OH, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1-C_6 алкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_1-C_6 галогеналкокси. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH, OCH_3 , OCD_3 , OCH_2CH_3 или $OCHF_2$. В других вариантах осуществления R^{2c} представляет собой OH. В других вариантах осуществления R^{2c}

соединению формулы (I-C-1) (включая любые из его вышеприведенных вариантов - осуществления), т. е. соединению, находящемуся не в форме соли.

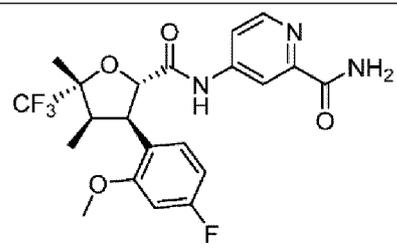
[00265] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы А, или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы А, находящемуся не в форме соли.

[00266] **Таблица А.** Структуры и названия соединений.

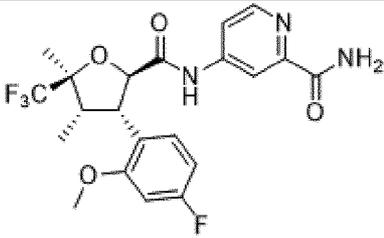
 <p>4-((2R,3R,4R,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3S,4R,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2R,3R,4S,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3R,4R,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3S,4R,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>



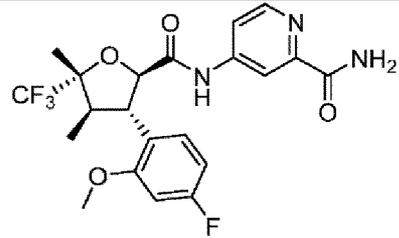
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



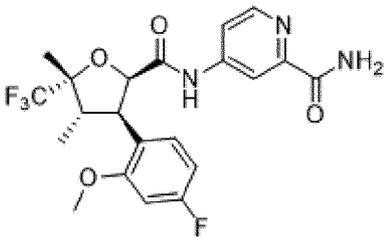
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



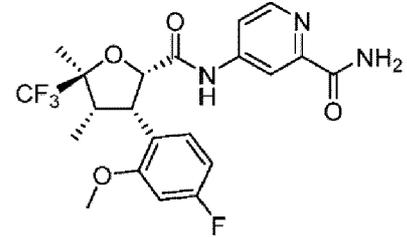
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



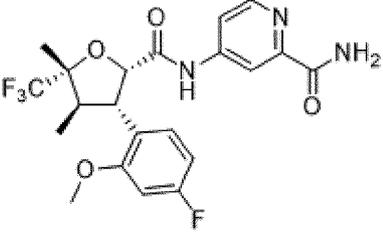
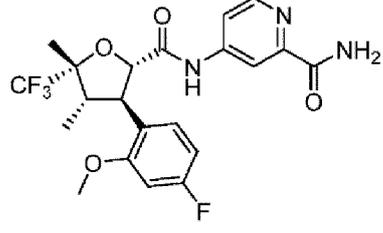
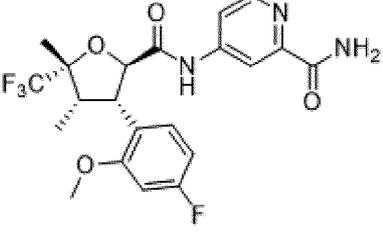
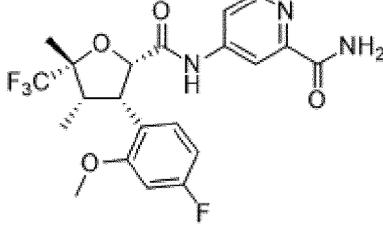
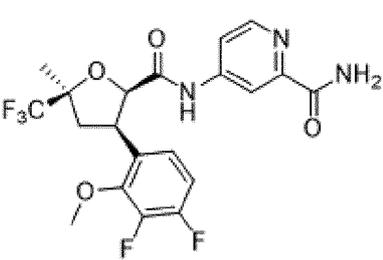
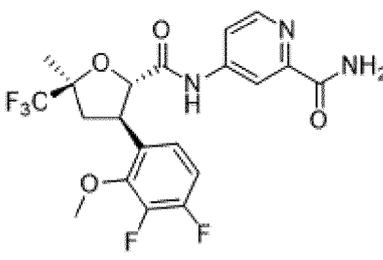
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

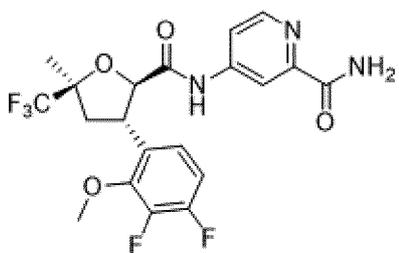


4-((2R,3R,4S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

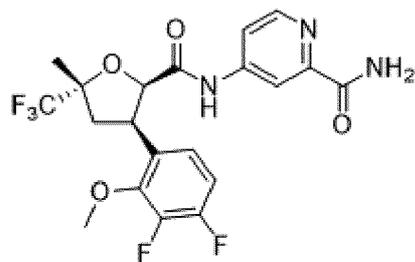


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

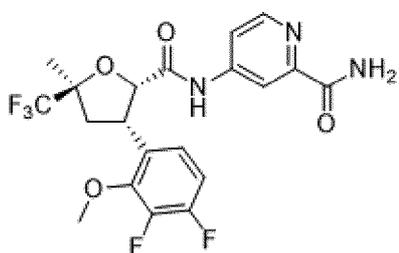
 <p>4-((2S,3S,4R,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3R,4S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3S,4S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>



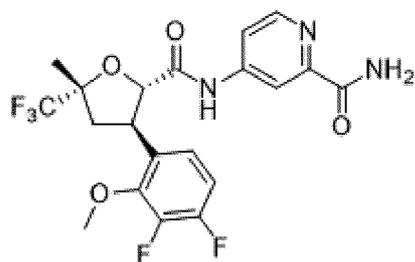
4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



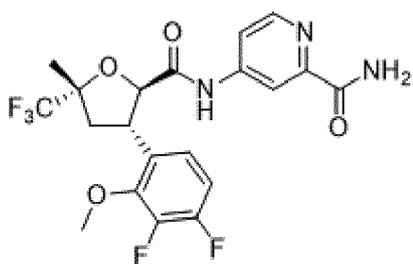
4-((2R,3R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



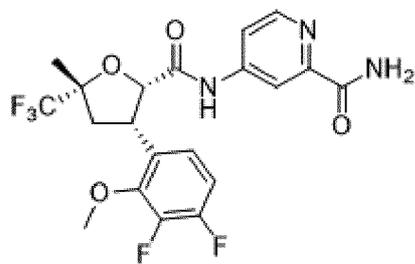
4-((2S,3S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



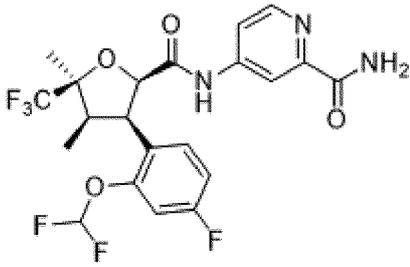
4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



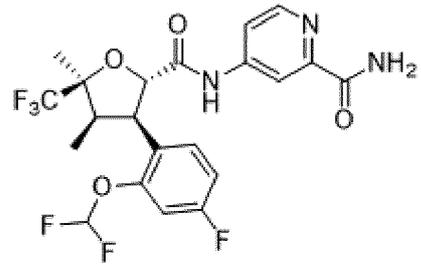
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



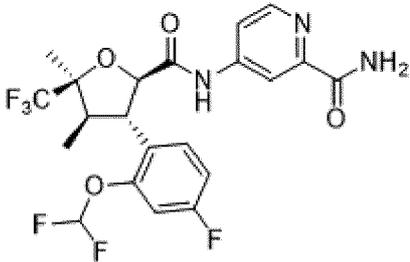
4-((2S,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



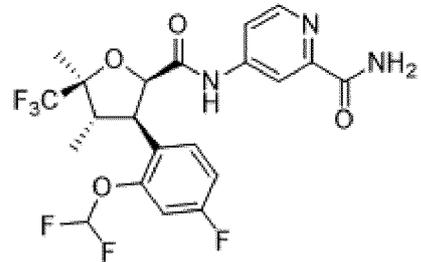
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



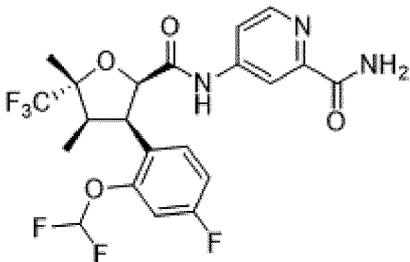
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



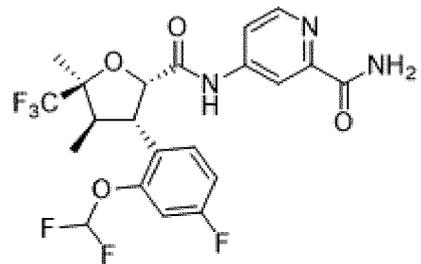
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



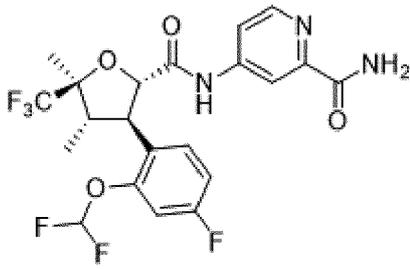
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



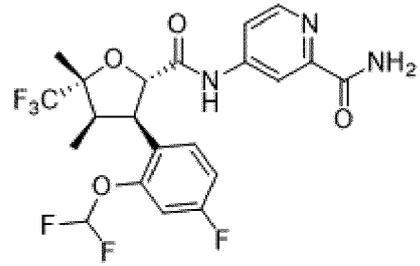
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



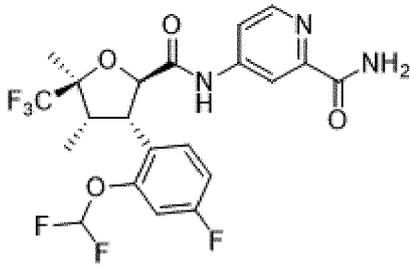
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



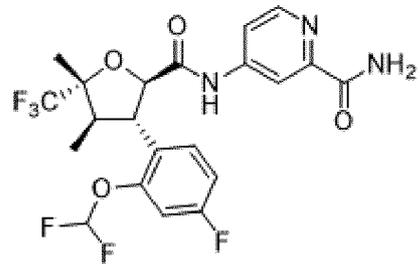
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



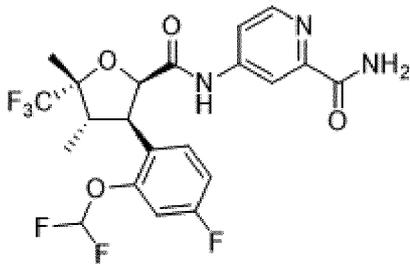
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



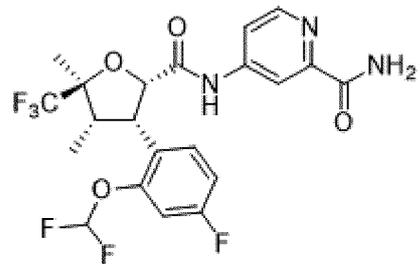
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



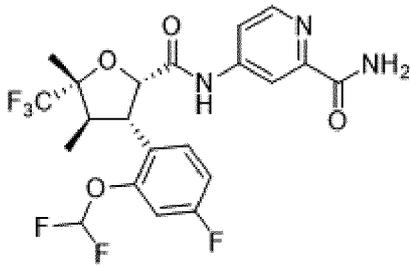
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



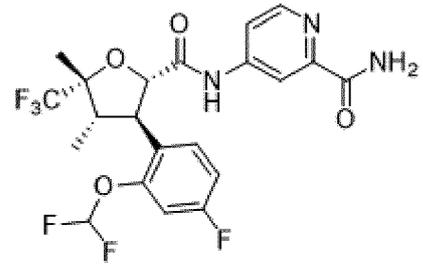
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



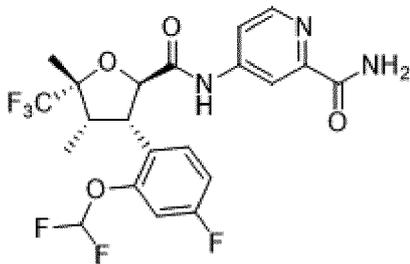
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



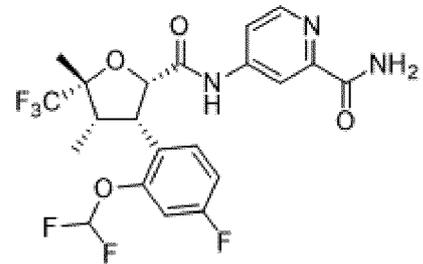
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



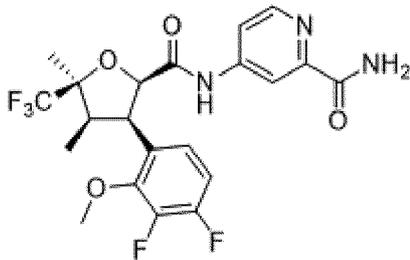
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



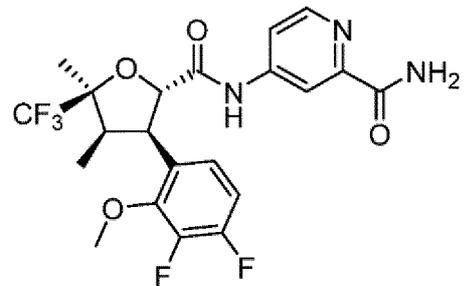
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



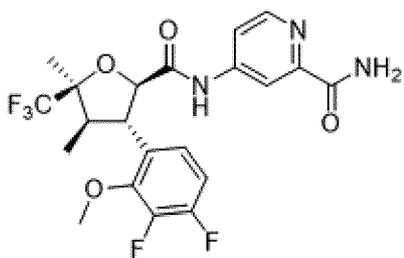
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



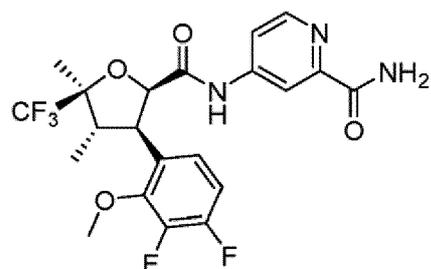
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



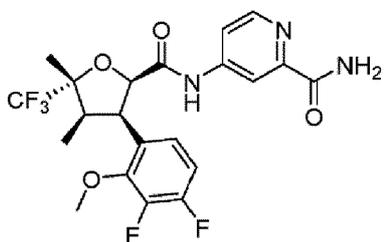
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



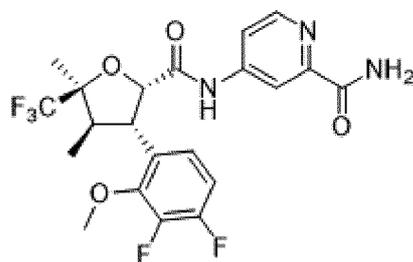
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



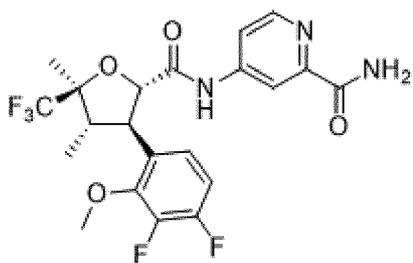
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



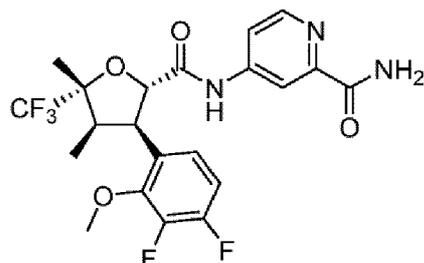
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



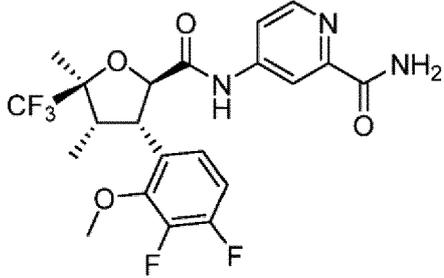
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



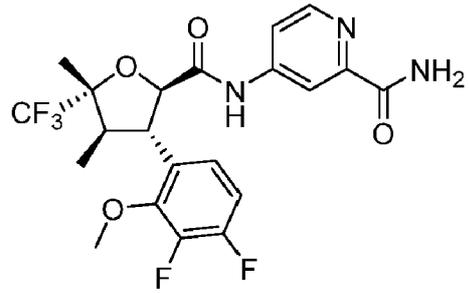
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



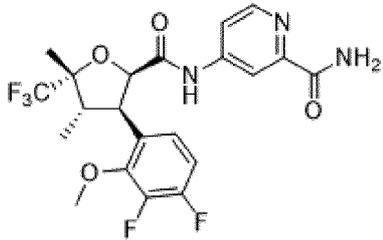
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



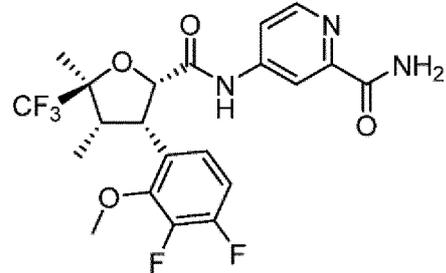
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



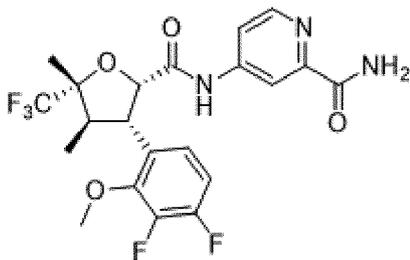
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



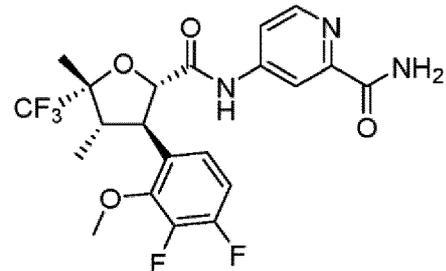
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



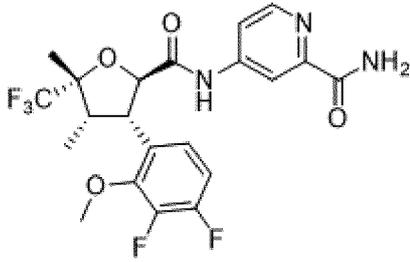
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



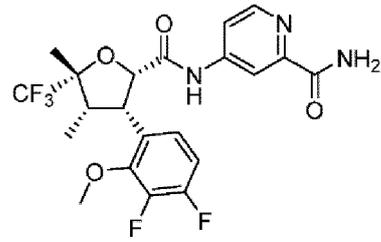
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



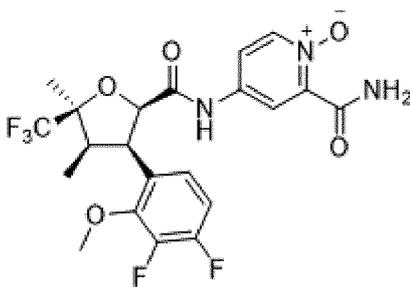
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



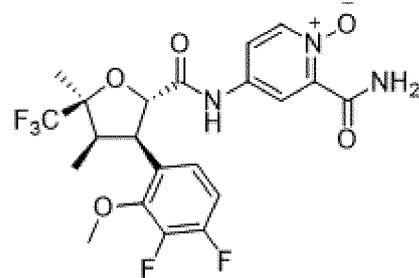
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



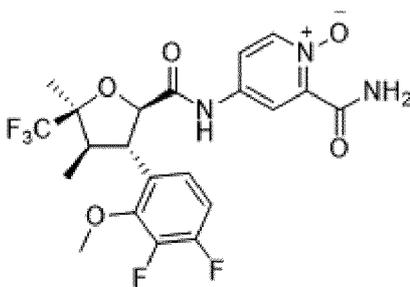
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



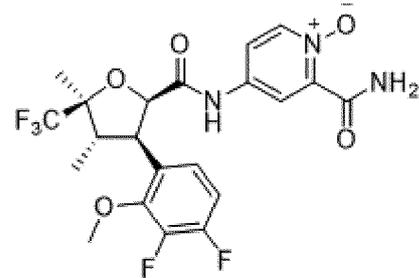
2-карбамоил-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



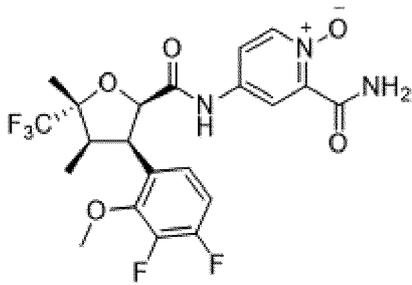
2-карбамоил-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



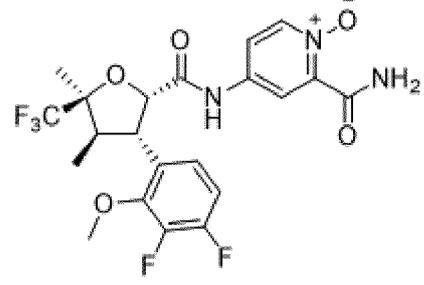
2-карбамоил-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



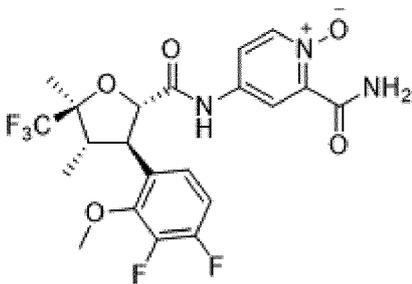
2-карбамоил-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



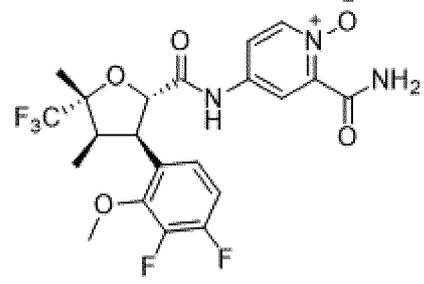
2-карбамоил-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



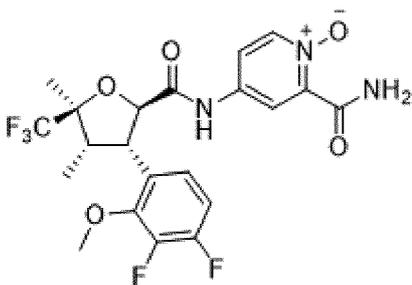
2-карбамоил-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



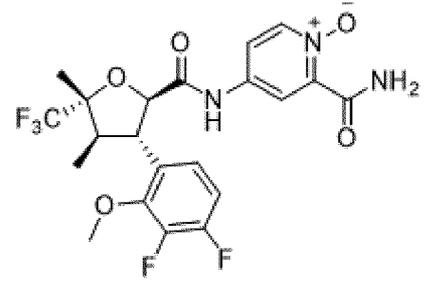
2-карбамоил-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



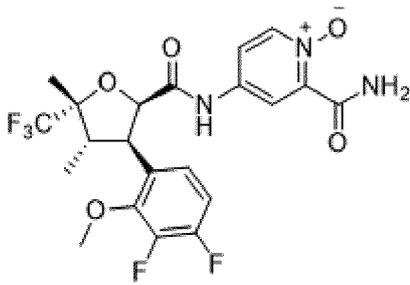
2-карбамоил-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



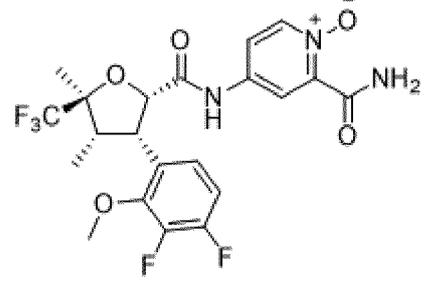
2-карбамоил-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



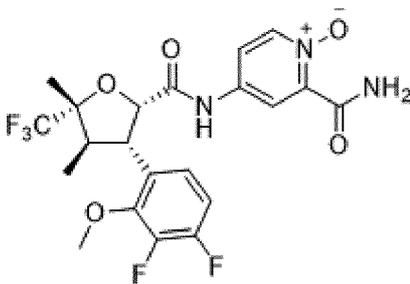
2-карбамоил-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



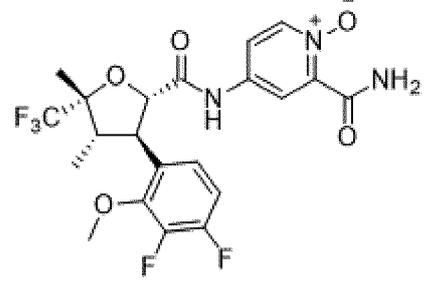
2-карбамоил-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



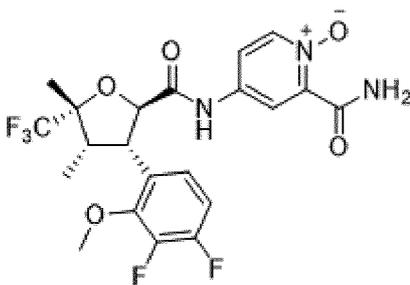
2-карбамоил-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



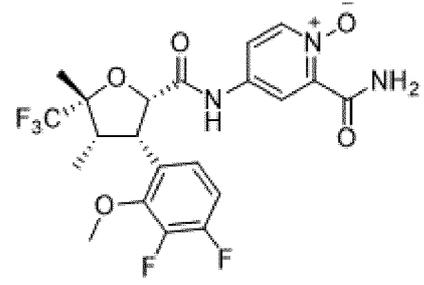
2-карбамоил-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



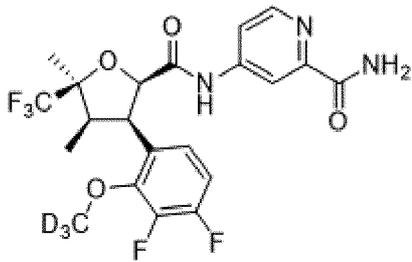
2-карбамоил-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



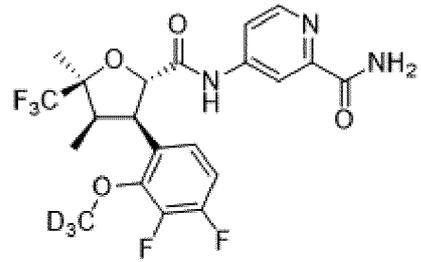
2-карбамоил-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



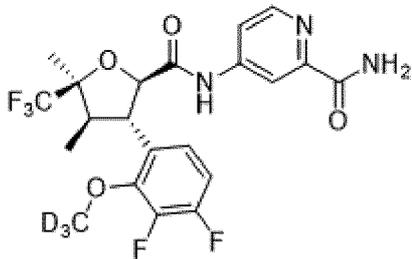
2-карбамоил-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



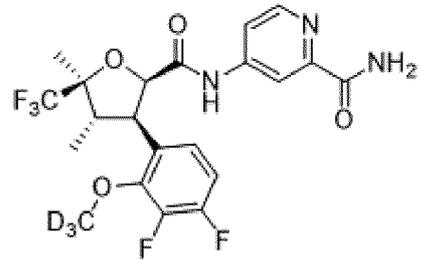
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



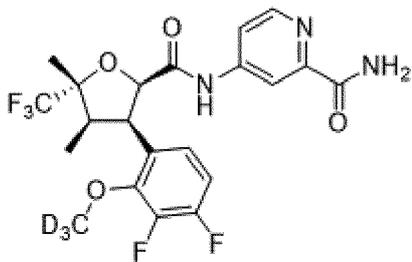
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



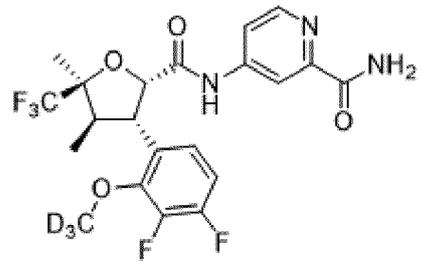
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



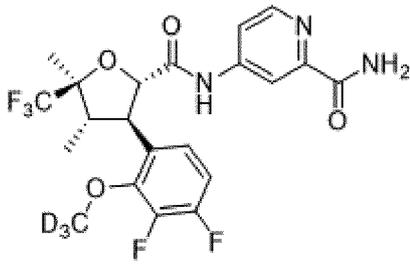
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



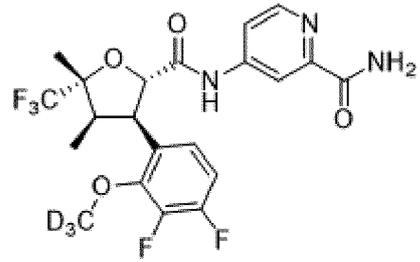
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



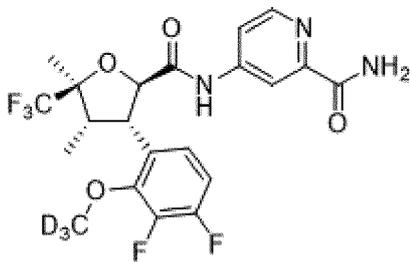
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



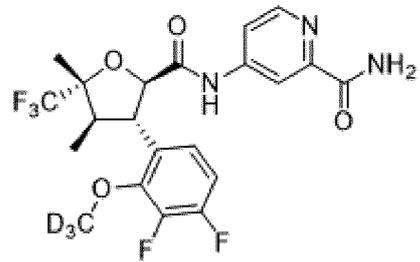
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



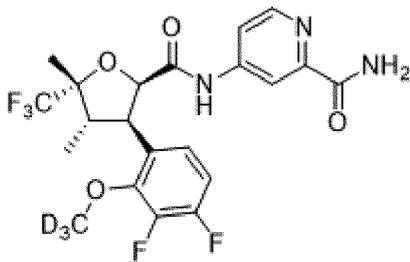
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



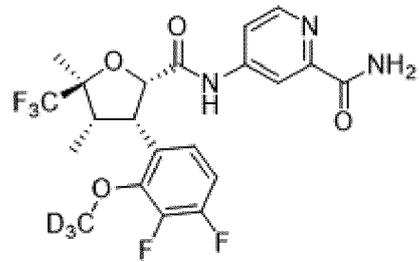
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



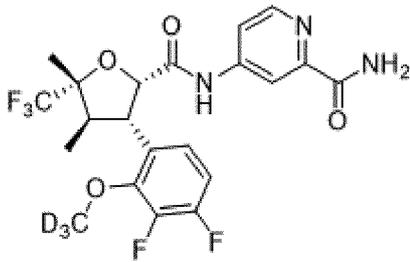
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



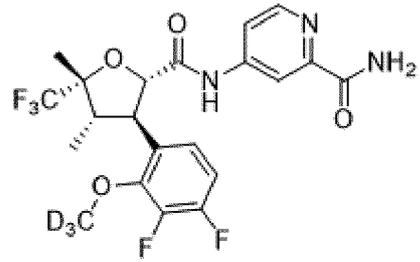
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



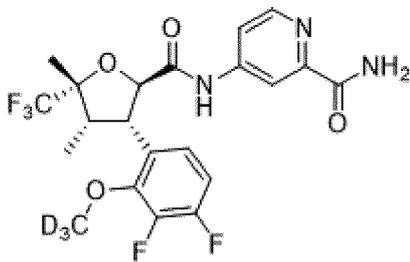
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



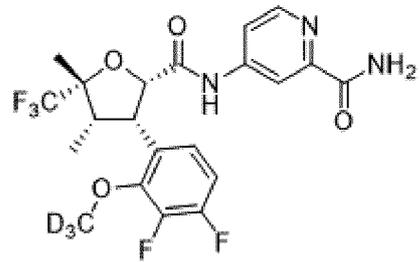
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



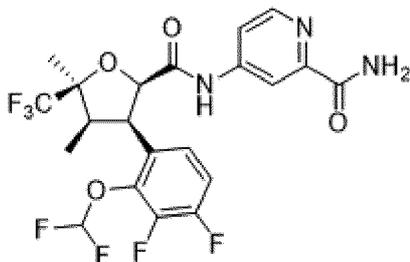
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



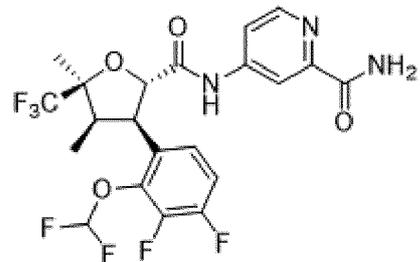
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



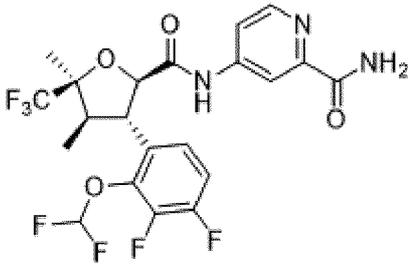
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



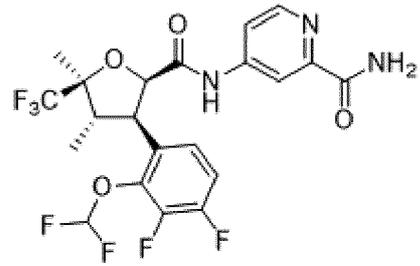
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



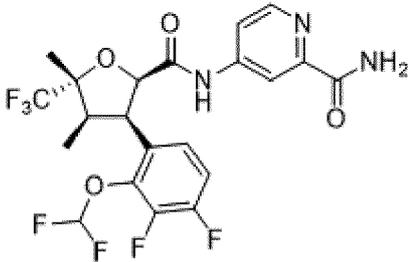
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



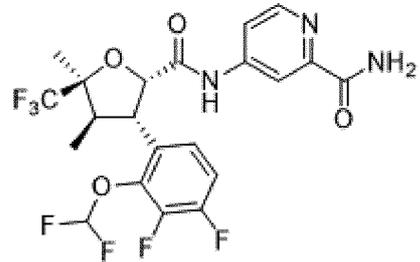
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



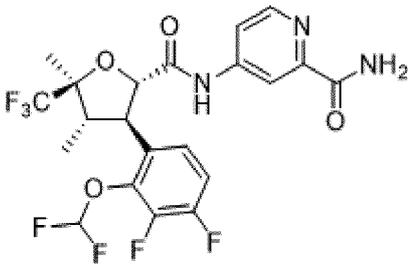
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



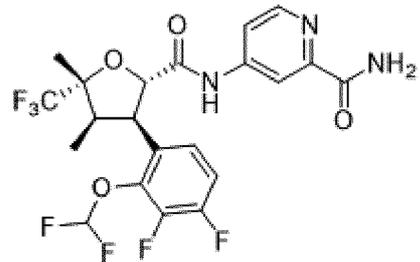
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



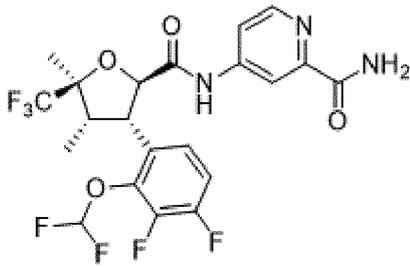
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



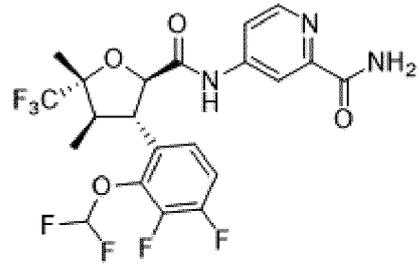
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



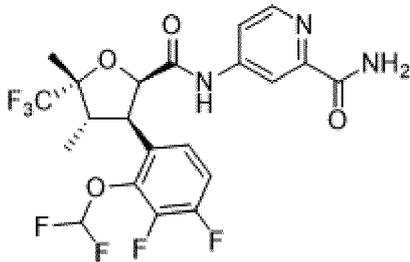
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



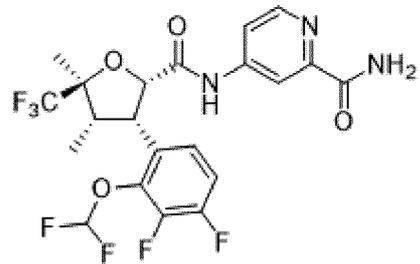
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



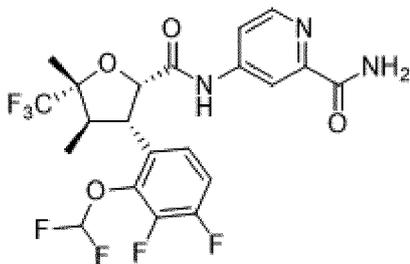
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



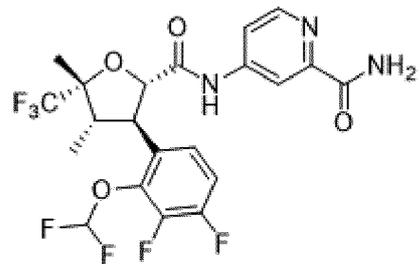
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



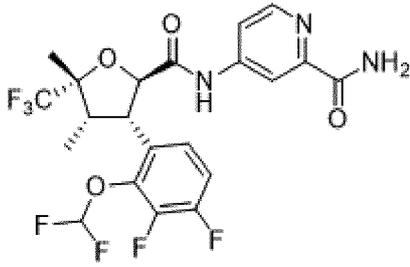
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



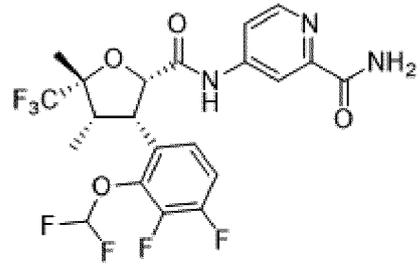
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



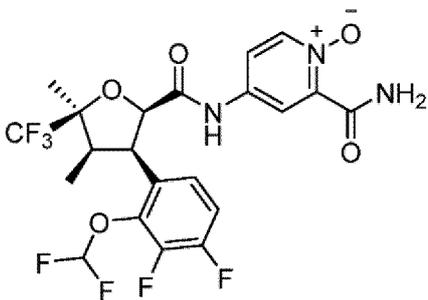
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



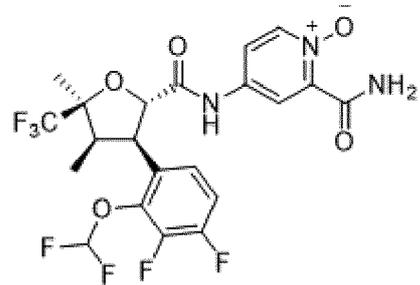
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



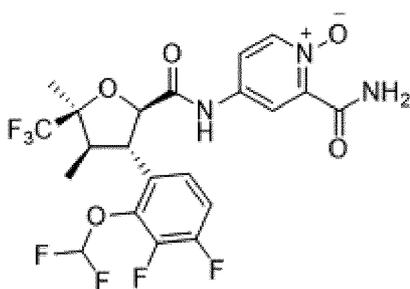
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



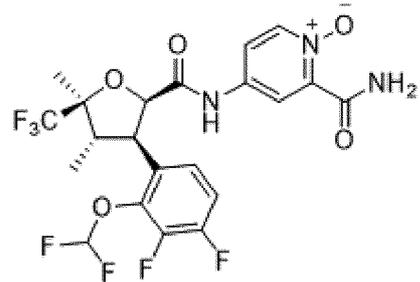
2-карбамоил-4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



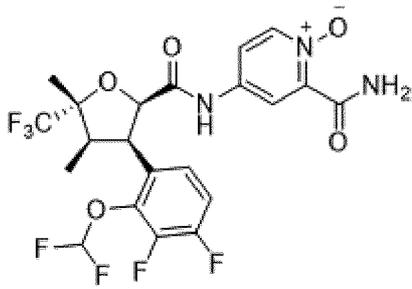
2-карбамоил-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



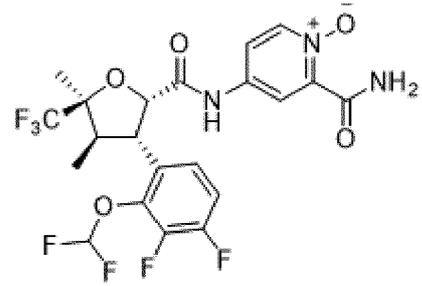
2-карбамоил-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



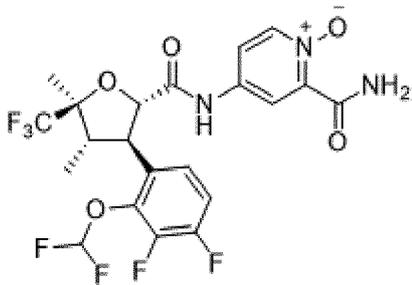
2-карбамоил-4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



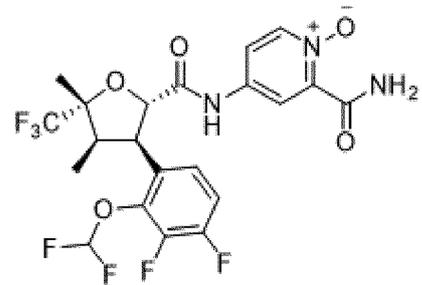
2-карбамоил-4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



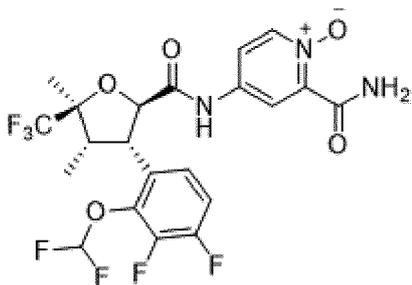
2-карбамоил-4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



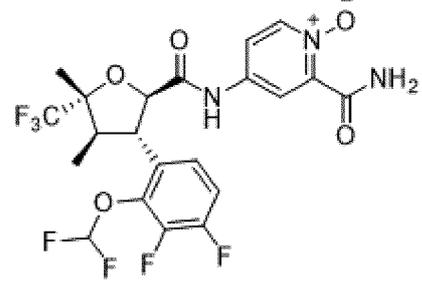
2-карбамоил-4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



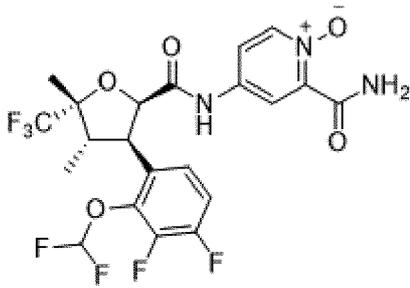
2-карбамоил-4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



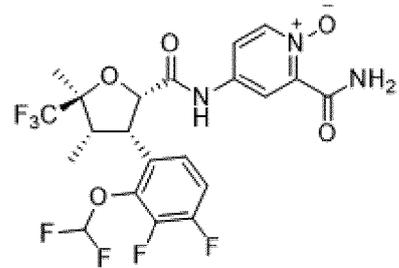
2-карбамоил-4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



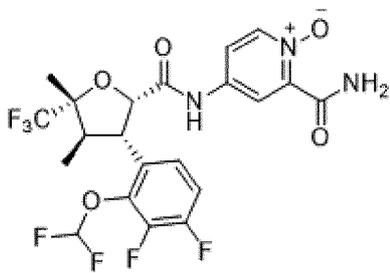
2-карбамоил-4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



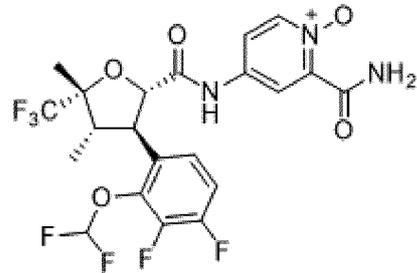
2-карбамоил-4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



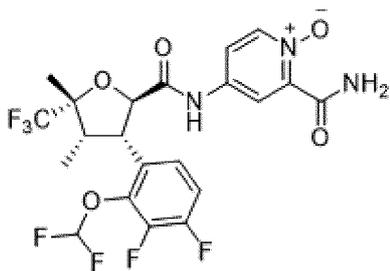
2-карбамоил-4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



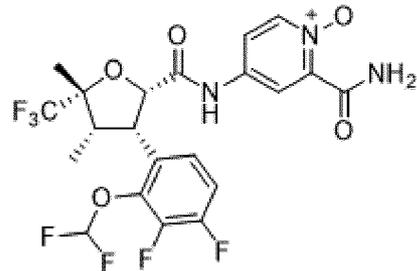
2-карбамоил-4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



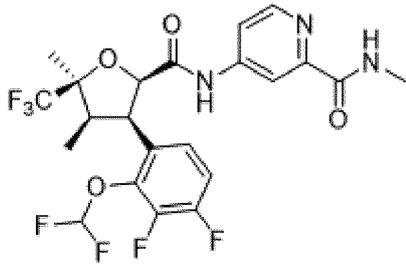
2-карбамоил-4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



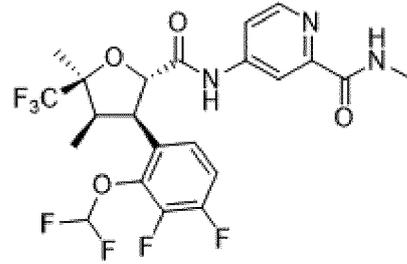
2-карбамоил-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



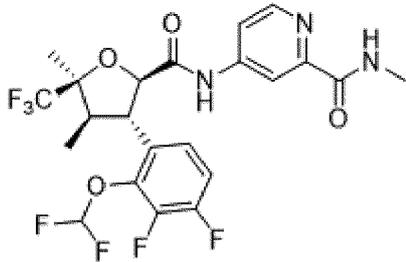
2-карбамоил-4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



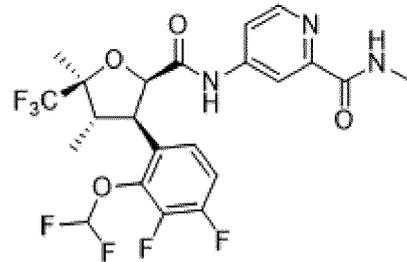
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



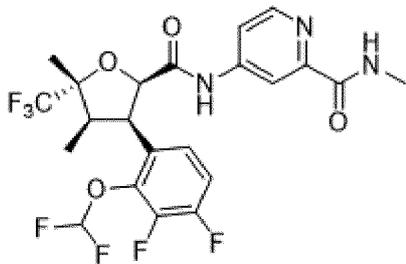
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



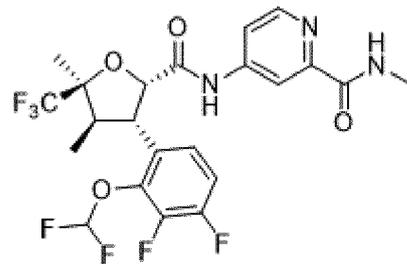
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



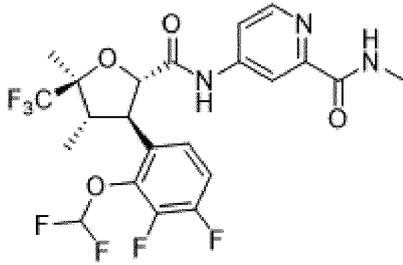
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



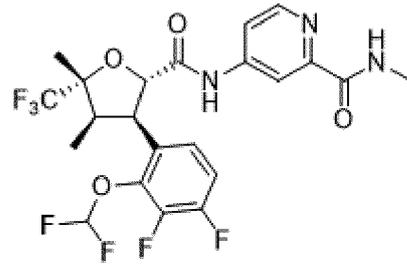
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



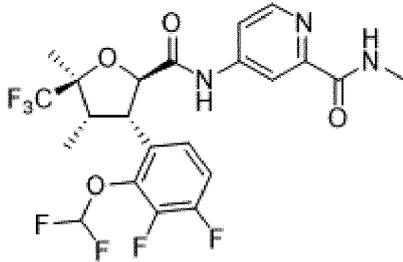
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



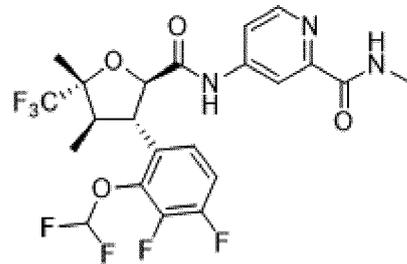
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



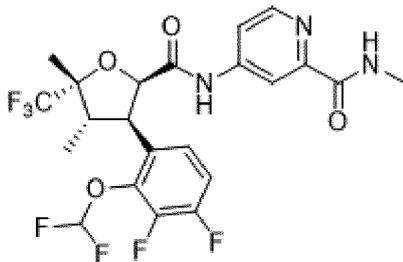
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



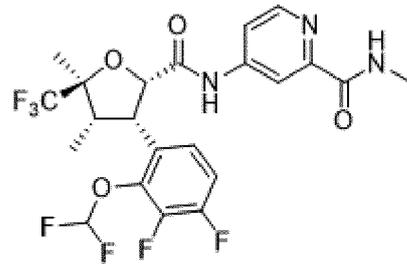
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



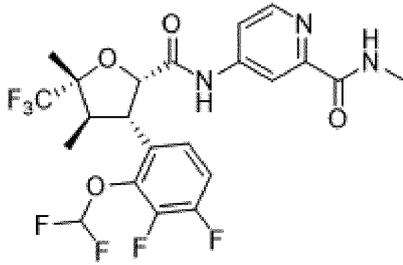
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



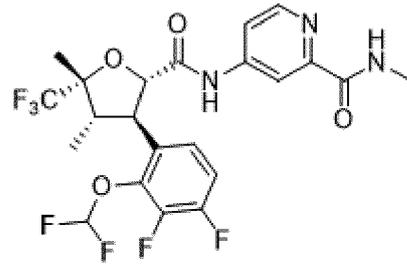
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



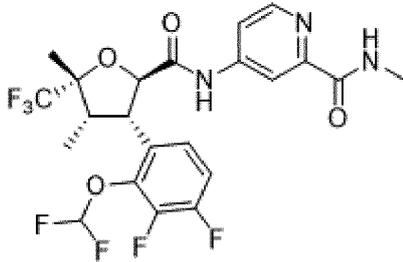
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



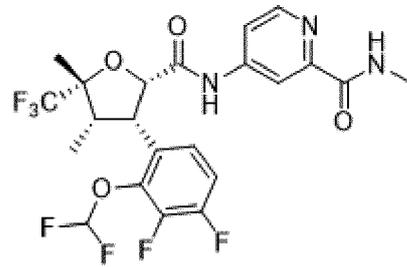
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



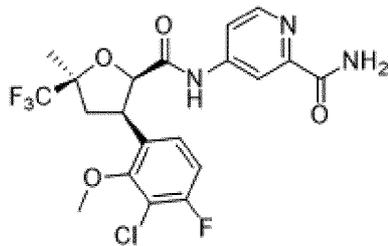
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



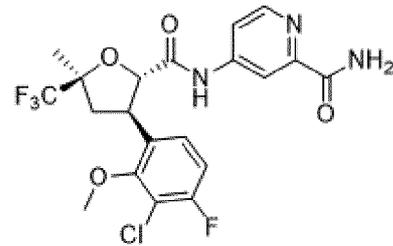
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



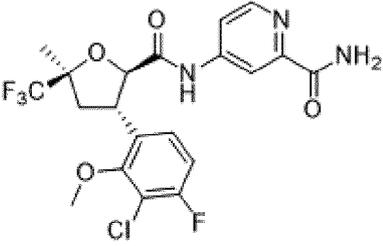
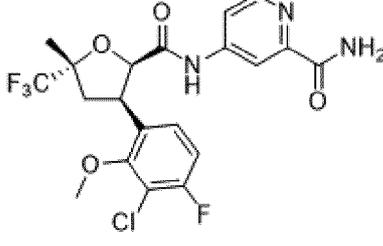
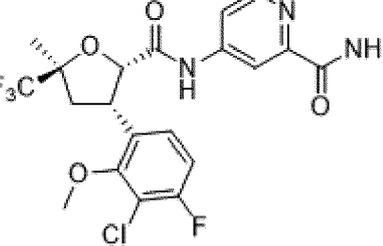
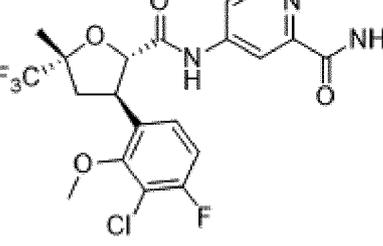
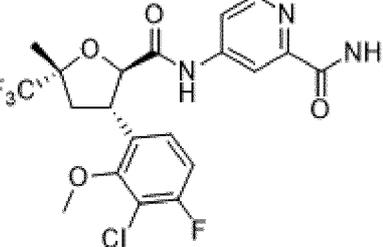
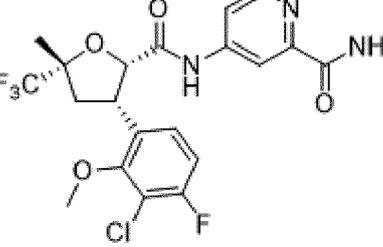
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид

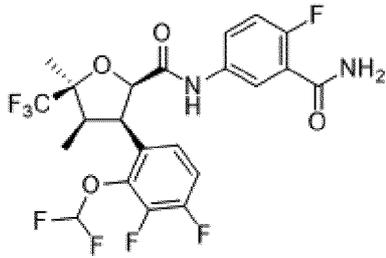


4-((2R,3R,5S)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

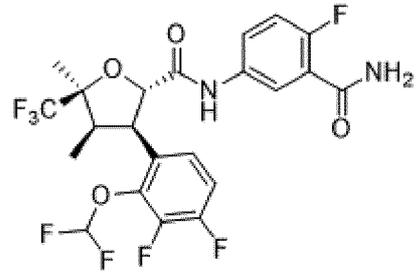


4-((2S,3R,5S)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

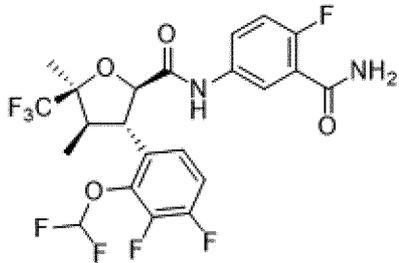
 <p>4-((2R,3S,5S)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2R,3R,5R)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2S,3S,5S)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3R,5R)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3S,5R)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3S,5R)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>



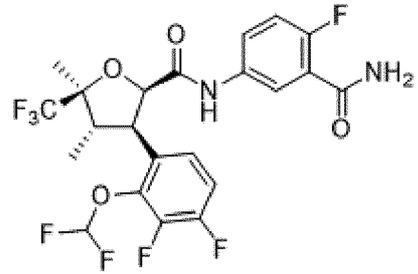
(2R,3R,4R,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



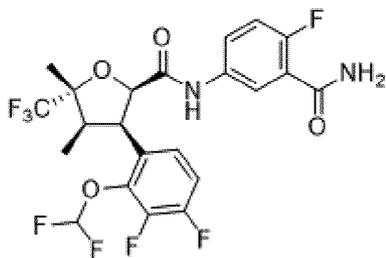
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



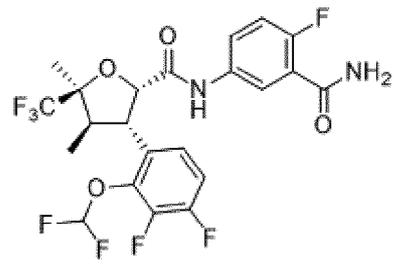
(2R,3S,4R,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



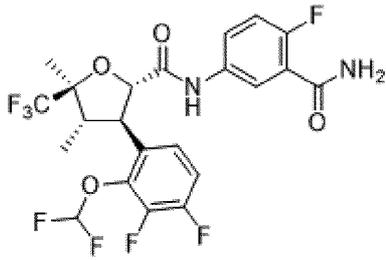
(2R,3R,4S,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



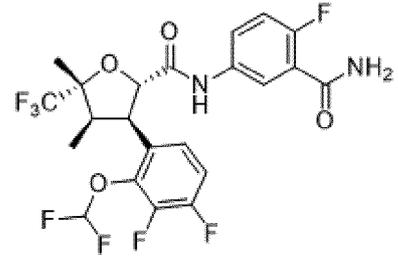
(2R,3R,4R,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



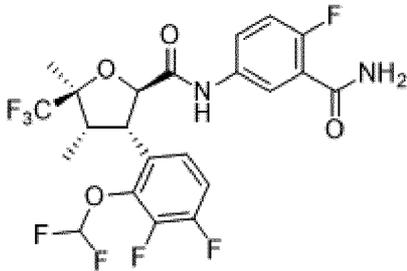
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



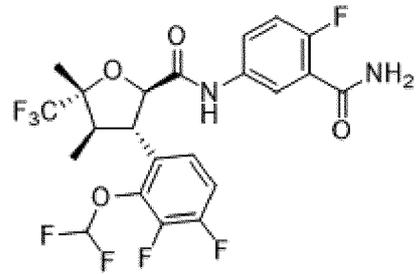
(2S,3R,4S,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



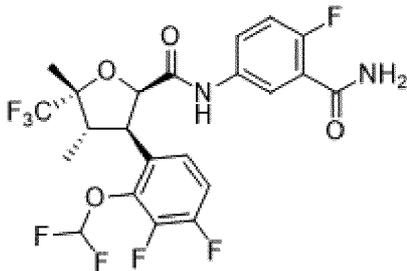
(2S,3R,4R,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



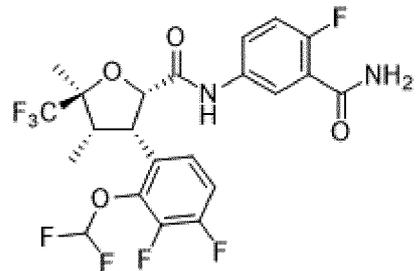
(2R,3S,4S,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



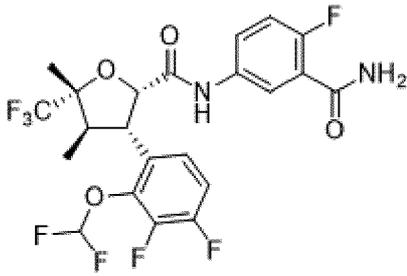
(2R,3S,4R,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



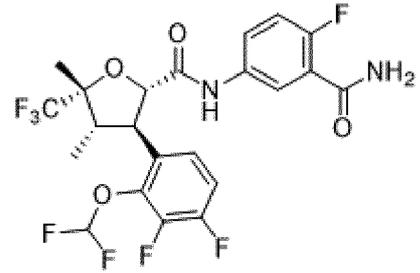
(2R,3R,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



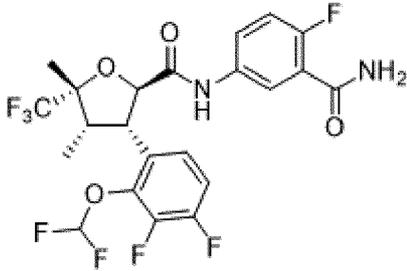
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



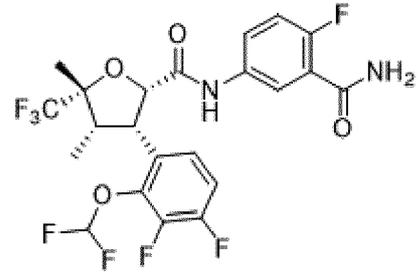
(2S,3S,4R,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



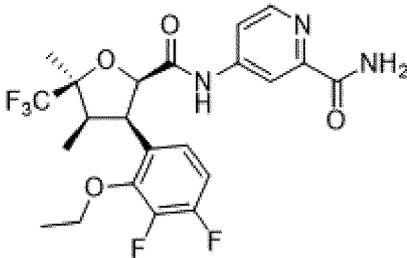
(2S,3R,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



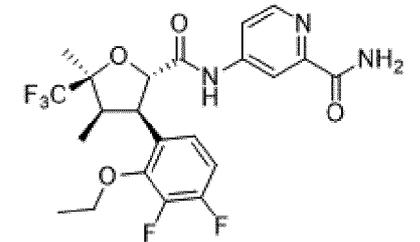
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



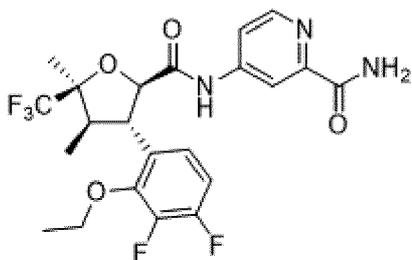
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



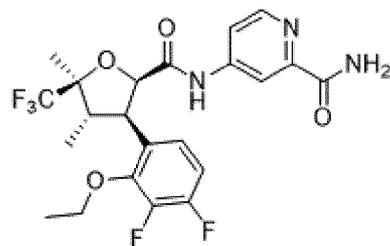
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



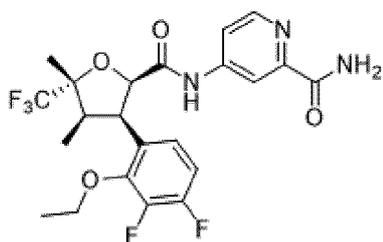
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



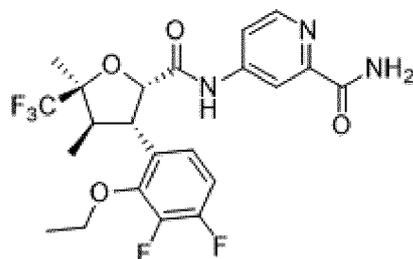
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



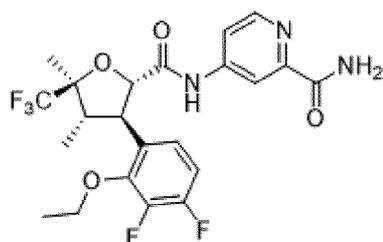
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



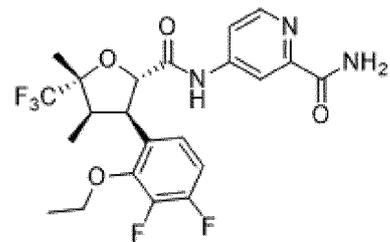
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



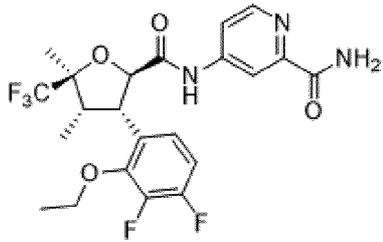
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



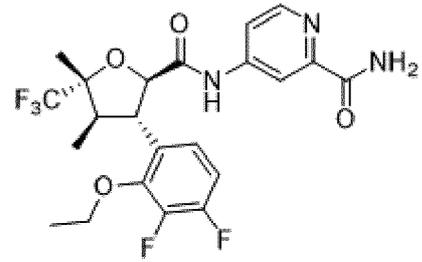
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



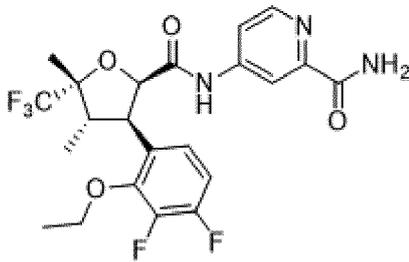
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



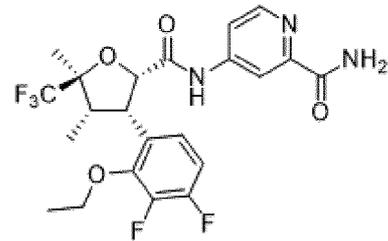
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



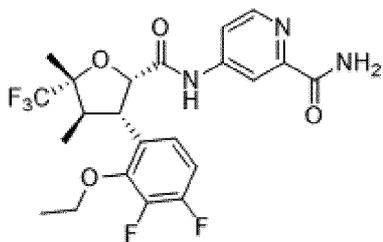
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



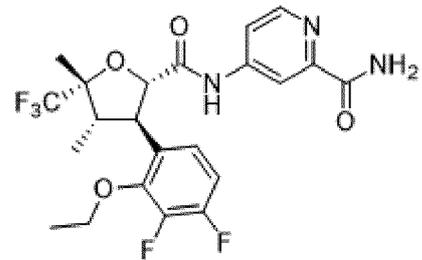
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



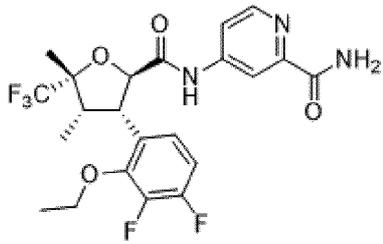
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



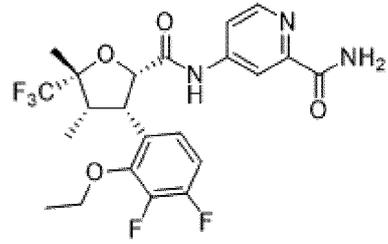
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



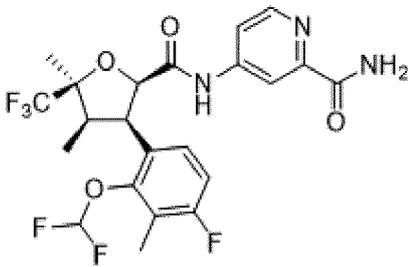
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-этоксифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



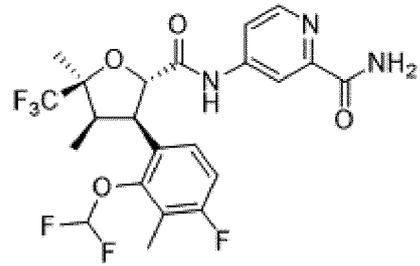
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-этоксипенил)-4,5-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



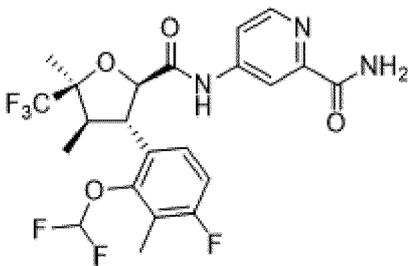
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-этоксипенил)-4,5-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



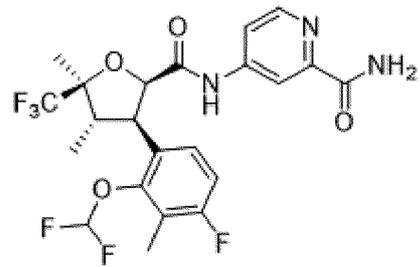
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



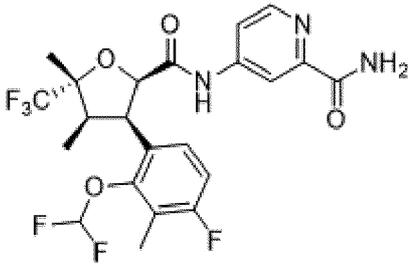
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



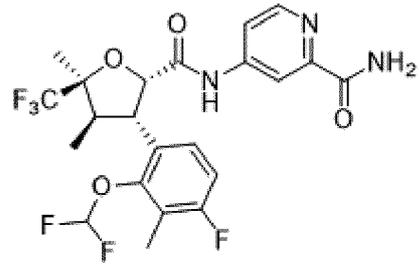
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



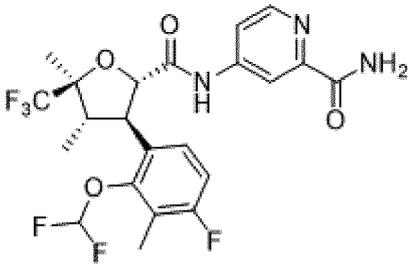
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



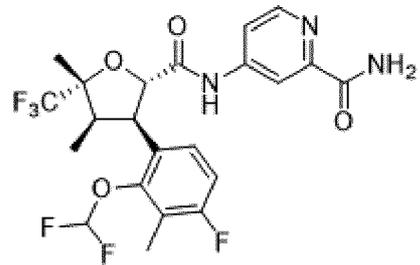
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



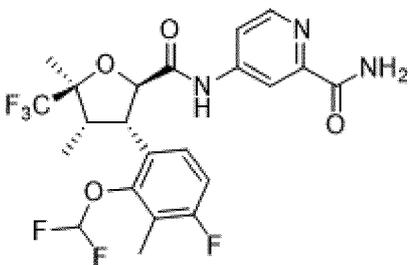
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



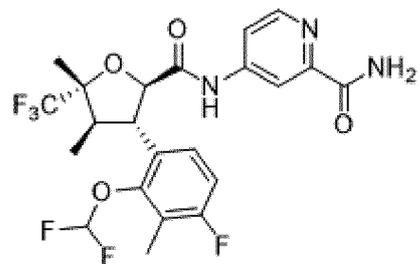
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



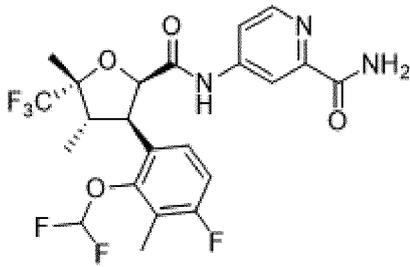
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



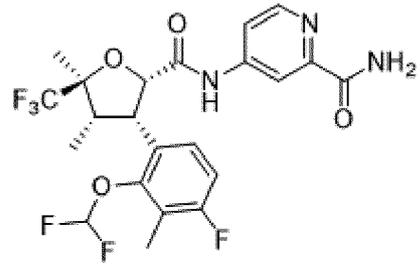
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



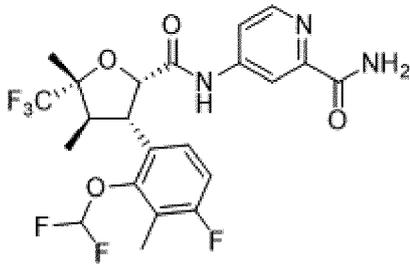
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



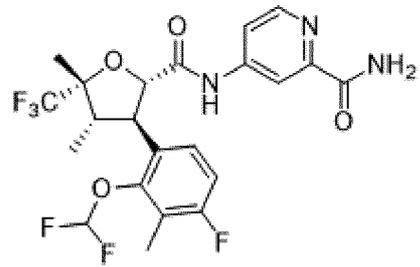
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



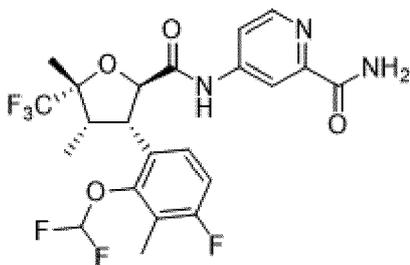
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



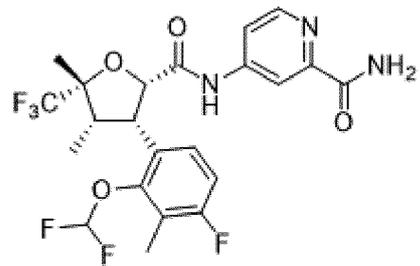
4-((2S,3S,4R,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



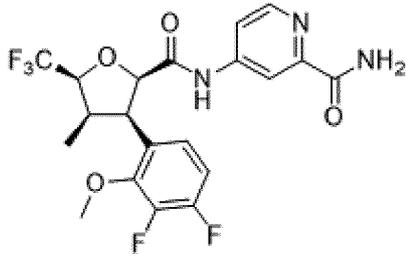
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



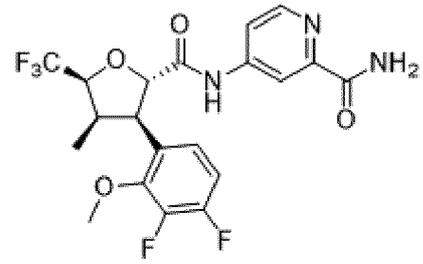
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



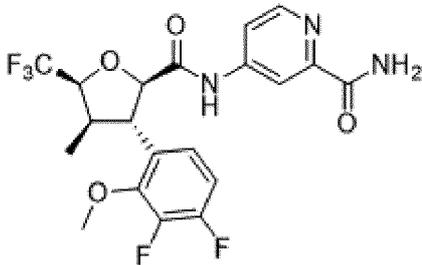
4-((2S,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



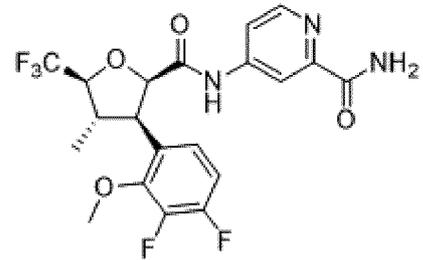
4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



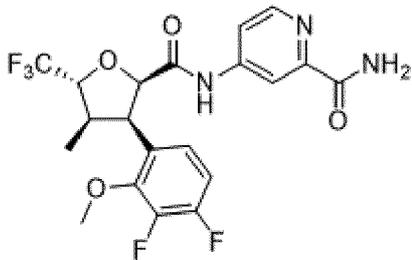
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



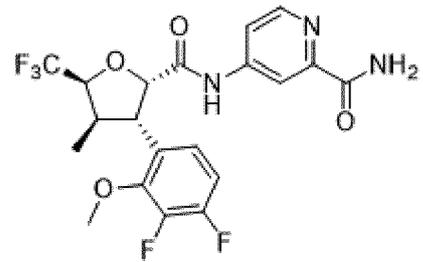
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



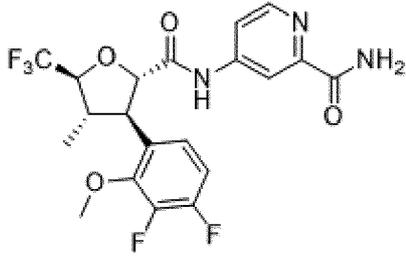
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



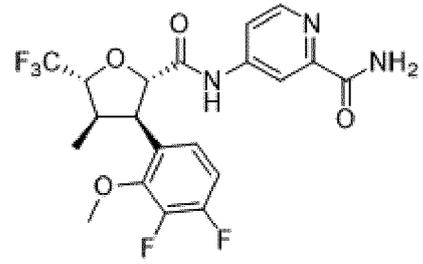
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



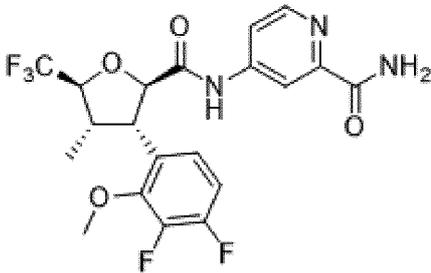
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



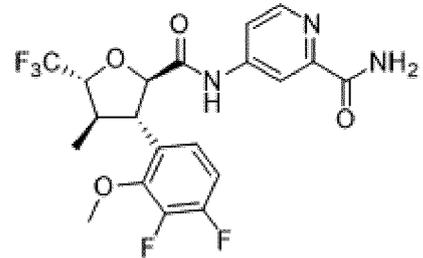
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



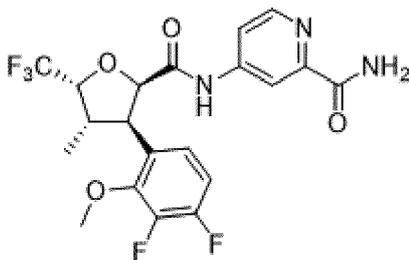
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



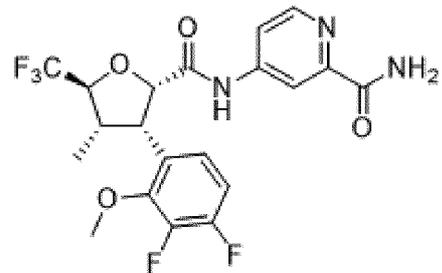
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



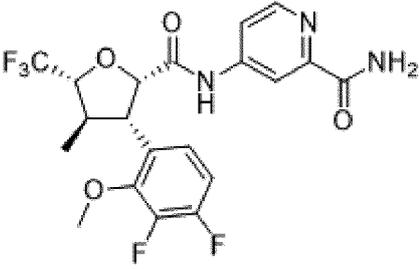
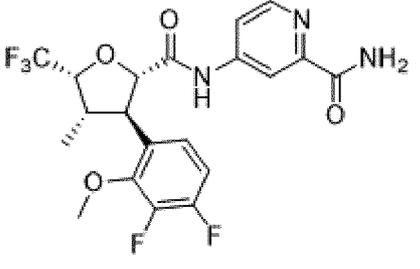
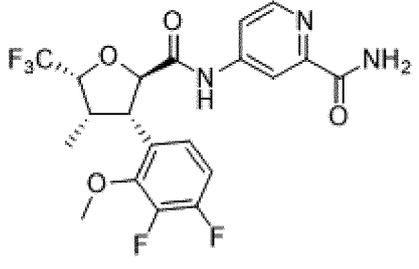
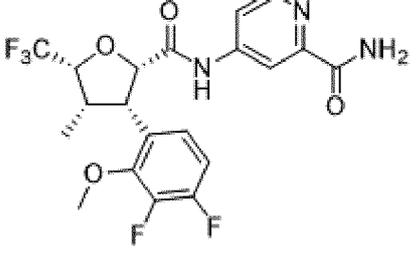
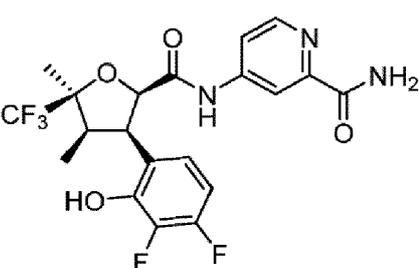
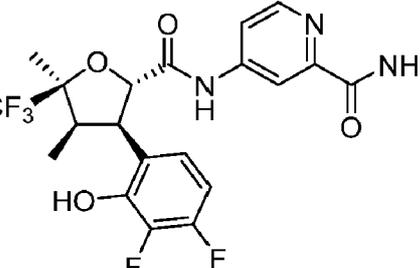
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

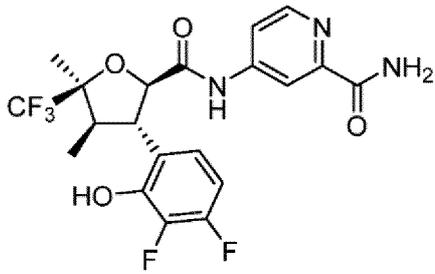


4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

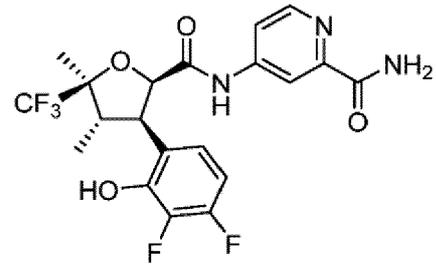


4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

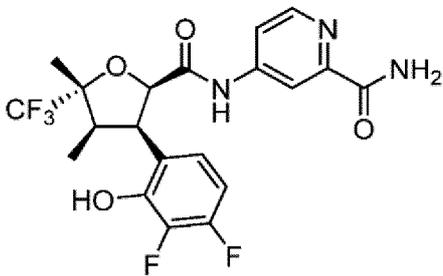
 <p>4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>



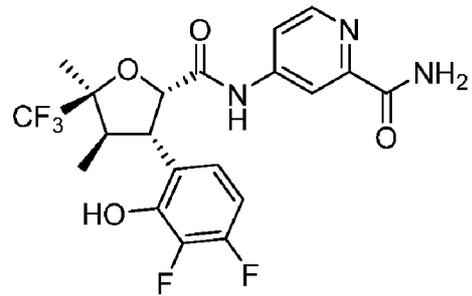
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-
гидроксифенил)-4,5-диметил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



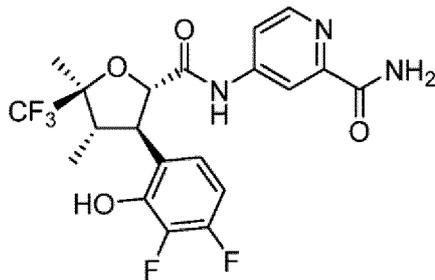
4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-
гидроксифенил)-4,5-диметил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



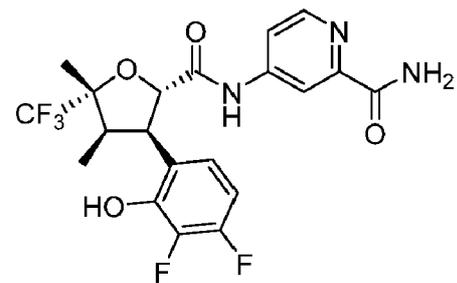
4-((2R,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-
гидроксифенил)-4,5-диметил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



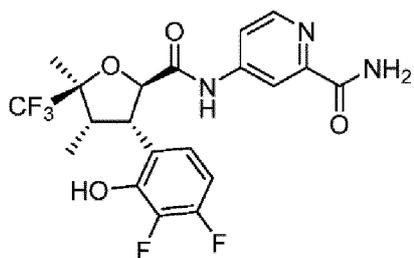
4-((2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-
гидроксифенил)-4,5-диметил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



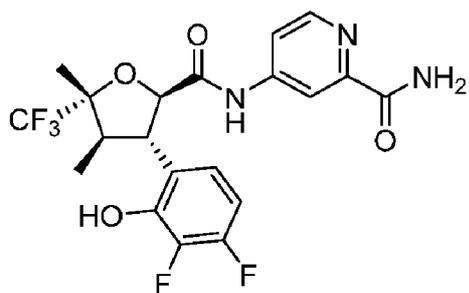
4-((2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-
гидроксифенил)-4,5-диметил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



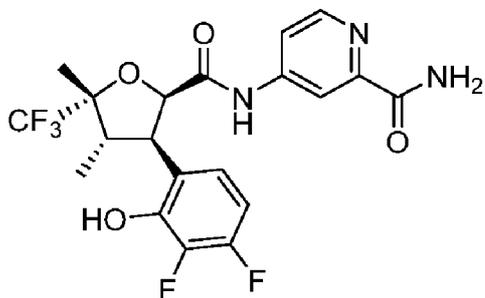
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-
гидроксифенил)-4,5-диметил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



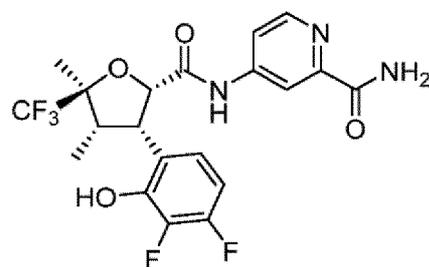
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



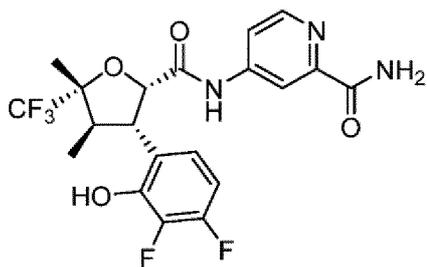
4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



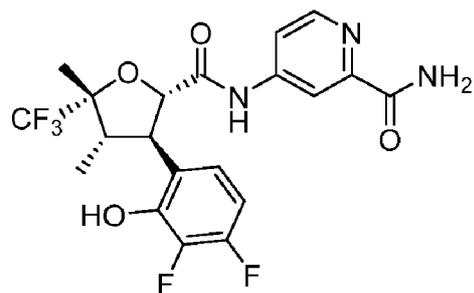
4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



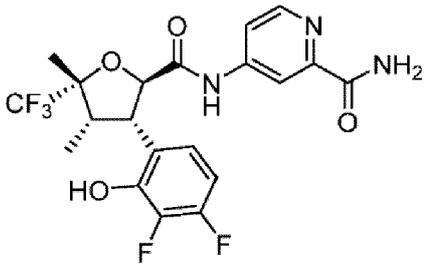
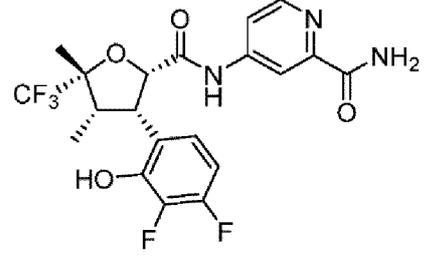
4-((2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



4-((2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

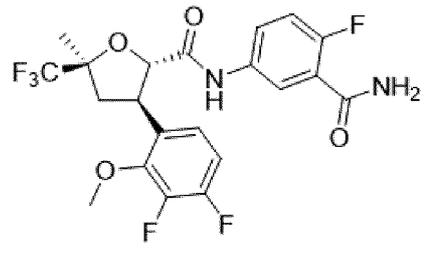
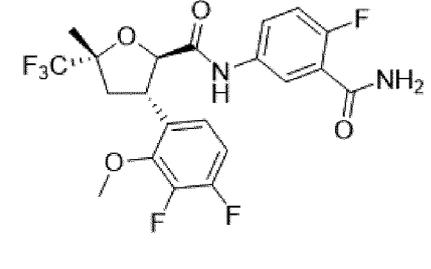
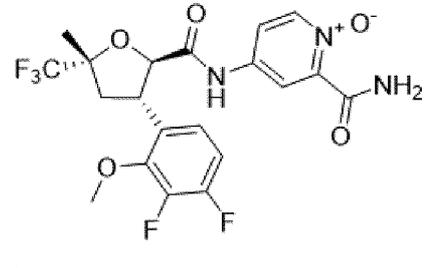
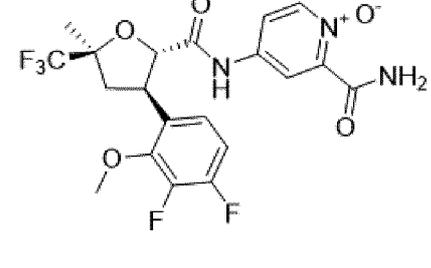


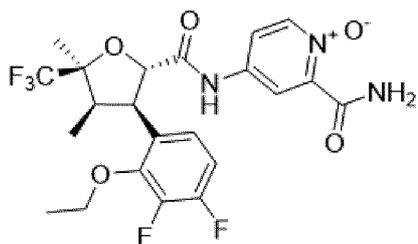
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

 <p>4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
---	--

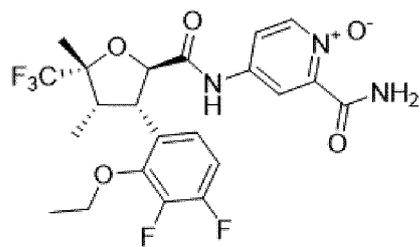
[00267] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы В, или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы В, находящемуся не в форме соли.

[00268] **Таблица В.** Структуры и названия соединений.

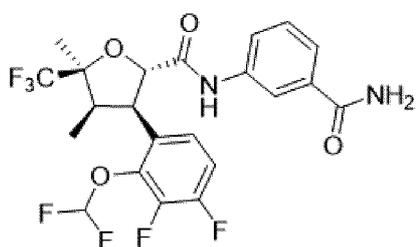
 <p>(2S,3R,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2R,3S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>2-карбамоил-4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид</p>	 <p>2-карбамоил-4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид</p>



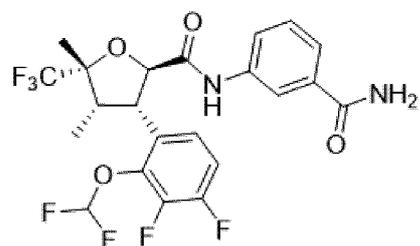
2-карбамоил-4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-этоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



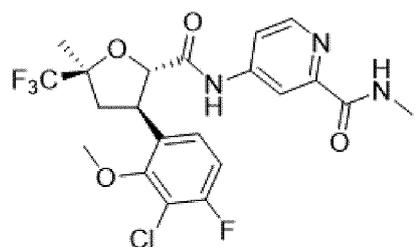
2-карбамоил-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-этоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид



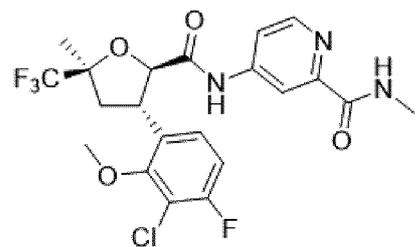
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-карбамоилфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



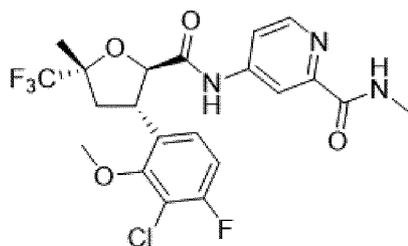
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоилфенил)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



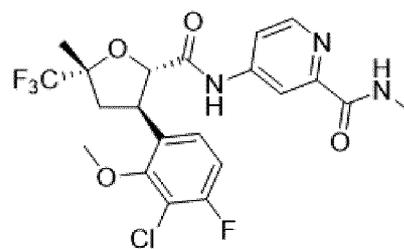
4-((2S,3R,5S)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



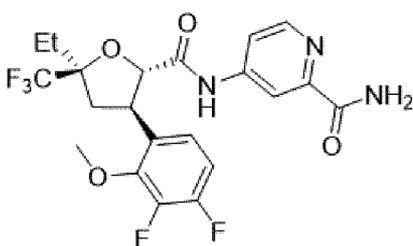
4-((2R,3S,5S)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



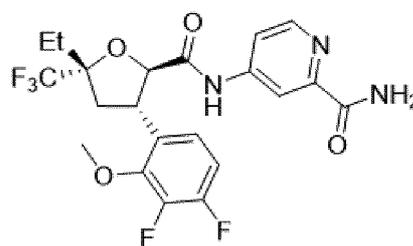
4-((2R,3S,5R)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



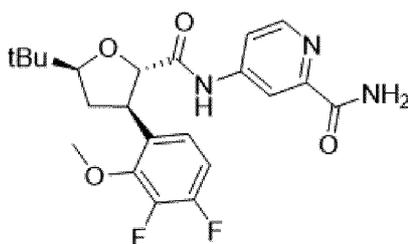
4-((2S,3R,5R)-3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



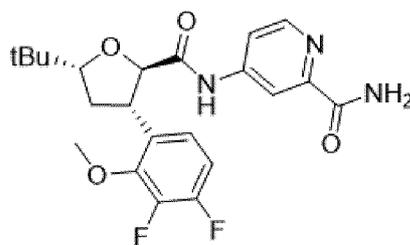
4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



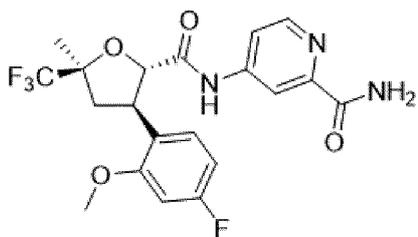
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



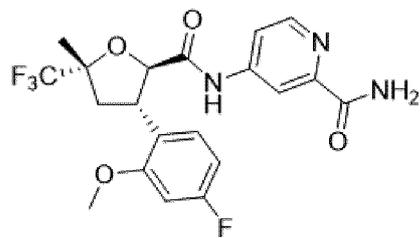
4-((2S,3R,5S)-5-(трет-бутил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



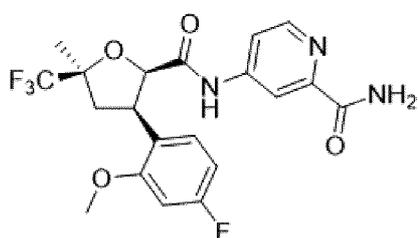
4-((2R,3S,5R)-5-(трет-бутил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



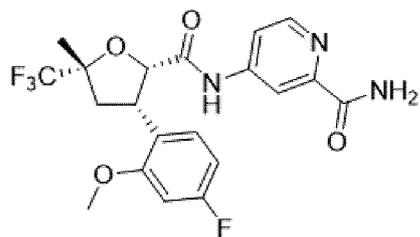
4-((2S,3R,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-
5-метил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



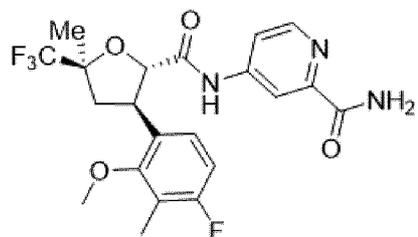
4-((2R,3S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-
5-метил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



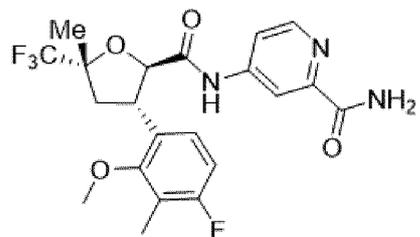
4-((2R,3R,5S)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-
5-метил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



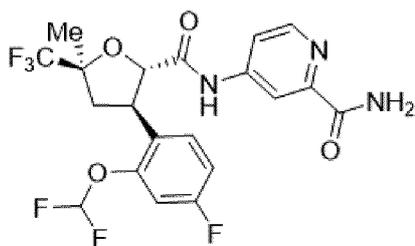
4-((2S,3S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-
5-метил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



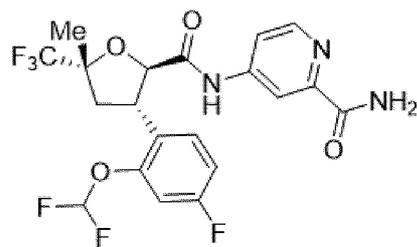
4-((2S,3R,5S)-3-(4-фтор-2-метокси-3-
метилфенил)-5-метил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



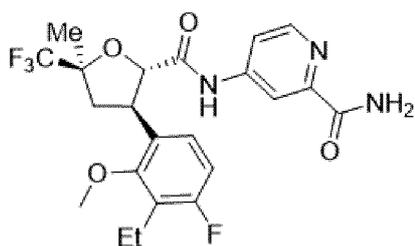
4-((2R,3S,5R)-3-(4-фтор-2-метокси-3-
метилфенил)-5-метил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



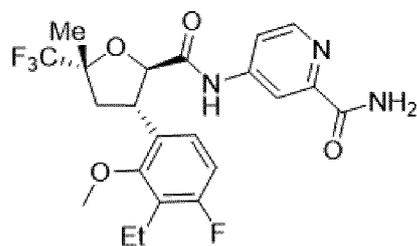
4-((2S,3R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



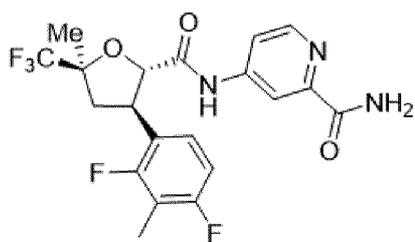
4-((2R,3S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



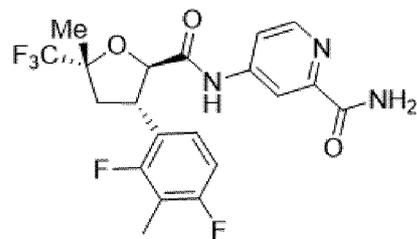
4-((2S,3R,5S)-3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



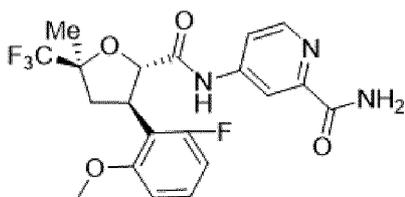
4-((2R,3S,5R)-3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



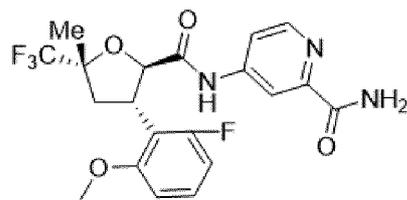
4-((2S,3R,5S)-3-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



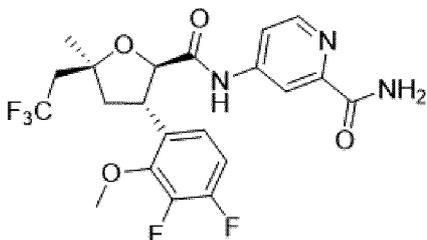
4-((2R,3S,5R)-3-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



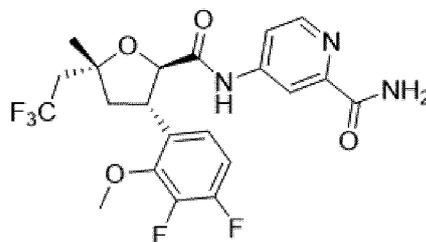
4-((2S,3R,5S)-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-
5-метил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



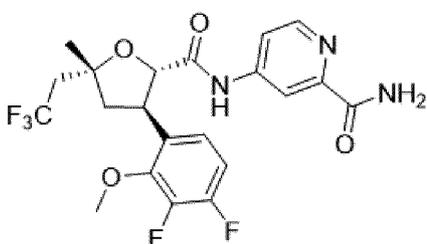
4-((2R,3S,5R)-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-
5-метил-5-
(трифторметил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



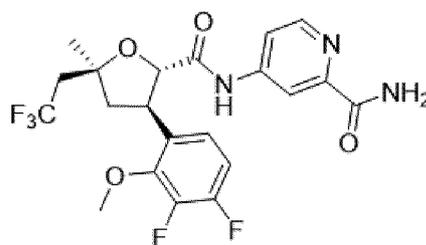
4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-
метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-
трифторэтил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид



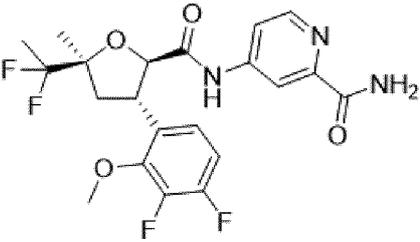
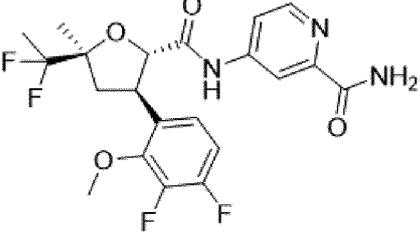
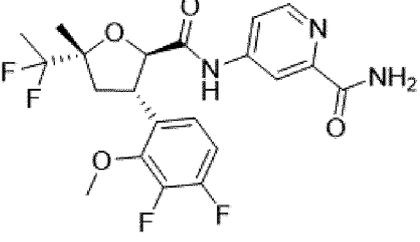
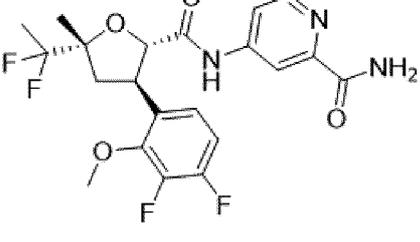
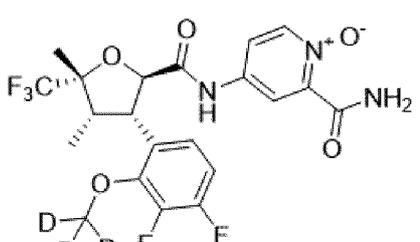
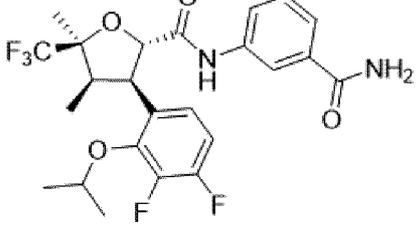
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-
метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-
трифторэтил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид

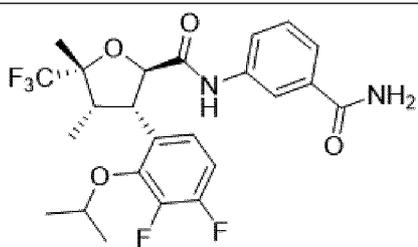


4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-
метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-
трифторэтил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид

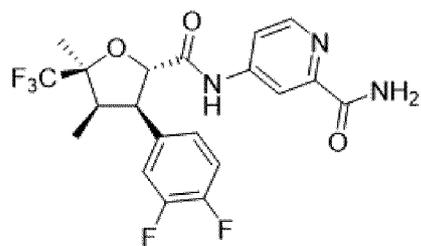


4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-
метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-
трифторэтил)тетрагидрофуран-2-
карбоксамидо)пиколинамид

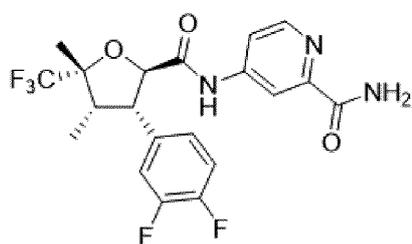
 <p>4-((2R,3S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(1,1-дифторэтил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(1,1-дифторэтил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(1,1-дифторэтил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2S,3R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(1,1-дифторэтил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>2-карбамоил-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d3)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид</p>	 <p>(2S,3R,4R,5S)-N-(3-карбамоилфенил)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>



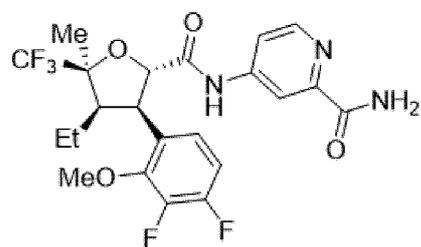
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоилфенил)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



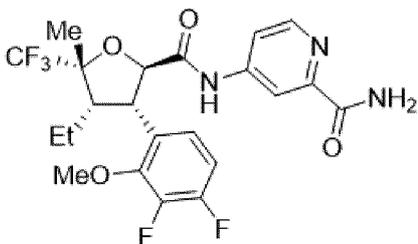
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



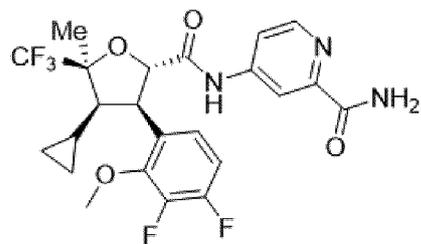
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



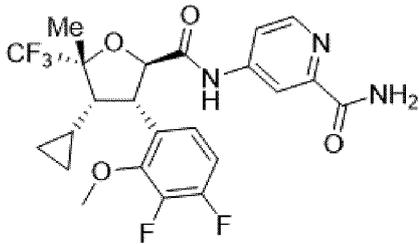
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



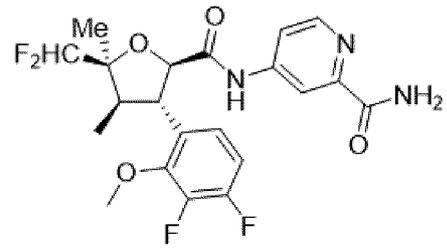
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



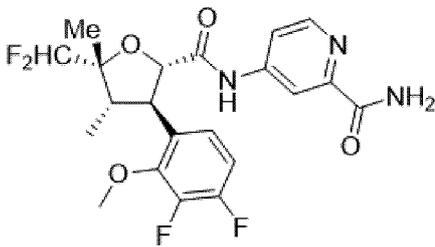
4-((2S,3R,4R,5S)-4-циклопропил-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



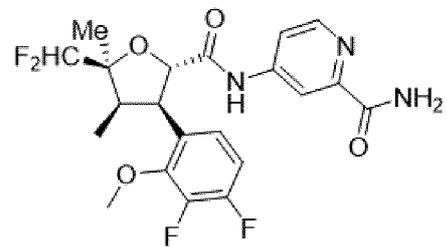
4-((2R,3S,4S,5R)-4-циклопропил-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



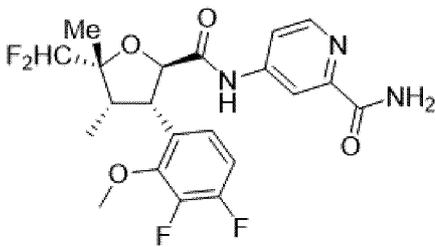
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



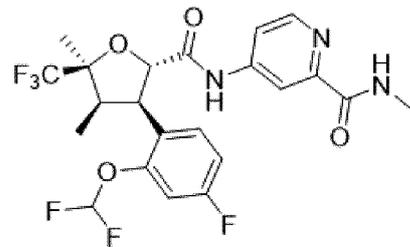
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



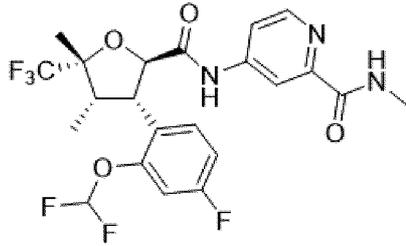
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



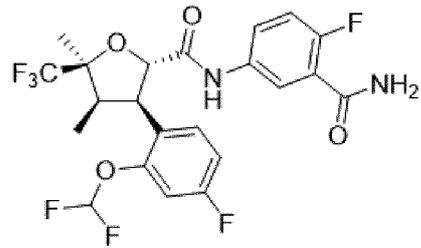
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



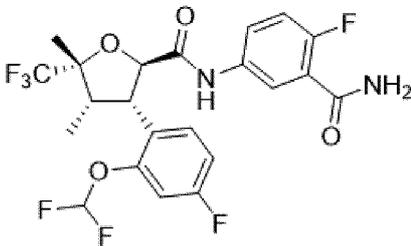
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



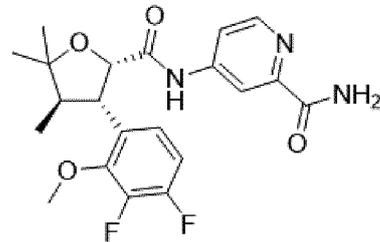
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-N-метилпиколинамид



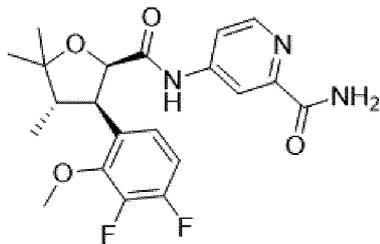
(2S,3R,4R,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



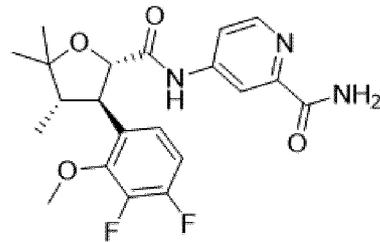
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(2-(дифторметокси)-4-фторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



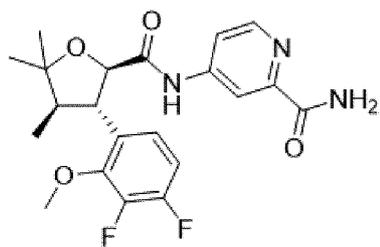
4-((2S,3S,4R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



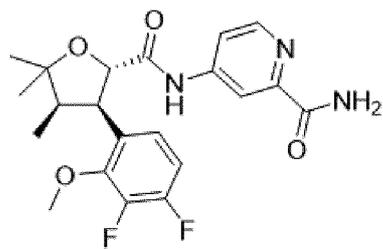
4-((2R,3R,4S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



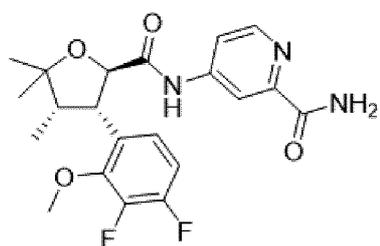
4-((2S,3R,4S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



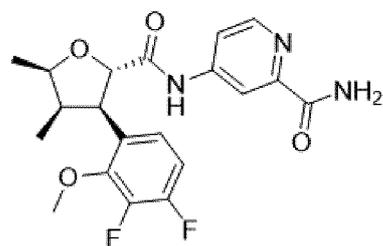
4-((2R,3S,4R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



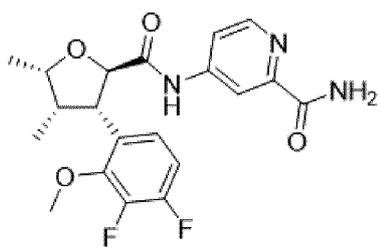
4-((2S,3R,4R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



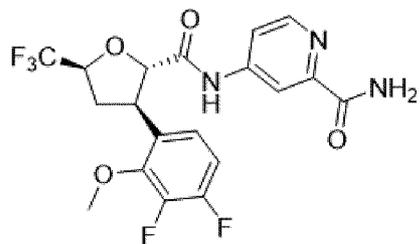
4-((2R,3S,4S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



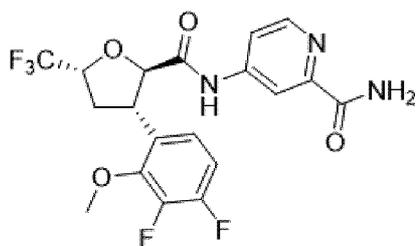
4-((2S,3R,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



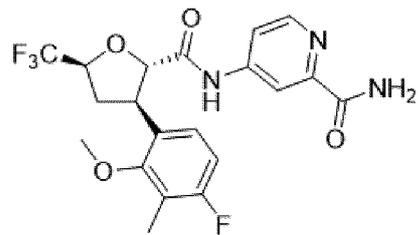
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



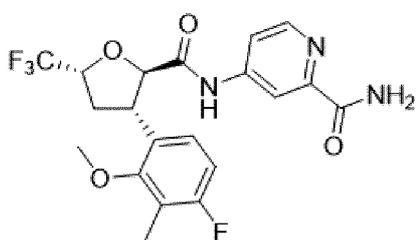
4-((2S,3R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



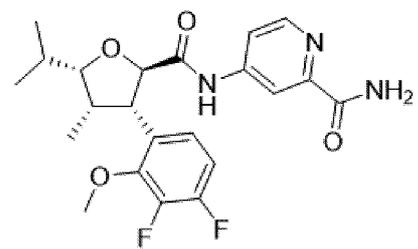
4-((2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



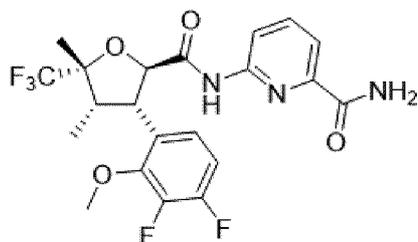
4-((2S,3R,5S)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



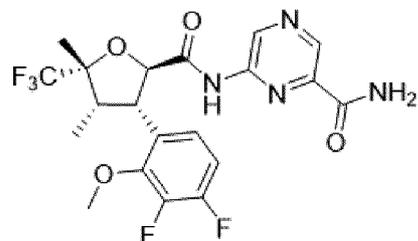
4-((2R,3S,5R)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



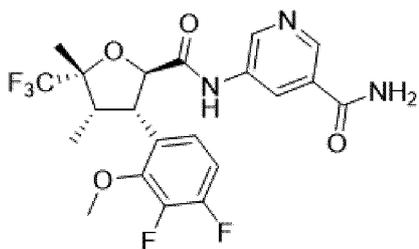
4-((2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-изопропил-4-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



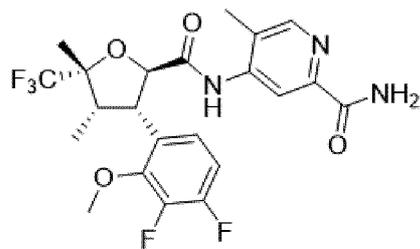
6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



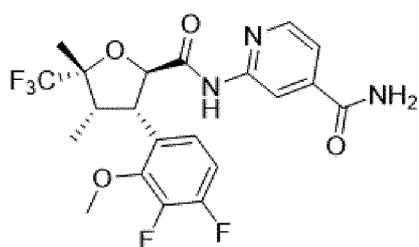
6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиразин-2-карбоксамид



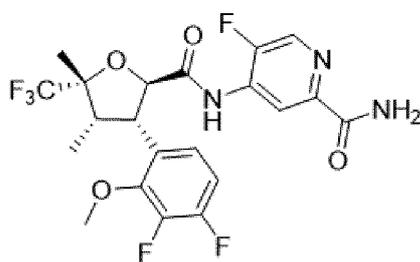
5-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)никотинамид



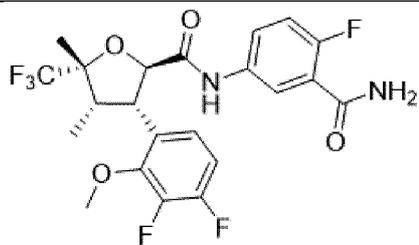
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-5-метилпиколинамид



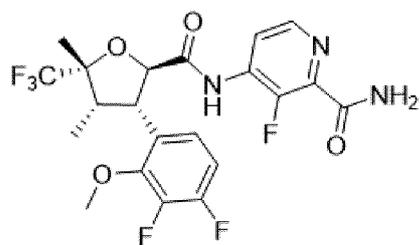
2-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)изоникотинамид



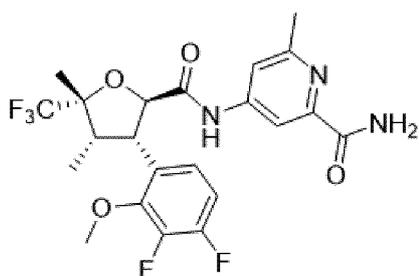
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-5-фторпиколинамид



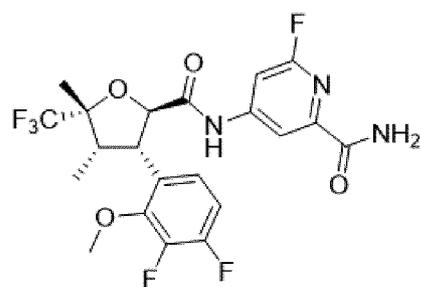
(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



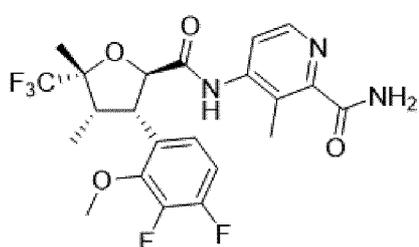
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-3-фторпиколинамид



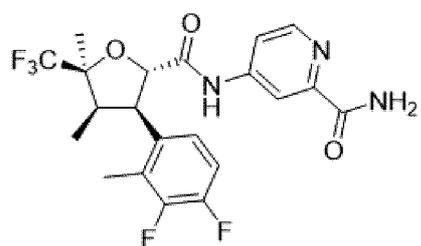
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-6-метилпиколинамид



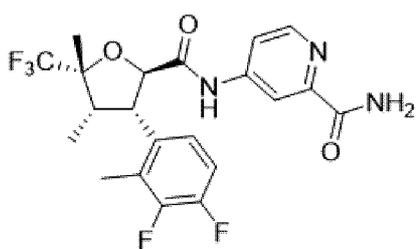
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-6-фторпиколинамид



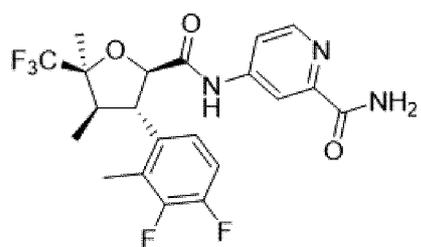
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-3-метилпиколинамид



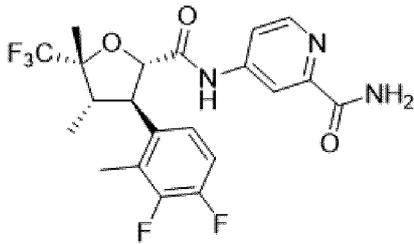
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



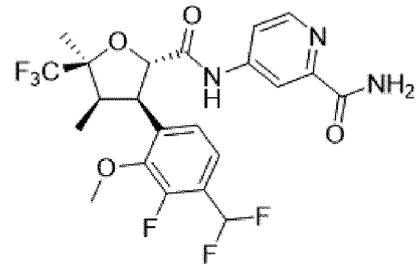
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



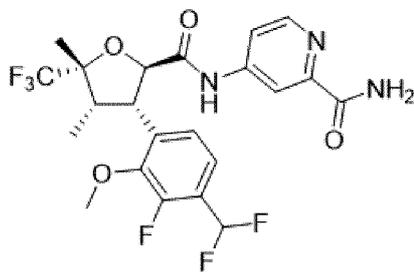
4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



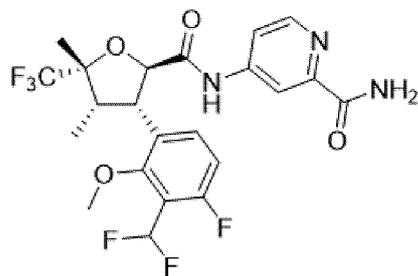
4-((2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



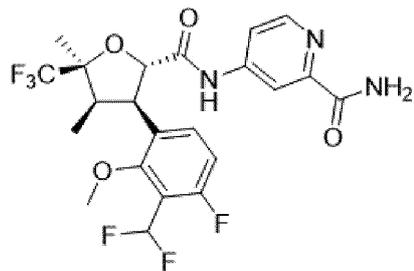
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



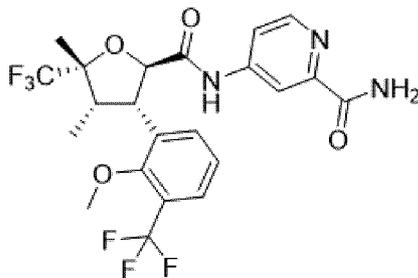
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



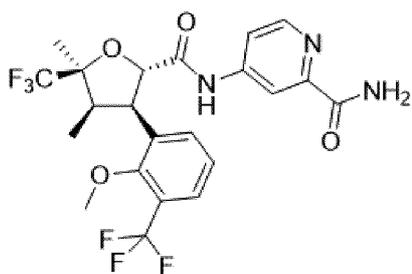
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



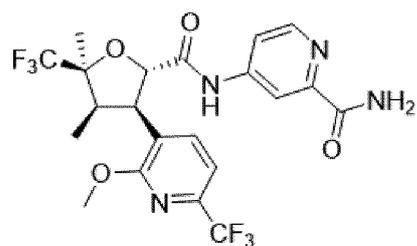
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



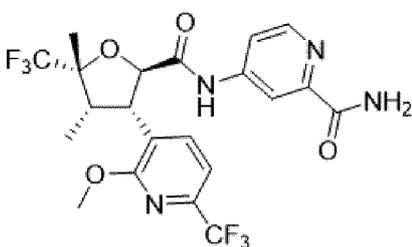
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



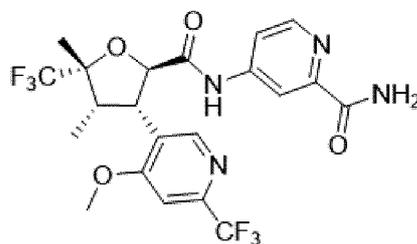
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



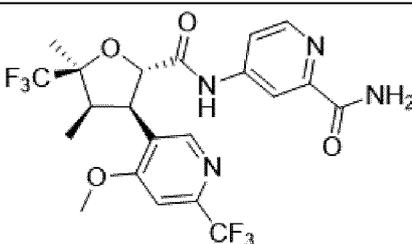
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



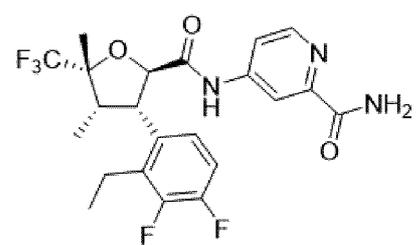
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



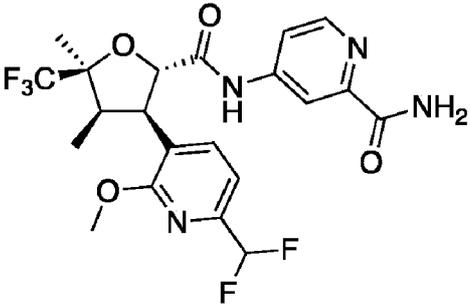
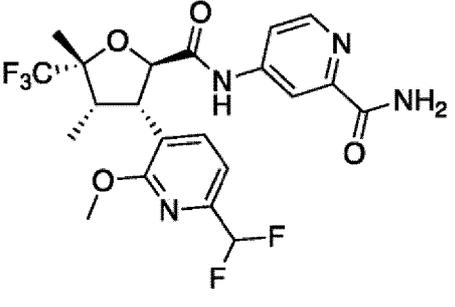
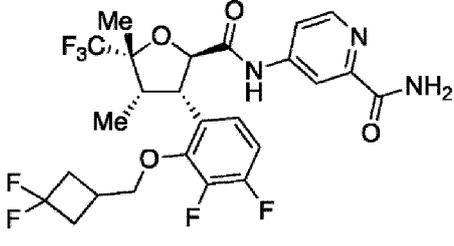
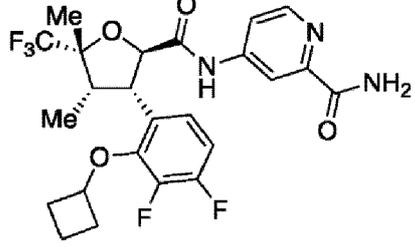
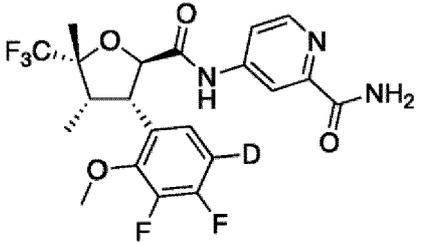
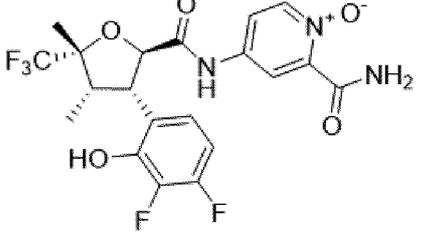
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

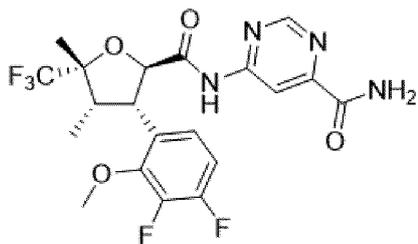


4-((2S,3R,4R,5S)-3-(4-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

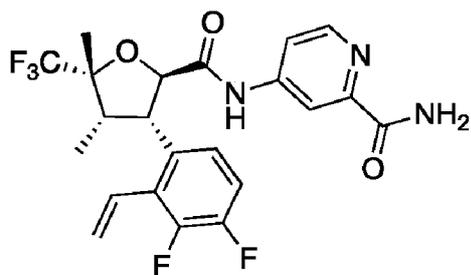


4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

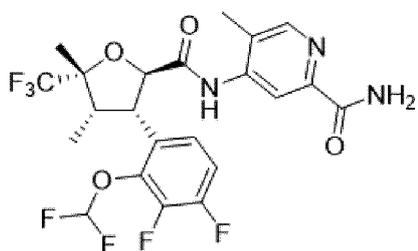
 <p>4-((2S,3R,4R,5S)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2R,3S,4S,5R)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-((3,3-дифторциклобутил)метокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-циклобутоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
 <p>4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил-5-d)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>2-карбамоил-4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридин 1-оксид</p>



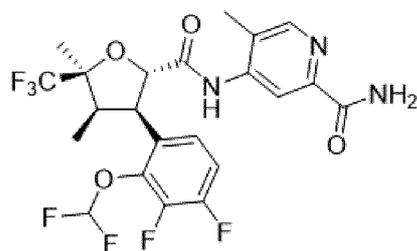
6-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиримидин-4-карбоксамид



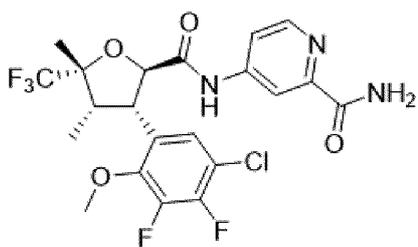
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-винилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



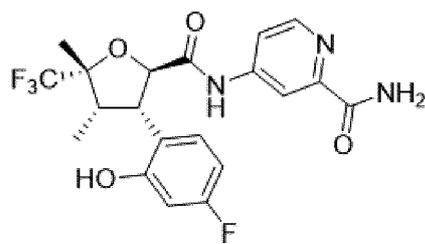
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-5-метилпиколинамид



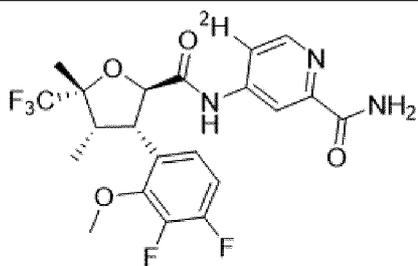
4-((2S,3R,4R,5S)-3-(2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-5-метилпиколинамид



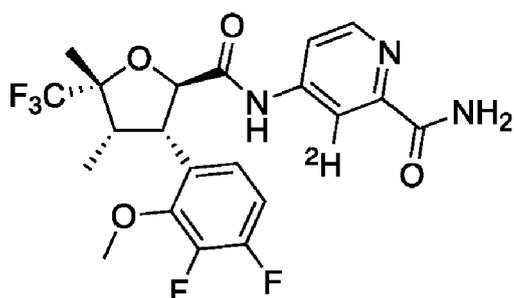
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



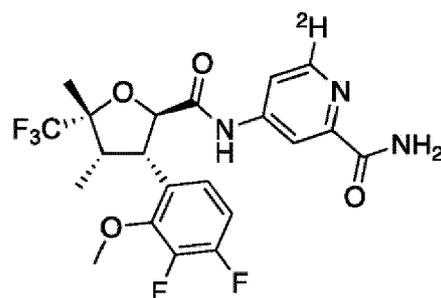
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



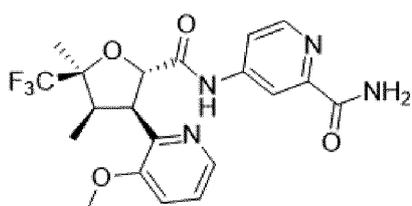
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид-5-d



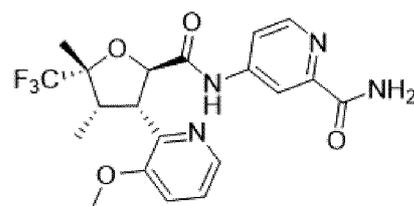
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид-3-d



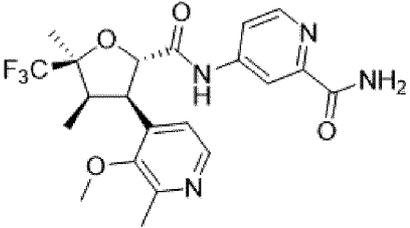
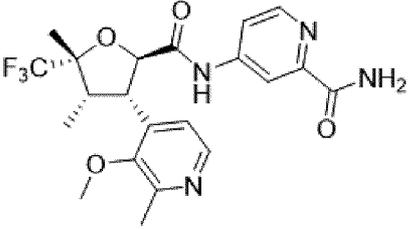
4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид-6-d



4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-метоксипиридин-2-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид



4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-метоксипиридин-2-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид

 <p>4-((2S,3R,4R,5S)-3-(3-метокси-2-метилпиридин-4-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>	 <p>4-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-метокси-2-метилпиридин-4-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколинамид</p>
--	---

[00269] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы С, или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы С, находящемуся не в форме соли.

[00270] **Таблица С.** Названия соединений.

(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид

(2S,3R,4S,5S)-N-(3-карбамоилфенил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид
(2S,3S,4R,5S)-N-(3-карбамоилфенил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид
(2S,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоилфенил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид
(2S,3S,4S,5S)-N-(3-карбамоилфенил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид
(2R,3R,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-

карбоксамид
(2R,3R,4R,5R)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид

(2S,3S,4R,5R)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3S,4R,5S)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2S,3S,4S,5S)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2R,3R,4R,5R)-3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2R,3R,4R,5S)-3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3R,4R,5R)-3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-

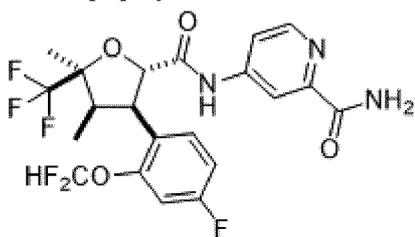
карбоксамид
4-[[$(2R,3R,4S,5S)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3S,4R,5S)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2S,3R,4R,5S)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3S,4S,5R)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2S,3R,4S,5R)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2S,3S,4R,5R)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3S,4S,5S)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2S,3R,4S,5S)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2S,3S,4R,5S)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2S,3S,4S,5R)$ -3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид

4-[[$(2S,3S,4S,5S)$]-3-(3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3R,4R,5R)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3R,4R,5S)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3R,4S,5R)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3S,4R,5R)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2S,3R,4R,5R)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3R,4S,5S)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3S,4R,5S)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2S,3R,4R,5S)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2R,3S,4S,5R)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[$(2S,3R,4S,5R)$]-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-

карбоксамид
4-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид
(2R,3R,4R,5R)-4-[[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3R,4R,5S)-4-[[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3R,4S,5R)-4-[[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3S,4R,5R)-4-[[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2S,3R,4R,5R)-4-[[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид
(2R,3R,4S,5S)-4-[[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид

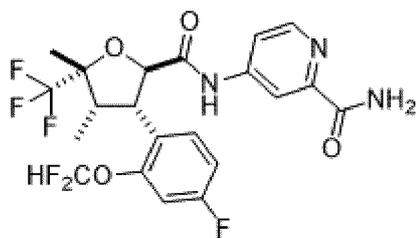
4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3R,4S,5R)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3S,4R,5R)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид
4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3R,4S,5S)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3S,4R,5S)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид
4-[[[(2S,3S,4S,5S)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид

[00271] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



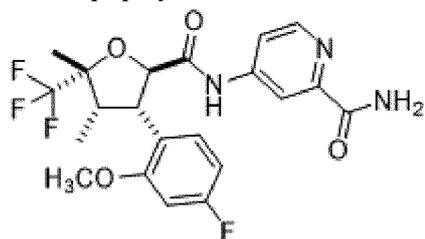
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию первого элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 1, этап 6. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00272] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



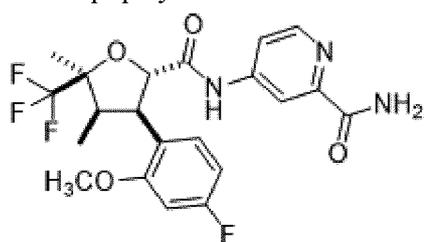
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 1, этап 6. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00273] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



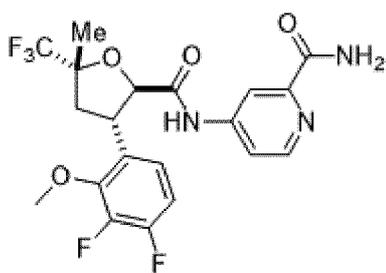
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию первого элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 1 (колонка Chiralpak AS-H). Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00274] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



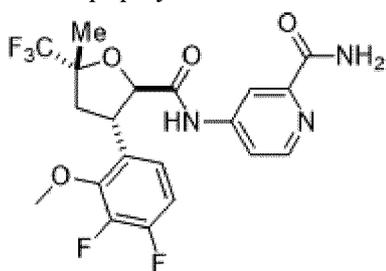
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 1 (колонка Chiralpak AS-H). Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00275] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



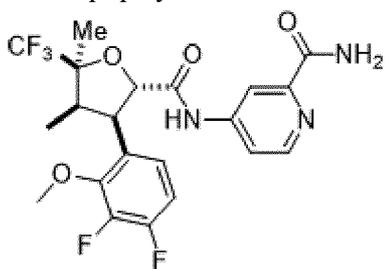
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию первого элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 2, этап 10. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00276] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



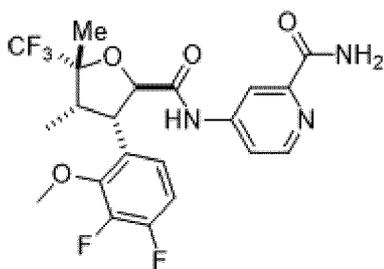
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 2, этап 10. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00277] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



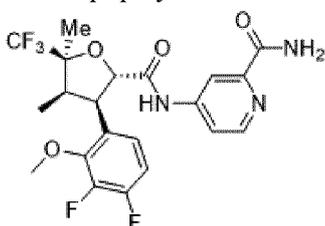
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию первого элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 3, этап 13. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00278] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



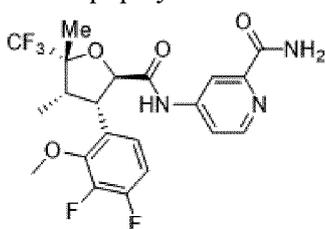
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 3, этап 13. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00279] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



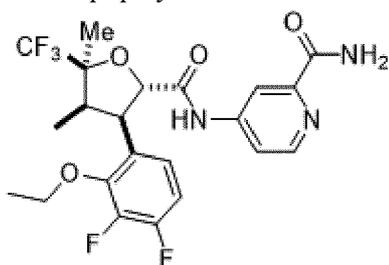
или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00280] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



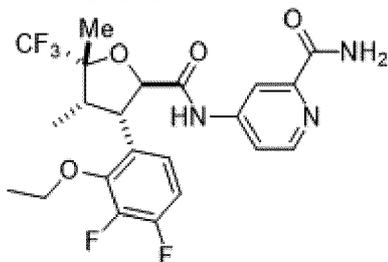
или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00281] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



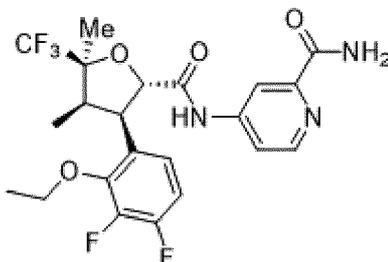
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию первого элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 3. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00282] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



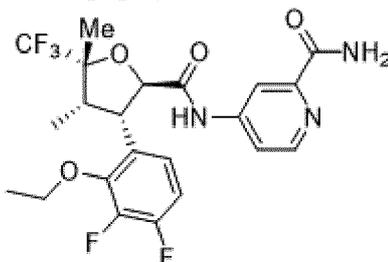
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 3. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00283] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

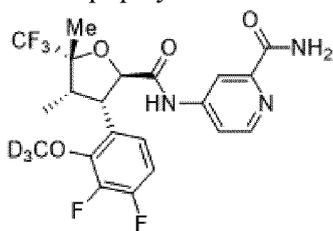
[00284] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в

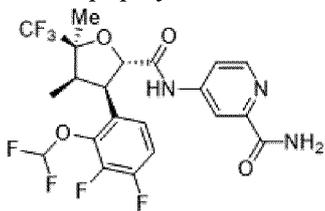
данном документе.

[00285] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



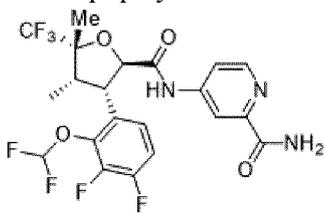
или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00286] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



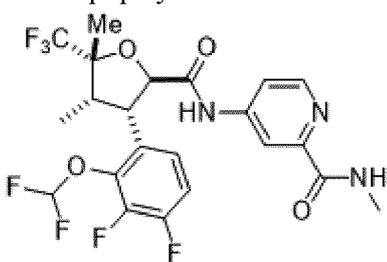
или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00287] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

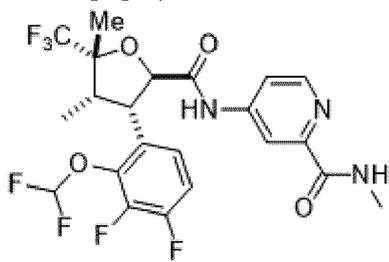
[00288] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную

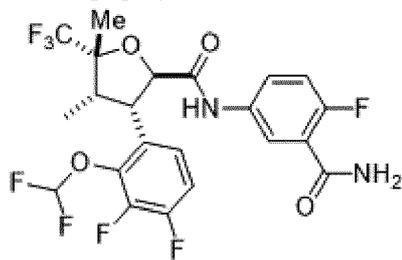
стереохимию первого элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 1 (колонка Chiralpak AS-H). Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00289] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



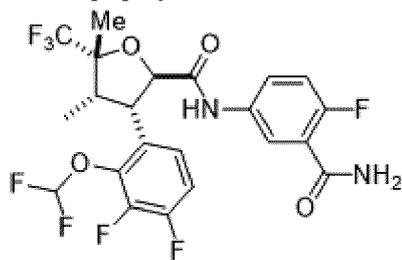
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 1 (колонка Chiralpak AS-H). Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00290] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию первого элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 4, этап 4. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

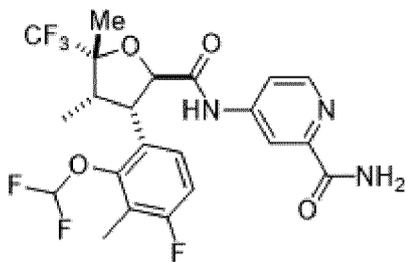
[00291] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров

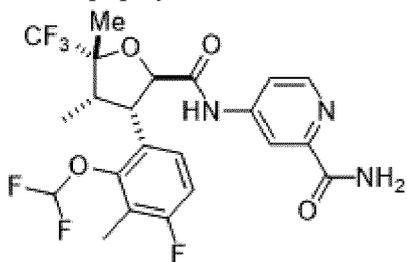
разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 4, этап 4. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00292] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



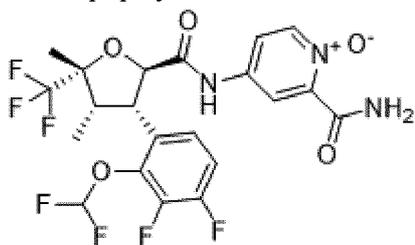
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию первого элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 4, этап 4 (колонка Chiralpak AS-H). Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00293] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



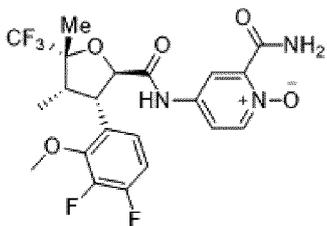
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 4, этап 4 (колонка Chiralpak AS-H). Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00294] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



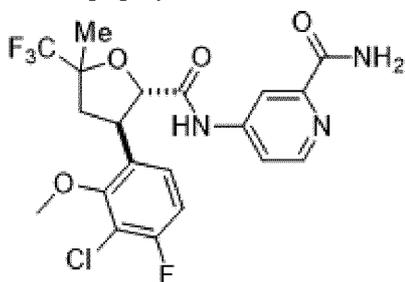
или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00295] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



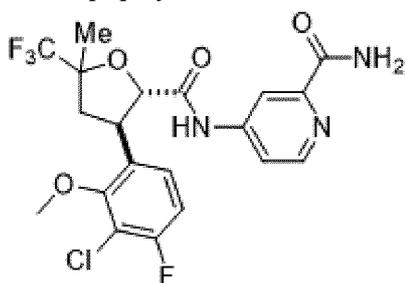
или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00296] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



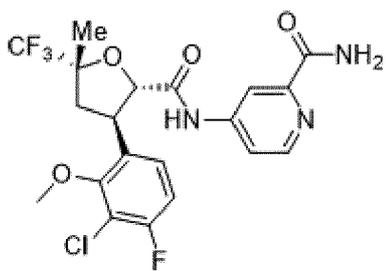
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию первого элюирующегося изомера, когда смесь рацемических диастереомеров (эпимерных в позиции 5) разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 6, этап 7. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00297] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



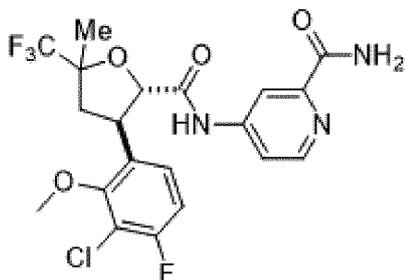
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда смесь рацемических диастереомеров (эпимерных в позиции 5) разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 6, этап 7. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00298] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



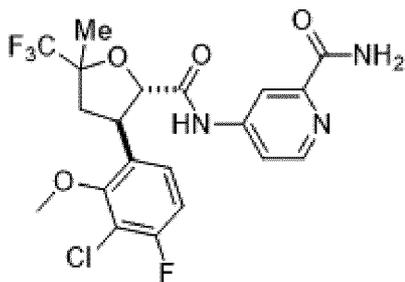
или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00299] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



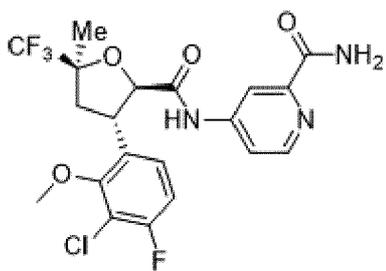
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию третьего элюирующегося изомера, когда смесь рацемических диастереомеров (эпимерных в позиции 5) разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 6, этап 7. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00300] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



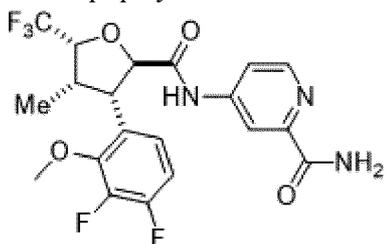
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию четвертого элюирующегося изомера, когда смесь рацемических диастереомеров (эпимерных в позиции 5) разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 6, этап 7. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00301] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



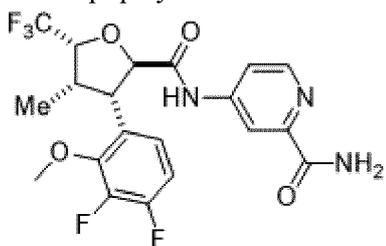
или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00302] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



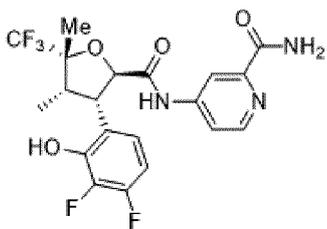
или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию первого элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 7, этап 11. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00303] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 7, этап 11. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

[00304] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



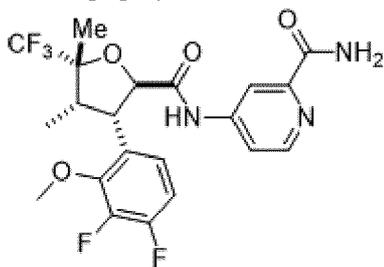
или его фармацевтически приемлемой соли. Такое соединение считается «соединением по изобретению» в том смысле, в котором этот термин используется в данном документе.

Твердые формы соединений по изобретению

[00305] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в твердой форме. В некоторых вариантах осуществления соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемая соль находится в кристаллической твердой форме.

Твердые формы соединения 7

[00306] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 3, этап 13, при этом соединение находится в кристаллической твердой форме.

[00307] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

[00308] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 9,9, 13,9, 15,7 и 19,0. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два или по меньшей мере три дифракционных максимума при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 9,9, 13,9, 15,7 и 19,0. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3 и 25,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или по меньшей мере семь дифракционных максимумов при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 7,3, 9,9, 13,9, 15,7,

19,0, 20,1, 20,3 и 25,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, по существу аналогичным Фиг. 1.

[00309] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется термограммой ДСК, имеющей начало плавления при 186 °С с пиком при 187 °С.

[00310] В некоторых вариантах осуществления форму А можно получить путем кристаллизации из метанола при 60 °С.

[00311] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму В.

[00312] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,8, 14,1, 15,2, 18,5 и 20,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре дифракционных максимума при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,8, 14,1, 15,2, 18,5 и 20,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3 и 20,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3 и 20,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6 и 28,9. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать, по меньшей мере семнадцать, по меньшей мере восемнадцать, по меньшей мере девятнадцать, по меньшей мере двадцать, по меньшей мере двадцать один, по меньшей мере двадцать два, по меньшей мере двадцать три, по меньшей мере двадцать четыре, по меньшей мере двадцать пять, по меньшей мере двадцать шесть или по меньшей мере двадцать семь дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6 и 28,9. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, по существу аналогичным Фиг. 4.

[00313] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 172,5, 172,1,

168,5, 168,3, 168,0, 151,5, 148,3, 147,8, 127,7, 122,7, 116,6, 115,1, 110,6, 86,5, 80,2, 63,2, 44,3, 23,0 и 13,1 м. д. В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 5.

[00314] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах -137,1 и -152,8 м. д. В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 6.

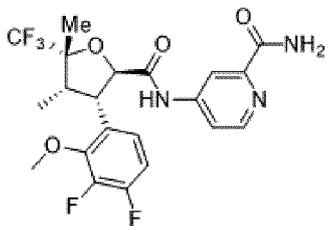
[00315] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется термограммой ДСК, имеющей начало плавления при 182 °С с пиком при 183 °С.

[00316] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется ИК-спектром, имеющим пики на 3501, 3356, 1684, 1565, 1505 и 1122 cm^{-1} . В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется ИК-спектром, по существу аналогичным Фиг. 9.

[00317] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется ромбической кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма В характеризуется пространственной группой $P2_12_12_1$ по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма В характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=7,3929(2)$ Å; $b=14,5827(4)$ Å; $c=18,9312(6)$ Å; $\alpha=90^\circ$; $\beta=90^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

[00318] В некоторых вариантах осуществления форму В можно получить путем растворения соединения в этилацетате и последующей кристаллизации соединения с добавлением n-гептана в качестве антирастворителя. В других вариантах осуществления форму В можно получить с помощью процедуры, описанной в примере 3.

[00319] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



при этом соединение находится в кристаллической твердой форме.

[00320] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

[00321] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 9,9, 13,9, 15,7 и 19,0. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два или по меньшей мере три дифракционных максимума при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 9,9, 13,9, 15,7 и 19,0. В

других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3 и 25,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или по меньшей мере семь дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,3, 9,9, 13,9, 15,7, 19,0, 20,1, 20,3 и 25,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, по существу аналогичным Фиг. 1.

[00322] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется термограммой ДСК, имеющей начало плавления при $186\text{ }^\circ\text{C}$ с пиком при $187\text{ }^\circ\text{C}$.

[00323] В некоторых вариантах осуществления форму А можно получить путем кристаллизации из метанола при $60\text{ }^\circ\text{C}$.

[00324] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму В.

[00325] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,8, 14,1, 15,2, 18,5 и 20,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре дифракционных максимума при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,8, 14,1, 15,2, 18,5 и 20,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3 и 20,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,0, 12,8, 14,1, 15,2, 16,9, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3 и 20,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6 и 28,9. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать, по меньшей мере семнадцать, по меньшей мере восемнадцать, по меньшей мере девятнадцать, по меньшей мере двадцать, по меньшей мере двадцать один, по меньшей мере двадцать два, по меньшей мере двадцать три, по меньшей мере двадцать четыре, по меньшей мере двадцать пять, по меньшей мере двадцать шесть или по меньшей мере двадцать семь

дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,6, 9,2, 12,0, 12,8, 14,1, 15,1, 15,2, 16,2, 16,9, 17,6, 18,4, 18,5, 18,7, 19,3, 20,3, 21,7, 22,0, 22,2, 22,9, 23,6, 24,0, 24,2, 25,2, 26,9, 27,0, 27,4, 28,6 и 28,9. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, по существу аналогичным Фиг. 4.

[00326] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 172,5, 172,1, 168,5, 168,3, 168,0, 151,5, 148,3, 147,8, 127,7, 122,7, 116,6, 115,1, 110,6, 86,5, 80,2, 63,2, 44,3, 23,0 и 13,1 м. д. В других вариантах осуществления форма В характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 5.

[00327] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах -137,1 и -152,8 м. д. В других вариантах осуществления форма В характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 6.

[00328] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется термограммой ДСК, имеющей начало плавления при $182\text{ }^\circ\text{C}$ с пиком при $183\text{ }^\circ\text{C}$.

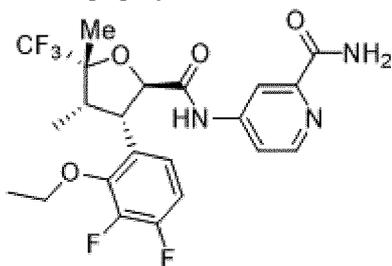
[00329] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется ИК-спектром, имеющим пики на 3501 , 3356 , 1684 , 1565 , 1505 и 1122 см^{-1} . В других вариантах осуществления форма В характеризуется ИК-спектром, по существу аналогичным Фиг. 9.

[00330] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется ромбической кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма В характеризуется пространственной группой $P2_12_12_1$ по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма В характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=7,3929(2)\text{ \AA}$; $b=14,5827(4)\text{ \AA}$; $c=18,9312(6)\text{ \AA}$; $\alpha=90^\circ$; $\beta=90^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

[00331] В некоторых вариантах осуществления форму В можно получить путем растворения соединения в этилацетате и последующей кристаллизации соединения с добавлением *n*-гептана в качестве антирастворителя. В других вариантах осуществления форму В можно получить с помощью процедуры, описанной в примере 3.

Твердые формы соединения 9

[00332] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



при этом соединение находится в кристаллической твердой форме.

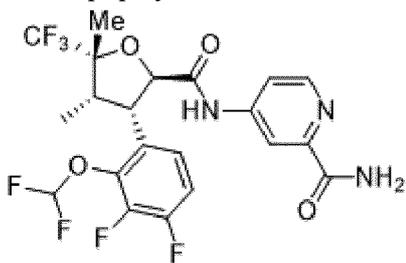
[00333] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

[00334] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется ромбической кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма А характеризуется пространственной группой I222 по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма А характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=12,0172(5) \text{ \AA}$; $b=15,6682(6) \text{ \AA}$; $c=24,1406(11) \text{ \AA}$; $\alpha=90^\circ$; $\beta=90^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

[00335] В некоторых вариантах осуществления форму А можно получить путем растворения соединения в растворе 10/90 дихлорметан/дихлорэтан с последующей диффузией из паров пентана. В некоторых вариантах осуществления форму А можно получить с помощью процедуры, описанной в примере 3.

Твердые формы соединения 11

[00336] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



при этом соединение находится в кристаллической твердой форме.

[00337] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

[00338] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 10,1, 13,7, 14,1, 16,3 и 20,0. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре дифракционных максимума при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 10,1, 13,7, 14,1, 16,3 и 20,0. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 20,0, 20,4, 23,7 и 24,8. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 20,0, 20,4, 23,7 и 24,8. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах

(градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,1, 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 17,6, 18,5, 18,9, 20,0, 20,4, 21,5, 23,7, 24,8, 25,7 и 26,1. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать или по меньшей мере шестнадцать дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 7,1, 7,3, 10,1, 13,7, 14,1, 16,0, 16,3, 17,6, 18,5, 18,9, 20,0, 20,4, 21,5, 23,7, 24,8, 25,7 и 26,1. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, по существу аналогичным Фиг. 12.

[00339] В некоторых вариантах осуществления форму А можно получить путем суспендирования соединения в воде. В других вариантах осуществления форму А можно получить с помощью процедуры, описанной в примере 4.

[00340] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму В.

[00341] В некоторых вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 13,2, 16,1, 20,6 и 21,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три или по меньшей мере четыре дифракционных максимума при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 13,2, 16,1, 20,6 и 21,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 16,1, 16,3, 18,8, 20,6 и 21,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь или по меньшей мере девять дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 16,1, 16,3, 18,8, 20,6 и 21,3. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 15,6, 16,1, 16,3, 17,6, 18,0, 18,8, 19,4, 20,6, 21,3, 22,3, 23,3, 24,2 и 27,4. В других вариантах осуществления форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать или по меньшей мере семнадцать дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 11,5, 13,2, 13,6, 14,4, 15,6, 16,1, 16,3, 17,6, 18,0, 18,8, 19,4, 20,6, 21,3, 22,3, 23,3, 24,2 и 27,4. В других вариантах осуществления форма В характеризуется

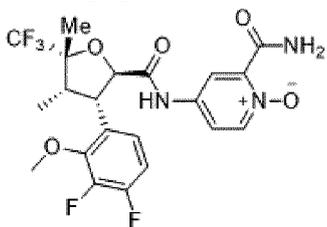
профилем ПРД, по существу аналогичным Фиг. 13.

[00342] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется моноклинной кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма А характеризуется пространственной группой $P2_1$ по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма А характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=12,0863(2) \text{ \AA}$; $b=7,48310(10) \text{ \AA}$; $c=23,9904(4) \text{ \AA}$; $\alpha=90^\circ$; $\beta=90,0130(10)^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

[00343] В некоторых вариантах осуществления форму В можно получить путем рекристаллизации из ацетонитрила. В других вариантах осуществления форму В можно получить с помощью процедуры, описанной в примере 4.

Твердая форма соединения 19

[00344] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



при этом соединение находится в кристаллической твердой форме.

[00345] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

[00346] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 13,7, 15,2 и 18,2. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один или по меньшей мере два дифракционных максимума при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 13,7, 15,2 и 18,2. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 13,7, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8 и 23,8. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 13,7, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8 и 23,8. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 13,7, 14,3, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, 22,5, 23,8 и 25,8. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь или по меньшей мере восемь дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 13,7, 14,3, 15,2, 18,2, 18,3, 20,8, 22,5, 23,8 и

25,8. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 6,8, 13,7, 14,3, 15,2, 16,1, 18,2, 18,3, 19,1, 20,6, 20,8, 22,5, 23,8, 24,0, 25,8, 26,3 и 26,6. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать или по меньшей мере пятнадцать дифракционных максимумов при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 6,8, 13,7, 14,3, 15,2, 16,1, 18,2, 18,3, 19,1, 20,6, 20,8, 22,5, 23,8, 24,0, 25,8, 26,3 и 26,6. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, по существу аналогичным Фиг. 15.

[00347] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 171,4, 141,6, 118,0, 112,2, 23,0 и 11,6 м. д. В других вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 171,4, 164,2, 151,8, 149,5, 148,4, 146,6, 144,0, 141,6, 138,7, 126,2, 123,8, 118,0, 112,2, 86,4, 78,8, 63,3, 47,6, 43,8, 23,0 и 11,6 м. д. В других вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 16.

[00348] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах -74,6, -141,5 и -154,6 м. д. В других вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 17.

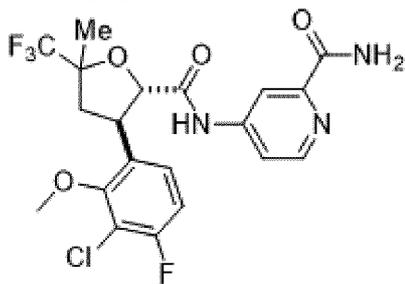
[00349] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется моноклинной кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма А характеризуется пространственной группой $P2_1$ по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма А характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=11,2266(3)$ Å; $b=7,3948(2)$ Å; $c=13,1432(4)$ Å; $\alpha=90^\circ$; $\beta=100,3980(1)^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

[00350] В некоторых вариантах осуществления форму А можно получить путем осаждения из метанола посредством добавления антирастворителя гептана. В других вариантах осуществления форму А можно получить из суспензии соединения в этаноле, ацетонитриле и воде путем лиофилизации. В других вариантах осуществления форму А можно получить путем растворения соединения в метаноле и медленной диффузии антирастворителя гептана. В других вариантах осуществления форму А можно получить с помощью процедуры, описанной в примере 5.

Твердая форма соединения 22

[00351] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к

соединению формулы



причем соединение имеет абсолютную стереохимию третьего элюирующегося изомера, когда смесь рацемических диастереомеров (эпимерных в позиции 5) разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 6, этап 7, при этом соединение находится в кристаллической твердой форме.

[00352] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

[00353] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 9,2, 10,4 и 15,7. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один или по меньшей мере два дифракционных максимума при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 9,2, 10,4 и 15,7. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7 и 18,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять дифракционных максимумов при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7 и 18,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, 18,4, 19,8, 21,7 и 24,0. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь или по меньшей мере восемь дифракционных максимумов при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 15,7, 18,4, 19,8, 21,7 и 24,0. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 13,8, 14,7, 15,7, 16,1, 18,4, 19,8, 21,7, 22,3 и 24,0. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать или по меньшей мере двенадцать дифракционных максимумов при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 7,7, 9,2, 10,4, 12,9, 13,8, 14,7, 15,7, 16,1, 18,4, 19,8, 21,7, 22,3 и 24,0. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД,

по существу аналогичным Фиг. 19.

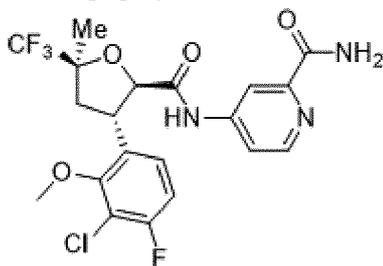
[00354] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 167,7, 126,0, 115,9, 43,5 и 20,3 м. д. В других вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 172,6, 167,7, 158,7, 156,8, 151,8, 148,7, 128,6, 126,0, 115,9, 113,1, 112,3, 88,0, 85,5, 62,0, 60,5, 55,6, 43,5, 37,7, 29,6, 21,1 и 20,3 м. д. В других вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 20.

[00355] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах -82,2, -83,1, -111,7 и -114,4 м. д. В других вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 21.

[00356] В некоторых вариантах осуществления форму А можно получить путем медленного выпаривания 1:1 раствора 2-метилтетрагидрофурана/гептана. В других вариантах осуществления форму А можно получить с помощью процедуры, описанной в примере 6.

Твердая форма соединения 23

[00357] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



при этом соединение находится в кристаллической твердой форме.

[00358] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

[00359] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 17,2, 19,3 и 22,3. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один или по меньшей мере два дифракционных максимума при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 17,2, 19,3 и 22,3. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3 и 30,6. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять дифракционных максимумов при углах (градусы 2-тета \pm 0,2) 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3 и 30,6. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы 2-тета \pm 0,2)

12,2, 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, 25,0, 25,1 и 30,6. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь или по меньшей мере восемь дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,2, 14,2, 15,8, 17,2, 19,3, 22,3, 25,0, 25,1 и 30,6. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 11,3, 12,2, 13,2, 14,2, 15,2, 15,8, 16,6, 17,2, 19,3, 21,1, 22,3, 22,8, 23,7, 24,6, 25,0, 25,1, 25,9, 27,1, 27,9, 30,6, 34,4 и 39,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать, по меньшей мере семнадцать, по меньшей мере восемнадцать, по меньшей мере девятнадцать, по меньшей мере двадцать или по меньшей мере двадцать один дифракционный максимум при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 11,3, 12,2, 13,2, 14,2, 15,2, 15,8, 16,6, 17,2, 19,3, 21,1, 22,3, 22,8, 23,7, 24,6, 25,0, 25,1, 25,9, 27,1, 27,9, 30,6, 34,4 и 39,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, по существу аналогичным Фиг. 22.

[00360] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 171,1, 149,3, 123,3, 41,6 и 20,0 м. д. В других вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 171,1, 166,7, 156,8, 155,5, 151,9, 149,3, 147,3, 131,5, 123,3, 119,0, 114,2, 112,8, 86,0, 85,0, 61,7, 61,0, 44,4, 41,6 и 20,0 м. д. В других вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 23.

[00361] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах -78,2, -113,5 и -115,1 м. д. В других вариантах осуществления форма А характеризуется твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, по существу аналогичным Фиг. 24.

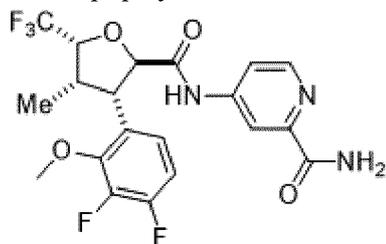
[00362] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется моноклинной кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма А характеризуется пространственной группой $P2_1$ по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов. В других вариантах осуществления форма А характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=7,8661(3) \text{ \AA}$; $b=7,9167(3) \text{ \AA}$; $c=16,8777(7) \text{ \AA}$; $\alpha=90^\circ$; $\beta=98,487(2)^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

[00363] В некоторых вариантах осуществления форму А можно получить путем

медленного выпаривания 1:1 раствора 2-метилтетрагидрофурана/гептана. В других вариантах осуществления форму А можно получить путем растворения соединения в метаноле и медленной диффузии паров гептана. В других вариантах осуществления форму А можно получить с помощью процедуры, описанной в примере 6.

Твердая форма соединения 25

[00364] В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению формулы



причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 7, этап 11, при этом соединение находится в кристаллической твердой форме.

[00365] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

[00366] В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 7,9 и 13,8. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один или по меньшей мере два дифракционных максимума при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 7,9 и 13,8. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8 и 27,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре или по меньшей мере пять дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8 и 27,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, 15,9, 16,3, 23,2 и 27,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь или по меньшей мере восемь дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 7,9, 11,0, 13,7, 13,8, 15,9, 16,3, 23,2 и 27,4. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 3,2, 6,8, 7,9, 11,0, 11,8, 13,7, 13,8, 15,1, 15,9, 16,3, 17,5, 18,6, 19,0, 19,5, 21,6, 21,9, 23,2, 27,0, 27,4, 29,4 и 30,3. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим по меньшей мере

один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять, по меньшей мере десять, по меньшей мере одиннадцать, по меньшей мере двенадцать, по меньшей мере тринадцать, по меньшей мере четырнадцать, по меньшей мере пятнадцать, по меньшей мере шестнадцать, по меньшей мере семнадцать, по меньшей мере восемнадцать, по меньшей мере девятнадцать или по меньшей мере двадцать дифракционных максимумов при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 3,2, 6,8, 7,9, 11,0, 11,8, 13,7, 13,8, 15,1, 15,9, 16,3, 17,5, 18,6, 19,0, 19,5, 21,6, 21,9, 23,2, 27,0, 27,4, 29,4 и 30,3. В других вариантах осуществления форма А характеризуется профилем ПРД, по существу аналогичным Фиг. 26.

[00367] В некоторых вариантах осуществления форму А можно получить путем медленного выпаривания 1:1 раствора 2-метилтетрагидрофурана/гептана. В других вариантах осуществления форму А можно получить с помощью процедуры, описанной в примере 7.

СОЛИ, КОМПОЗИЦИИ, применения, состав, введение и дополнительные агенты Фармацевтически приемлемые соли и композиции

[00368] Как обсуждается в данном документе, в изобретении предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются ингибиторами потенциалзависимых натриевых каналов, и, следовательно, представленные соединения и их фармацевтически приемлемые соли применимы для лечения заболеваний, расстройств и патологических состояний, включающих, но не ограниченных этим, хроническую боль, боль в кишечнике, нейропатическую боль, мышечноскелетную боль, острую боль, воспалительную боль, боль при раке, идиопатическую боль, послеоперационную боль (например, боль после буннионэктомии, боль после грыжесечения или боль после абдоминопластики), висцеральную боль, рассеянный склероз, синдром Шарко - Мари - Тута, недержание, патологический кашель или сердечную аритмию. Соответственно, в другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, причем эти композиции содержат описанное в данном документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно содержат фармацевтически приемлемые носитель, адъювант или несущую среду. В определенных вариантах осуществления эти композиции необязательно дополнительно содержат один или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натриевых каналов.

[00369] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые с медицинской точки зрения подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п. и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» соединения по данному изобретению включает любую нетоксичную соль, которая при введении реципиенту

способна прямо или непрямо обеспечивать получение соединения по данному изобретению или его метаболита или остатка с ингибирующей активностью. Соль может находиться в чистой форме, в смеси (например, растворе, суспензии или коллоиде) с одним или более веществами или в форме гидрата, сольвата и сокристалла. В контексте данного документа термин «метаболит или остаток с ингибирующей активностью» означает метаболит или остаток, который также является ингибитором потенциалзависимых натриевых каналов.

[00370] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge, et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19, включенной в данный документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединения по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей добавления кислот являются соли аминогрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других методов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают такие соли, как адипат, альгинат, аскорбат, аспаргат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталенсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, *p*-толуолсульфонат, ундеканат, валерат соли и т. п. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкила})_4$. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов, образуемые с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[00371] Как описано в данном документе, фармацевтически приемлемые композиции по изобретению дополнительно содержат фармацевтически приемлемые носитель, адъювант или несущую среду, которые в контексте данного документа включают любые и все растворители, разбавители или другие жидкие несущие среды, дисперсии, вспомогательные вещества для суспендирования, поверхностно-активные

агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгирующие агенты, консерванты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и т. п., в зависимости от конкретной необходимой лекарственной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны различные носители, используемые при изготовлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методики для их изготовления. За исключением тех случаев, когда любая традиционная несущая среда несовместима с соединениями по изобретению, например, за счет оказания нежелательного биологического эффекта или иного вредоносного взаимодействия с любыми другими компонентами фармацевтически приемлемой композиции, подразумевается, что ее применение находится в рамках объема данного изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают, но не ограничиваются этим, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковую трагакантовую камедь; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатно-буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные агенты, агенты для покрытия, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты, и также могут присутствовать в композиции в соответствии с решением разработчика рецептуры.

[00372] В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[00373] В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей или одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред.

Применения соединений и фармацевтически приемлемых солей и композиций

[00374] В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающему введение субъекту соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В другом аспекте потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

[00375] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения или боли после абдоминопластики), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко - Мари - Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00376] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения, рассеянного склероза, синдрома Шарко - Мари - Тута, недержания или сердечной аритмии у субъекта, включающему введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00377] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли в кишечнике у субъекта, причем боль в кишечнике включает боль при воспалительном заболевании кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите, а указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00378] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, нейропатию тонких волокон или идиопатическую нейропатию тонких волокон. В контексте данного документа выражение «идиопатическая нейропатия тонких волокон» следует понимать как включающее нейропатию тонких волокон. В некоторых аспектах нейропатическая боль включает диабетическую нейропатию.

[00379] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, при этом нейропатическая боль

включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, ВИЧ-ассоциированную сенсорную нейропатию с болевым синдромом, невралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, постампутационную боль, фантомную боль, болезненную неврому; травматическую неврому; неврому Мортона; компрессионное поражение нерва, стеноз позвоночного канала, кистевой туннельный синдром, корешковую боль, боль в пояснично-крестцовом отделе; разрыв нерва, разрыв плечевого сплетения; комплексный региональный болевой синдром, медикаментозную невралгию, химиотерапевтическую невралгию, индуцированную антиретровирусной терапией невралгию; боль после повреждения спинного мозга, нейропатию тонких волокон, идиопатическую нейропатию тонких волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную цефалгию, а указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00380] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести мышечноскелетной боли у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах мышечноскелетная боль включает остеоартритическую боль.

[00381] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести мышечноскелетной боли у субъекта, причем мышечноскелетная боль включает остеоартритическую боль, боль в спине, боль при замерзании, боль при ожоге или зубную боль, а указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00382] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, причем воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите или вульводинию, а указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00383] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, причем воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите, а указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00384] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести идеопатической боли у субъекта, причем идеопатическая боль включает боль при фибромиалгии, а указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00385] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или

уменьшения тяжести патологического кашля у субъекта, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00386] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах острая боль включает послеоперационную острую боль.

[00387] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения или боли после абдоминопластики) у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00388] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли после буннионэктомии у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00389] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли после грыжесечения у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00390] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли после абдоминопластики у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00391] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах висцеральная боль включает висцеральную боль после абдоминопластики.

[00392] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание включает рассеянный склероз. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание включает синдром Питта - Хопкинса (СПХ).

[00393] В другом аспекте изобретение относится к способу, в котором субъекта лечат одним или более дополнительными терапевтическими агентами, вводимыми одновременно, до или после лечения эффективным количеством соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых

вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натриевых каналов.

[00394] В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования потенциалзависимого натриевого канала в биологическом образце, включающему приведение биологического образца в контакт с эффективным количеством соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В другом аспекте потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

[00395] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести острой боли, хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, генерализованной невралгии, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, патологического кашля, висцеральной боли, остеоартритической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, корешковой боли, боли в пояснично-крестцовом отделе, боли в спине, головной боли, боли в шее, тяжелой боли, неутихающей боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения или боли после абдоминопластики), боли при раке, инсульта, церебральной ишемии, травматического повреждения головного мозга, амиотрофического бокового склероза, индуцированной стрессом ангинозной боли, индуцированной физической нагрузкой ангинозной боли, учащенного сердцебиения, гипертензии или аномальной желудочно-кишечной моторики у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00396] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения или уменьшения тяжести боли при раке кости бедра; незлокачественной хронической боли в костях; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза позвоночного канала; нейропатической боли в нижней части спины; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, боли в животе; боли в поджелудочной железе; боли при СРК; хронической и острой головной боли; мигрени; головной боли напряжения; кластерных головных болей; хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической нейропатии; ВИЧ-ассоциированной нейропатии; невралгии тройничного нерва; нейропатии Шарко - Мари - Тута; наследственной сенсорной нейропатии; повреждения периферических нервов; болезненных невром; эктопической проксимальной и дистальной активности; радикулопатии; индуцированной химиотерапией нейропатической боли; индуцированной лучевой терапией нейропатической боли; боли

после мастэктомии; центральной боли; боли при повреждении спинного мозга; боли после инсульта; таламической боли; комплексного регионального болевого синдрома; фантомной боли; неутрачиваемой боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой мышечноскелетной боли; боли в суставах; механической боли в нижней части спины; боли в шее; тендинита; боли при повреждении; боли при физической нагрузке; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; кишечной непроходимости; грыжи; боли в груди, сердечной боли; тазовой боли, боли при почечных коликах, острой акушерской боли, родовых схваток; боли при кесаревом сечении; острой воспалительной боли, боли при ожоге, травматической боли; острой периодической боли, эндометриоза; острой боли при опоясывающем лишае; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; орофациальной боли; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянной склерозе (РС); боли при депрессии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; болезненного ожирения; флебитической боли; боли при синдроме Гийена - Барре; болезненных ощущений в ногах и при движении пальцев ног; синдрома Хаглунда; эритромелалгической боли; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и уrogenитального тракта; недержания мочи, патологического кашля; гиперактивного мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (ИЦ); простатита; комплексного регионального болевого синдрома (КРБС) типа I, комплексного регионального болевого синдрома (КРБС) типа II; генерализованной боли, пароксизмальной боли в конечностях, зуда, тинниты или ангинозной боли у субъекта, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

Соединения, фармацевтически приемлемые соли и композиции для применения

[00397] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного средства.

[00398] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта. В другом аспекте потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

[00399] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения или боли после абдоминопластики), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко - Мари - Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии у субъекта.

[00400] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения, рассеянного склероза, синдрома Шарко - Мари - Тута, недержания или сердечной аритмии у субъекта.

[00401] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли в кишечнике у субъекта, причем боль в кишечнике включает боль при воспалительном заболевании кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите.

[00402] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта. В некоторых аспектах нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, нейропатию тонких волокон или идиопатическую нейропатию тонких волокон. В контексте данного документа выражение «идиопатическая нейропатия тонких волокон» следует понимать как включающее нейропатию тонких волокон. В некоторых аспектах нейропатическая боль включает диабетическую нейропатию.

[00403] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейропатической боли у субъекта, при этом нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, ВИЧ-ассоциированную сенсорную нейропатию с болевым синдромом, невралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, постампутационную боль, фантомную боль, болезненную неврому; травматическую неврому; неврому Мортон; компрессионное поражение нерва, стеноз позвоночного канала, кистевой туннельный синдром, корешковую боль, боль в пояснично-крестцовом отделе; разрыв нерва, разрыв плечевого сплетения; комплексный региональный болевой синдром, медикаментозную невралгию, химиотерапевтическую невралгию, индуцированную антиретровирусной терапией невралгию; боль после повреждения спинного мозга, нейропатию тонких волокон, идиопатическую нейропатию тонких волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную цефалгию.

[00404] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести мышечноскелетной боли у субъекта. В некоторых аспектах мышечноскелетная боль включает остеоартритическую боль.

[00405] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести мышечноскелетной боли у субъекта, причем мышечноскелетная боль включает остеоартритическую боль, боль в спине, боль при замерзании, боль при ожоге или зубную боль.

[00406] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, причем воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите или вульводинию.

[00407] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести воспалительной боли у субъекта, причем воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите.

[00408] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести идеопатической боли у субъекта, причем идеопатическая боль включает боль при фибромиалгии.

[00409] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести патологического кашля у субъекта.

[00410] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли у субъекта. В некоторых аспектах острая боль включает послеоперационную острую боль.

[00411] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения или боли после абдоминопластики) у субъекта.

[00412] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли после буннионэктомии у субъекта.

[00413] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли после грыжесечения у субъекта.

[00414] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для

применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли после абдоминопластики у субъекта.

[00415] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести висцеральной боли у субъекта. В некоторых аспектах висцеральная боль включает висцеральную боль после абдоминопластики.

[00416] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести нейродегенеративного заболевания у субъекта. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание включает рассеянный склероз. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание включает синдром Питта - Хопкинса (СПХ).

[00417] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе, в котором субъекта лечат одним или более дополнительными терапевтическими агентами, вводимыми одновременно, до или после лечения эффективным количеством соединения, его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натриевых каналов.

[00418] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе ингибирования потенциалзависимого натриевого канала в биологическом образце, включающем приведение биологического образца в контакт с эффективным количеством соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В другом аспекте потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

[00419] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести острой боли, хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, генерализованной невралгии, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, патологического кашля, висцеральной боли, остеоартритической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, корешковой боли, боли в пояснично-крестцовом отделе, боли в спине, головной боли, боли в шее, тяжелой боли, неутрачиваемой боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии,

боли после грыжесечения или боли после абдоминопластики), боли при раке, инсульта, церебральной ишемии, травматического повреждения головного мозга, амиотрофического бокового склероза, индуцированной стрессом ангинозной боли, индуцированной физической нагрузкой ангинозной боли, учащенного сердцебиения, гипертензии или аномальной желудочно-кишечной моторики у субъекта.

[00420] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для применения в способе лечения или уменьшения тяжести боли при раке кости бедра; незлокачественной хронической боли в костях; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза позвоночного канала; нейропатической боли в нижней части спины; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, боли в животе; боли в поджелудочной железе; боли при СРК; хронической и острой головной боли; мигрени; головной боли напряжения; кластерных головных болей; хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической нейропатии; ВИЧ-ассоциированной нейропатии; невралгии тройничного нерва; нейропатии Шарко - Мари - Тута; наследственной сенсорной нейропатии; повреждения периферических нервов; болезненных невром; эктопической проксимальной и дистальной активности; радикулопатии; индуцированной химиотерапией нейропатической боли; индуцированной лучевой терапией нейропатической боли; боли после мастэктомии; центральной боли; боли при повреждении спинного мозга; боли после инсульта; таламической боли; комплексного регионального болевого синдрома; фантомной боли; неутрачиваемой боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой мышечно-скелетной боли; боли в суставах; механической боли в нижней части спины; боли в шее; тендинита; боли при повреждении; боли при физической нагрузке; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; кишечной непроходимости; грыжи; боли в груди, сердечной боли; тазовой боли, боли при почечных коликах, острой акушерской боли, родовых схваток; боли при кесаревом сечении; острой воспалительной боли, боли при ожоге, травматической боли; острой периодической боли, эндометриоза; острой боли при опоясывающем лишае; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; орофациальной боли; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянной склерозе (РС); боли при депрессии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; болезненного ожирения; флебитической боли; боли при синдроме Гийена - Барре; болезненных ощущений в ногах и при движении пальцев ног; синдрома Хаглунда; эритромелалгической боли; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и урогенитального тракта; недержания мочи, патологического кашля; гиперактивного мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (ИЦ); простатита; комплексного регионального болевого синдрома (КРБС) типа I, комплексного регионального болевого синдрома (КРБС) типа II; генерализованной боли, пароксизмальной боли в конечностях, зуда, тиннитита или ангинозной боли у субъекта.

Производство лекарственных средств

[00421] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции для производства лекарственного средства.

[00422] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в ингибировании потенциалзависимого натриевого канала. В другом аспекте потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

[00423] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения или боли после абдоминопластики), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко - Мари - Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии у субъекта.

[00424] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, мышечноскелетной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения, рассеянного склероза, синдрома Шарко - Мари - Тута, недержания или сердечной аритмии у субъекта.

[00425] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести боли в кишечнике у субъекта, причем боль в кишечнике включает боль при воспалительном заболевании кишечника, боль при болезни Крона или боль при интерстициальном цистите.

[00426] В другом аспекте в изобретении предложено соединение по изобретению, его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести нейропатической боли у субъекта. В некоторых аспектах нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, нейропатию тонких волокон или идиопатическую нейропатию тонких волокон. В некоторых аспектах нейропатическая боль включает диабетическую нейропатию.

[00427] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по

изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести нейропатической боли у субъекта, при этом нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, ВИЧ-ассоциированную сенсорную нейропатию с болевым синдромом, невралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, постампутационную боль, фантомную боль, болезненную неврому; травматическую неврому; неврому Мортона; компрессионное поражение нерва, стеноз позвоночного канала, кистевой туннельный синдром, корешковую боль, боль в пояснично-крестцовом отделе; разрыв нерва, разрыв плечевого сплетения; комплексный региональный болевой синдром, медикаментозную невралгию, химиотерапевтическую невралгию, индуцированную антиретровирусной терапией невралгию; боль после повреждения спинного мозга, нейропатию тонких волокон, идиопатическую нейропатию тонких волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную нейропатию.

[00428] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести мышечно-скелетной боли у субъекта. В некоторых аспектах мышечно-скелетная боль включает остеоартритическую боль.

[00429] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести мышечно-скелетной боли у субъекта, причем мышечно-скелетная боль включает остеоартритическую боль, боль в спине, боль при замерзании, боль при ожоге или зубную боль.

[00430] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести воспалительной боли у субъекта, причем воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите или вульводинию.

[00431] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести воспалительной боли у субъекта, причем воспалительная боль включает боль при ревматоидном артрите.

[00432] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести идеопатической боли у субъекта, причем идеопатическая боль включает боль при фибромиалгии.

[00433] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести патологического кашля у субъекта.

[00434] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести острой боли у субъекта. В некоторых аспектах острая боль включает послеоперационную острую боль.

[00435] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения или боли после абдоминопластики).

[00436] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести боли после буннионэктомии у субъекта.

[00437] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести боли после грыжесечения у субъекта.

[00438] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести боли после абдоминопластики у субъекта.

[00439] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести висцеральной боли у субъекта. В некоторых аспектах висцеральная боль включает висцеральную боль после абдоминопластики.

[00440] В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести нейродегенеративного заболевания у субъекта. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание включает рассеянный склероз. В некоторых аспектах нейродегенеративное заболевание включает синдром Питта - Хопкинса (СПХ).

[00441] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в комбинации с

одним или более дополнительными терапевтическими агентами, вводимыми одновременно, до или после лечения соединением или фармацевтической композицией. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натриевых каналов.

[00442] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести острой боли, хронической боли, нейропатической боли, воспалительной боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, генерализованной невралгии, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных расстройств, психиатрических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных расстройств, нейроэндокринных расстройств, атаксии, рассеянного склероза, синдрома раздраженного кишечника, недержания, патологического кашля, висцеральной боли, остеоартритической боли, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, корешковой боли, боли в пояснично-крестцовом отделе, боли в спине, головной боли, боли в шее, тяжелой боли, неутрачиваемой боли, ноцицептивной боли, прорывной боли, послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии, боли после грыжесечения или боли после абдоминопластики), боли при раке, инсульта, церебральной ишемии, травматического повреждения головного мозга, амиотрофического бокового склероза, индуцированной стрессом ангинозной боли, индуцированной физической нагрузкой ангинозной боли, учащенного сердцебиения, гипертензии или аномальной желудочно-кишечной моторики.

[00443] В другом аспекте в изобретении предложено применение соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для производства лекарственного средства для применения в лечении или уменьшении тяжести боли при раке кости бедра; незлокачественной хронической боли в костях; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза позвоночного канала; нейропатической боли в нижней части спины; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, боли в животе; боли в поджелудочной железе; боли при СРК; хронической и острой головной боли; мигрени; головной боли напряжения; кластерных головных болей; хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической нейропатии; ВИЧ-ассоциированной нейропатии; невралгии тройничного нерва; нейропатии Шарко - Мари - Тута; наследственной сенсорной нейропатии; повреждения периферических нервов; болезненных невром; эктопической проксимальной и дистальной активности; радикулопатии; индуцированной химиотерапией нейропатической боли; индуцированной лучевой терапией нейропатической боли; боли после мастэктомии; центральной боли; боли при повреждении спинного мозга; боли после инсульта; таламической боли; комплексного регионального болевого синдрома;

фантомной боли; неутрачиваемой боли; острой боли, острой послеоперационной боли; острой мышечноскелетной боли; боли в суставах; механической боли в нижней части спины; боли в шее; тендинита; боли при повреждении; боли при физической нагрузке; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; кишечной непроходимости; грыжи; боли в груди, сердечной боли; тазовой боли, боли при почечных коликах, острой акушерской боли, родовых схваток; боли при кесаревом сечении; острой воспалительной боли, боли при ожоге, травматической боли; острой периодической боли, эндометриоза; острой боли при опоясывающем лишае; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; орофациальной боли; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянной склерозе (РС); боли при депрессии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; болезненного ожирения; флебитической боли; боли при синдроме Гийена - Барре; болезненных ощущений в ногах и при движении пальцев ног; синдрома Хагlund; эритромелалгической боли; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и уrogenитального тракта; недержания мочи, патологического кашля; гиперактивного мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (ИЦ); простатита; комплексного регионального болевого синдрома (КРБС) типа I, комплексного регионального болевого синдрома (КРБС) типа II; генерализованной боли, пароксизмальной боли в конечностях, зуда, тиннит или ангинозной боли.

Введение фармацевтически приемлемых солей и композиций

[00444] В определенных вариантах осуществления изобретения «эффективное количество» соединения по изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции является количеством, эффективным для лечения или уменьшения тяжести одного или более патологических состояний, перечисленных выше.

[00445] Соединения, соли и композиции в соответствии со способом по изобретению можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективных для лечения или уменьшения тяжести одного или более связанных или не связанных с болью заболеваний, перечисленных выше. Точное необходимое количество будет варьироваться между субъектами в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести патологического состояния, конкретного агента, способа его введения и т. п. Соединения, соли и композиции по изобретению предпочтительно составлены в единичной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозировки. В контексте данного документа выражение «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретной единице агента, подходящей для субъекта, подлежащего лечению. При этом следует понимать, что решение об общем суточном применении соединений, солей и композиций по изобретению будет приниматься лечащим врачом с медицинской точки зрения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма будет зависеть от ряда факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретных применяемых соединения или соли; конкретную применяемую

композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион субъекта; время введения, путь введения и скорость выведения конкретных применяемых соединения или соли; продолжительность лечения; лекарственные препараты, применяемые в комбинации или одновременно с конкретными применяемыми соединением или солью, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. В контексте данного документа термин «субъект» или «пациент» означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00446] Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея и т. п. в зависимости от тяжести патологического состояния, подлежащего лечению. В определенных вариантах осуществления соединение, соли и композиции по изобретению можно вводить перорально или парентерально при уровнях дозировки от около 0,001 мг/кг до около 100 мг/кг или от около 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг массы тела субъекта в день, один или более раз в день, эффективных для обеспечения необходимого терапевтического эффекта.

[00447] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются этим, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного соединения или соли жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, например, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00448] Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, можно составлять в соответствии с известным уровнем техники, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемые носители и растворители, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера U.S.P. (фармакопея США) и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. С этой целью можно использовать любое нелетучее масло со слабовыраженным вкусом, включая синтетические моно- или

диглицериды. Кроме того, в препарате инъекционных лекарственных средств используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00449] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр и/или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде непосредственно перед применением.

[00450] Для продления эффекта соединений по изобретению часто желательно замедлить всасывание соединений после подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедленное всасывание парентерально вводимого соединения осуществляют путем растворения или суспендирования соединения в масляном носителе. Инъекционные депо-формы получают путем формирования микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

[00451] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получать путем смешивания соединения или соли по данному изобретению с подходящими нераздражающими наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому тают в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

[00452] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение или соль смешаны по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f)

ускорителями всасывания, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты.

[00453] Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты, а также могут иметь такую композицию, чтобы высвободить активный(е) ингредиент(ы) только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

[00454] Активное соединение или соль также могут находиться в микроинкапсулированной форме с одним или более эксципиентами, указанными выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно получать с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, контролирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение или соль могут быть смешаны с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, как это принято на практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты, а также могут иметь такую композицию, чтобы высвободить активный(е) ингредиент(ы) только или преимущественно в определенной части кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски.

[00455] Лекарственные формы для местного или трансдермального применения соединения или соли по данному изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный

компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также входят в объем данного изобретения. Дополнительно в изобретении предусмотрено применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы получают путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно использовать усилители всасывания. Скорость можно контролировать с помощью регулирующей скорости мембраны или с помощью диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00456] Как в целом описано выше, соединения по изобретению применимы в качестве ингибиторов потенциалзависимых натриевых каналов. В одном варианте осуществления соединения являются ингибиторами $Na_v1.8$ и следовательно, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, соединения, соли и композиции являются применимыми, в частности для лечения или уменьшения тяжести заболевания, патологического состояния или расстройства, при которых в заболевание, патологическое состояние или расстройство вовлечена активация или гиперактивность $Na_v1.8$. Когда в конкретное заболевание, патологическое состояние или расстройство вовлечена активация или гиперактивность $Na_v1.8$, заболевание, патологическое состояние или расстройство также может называться « $Na_v1.8$ -опосредованным заболеванием, патологическим состоянием или расстройством». Соответственно, в другом аспекте в изобретении предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, патологического состояния или расстройства, при которых в болезненное состояние вовлечена активация или гиперактивность $Na_v1.8$.

[00457] Активность соединения, применяемого в данном изобретении в качестве ингибитора $Na_v1.8$, можно оценивать в соответствии с методами, в целом описанными в международной публикации № WO 2014/120808 A9 и публикации США № 2014/0213616 A1, которые обе в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки, методами, описанными в данном документе, и другими методами, известными и доступными специалисту в данной области техники.

Дополнительные терапевтические агенты

[00458] Также следует понимать, что соединения, соли и фармацевтически приемлемые композиции по изобретению можно применять в комбинированной терапии, что означает, что соединения, соли и фармацевтически приемлемые композиции можно вводить одновременно, до или после одного или более других необходимых терапевтических средств или одной или более медицинских процедур. Конкретная комбинация методов терапии (терапевтических средств или процедур) для применения в комбинированной схеме будет учитывать совместимость необходимых терапевтических средств и/или процедур и необходимый терапевтический эффект, который предполагается достичь. Также следует понимать, что применяемые методы терапии могут обеспечивать

необходимый эффект для одного и того же расстройства (например, соединение по изобретению можно вводить одновременно с другим агентом, используемым для лечения того же расстройства) или же они могут обеспечивать разные эффекты (например, контроль любых нежелательных явлений). В контексте данного документа дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения или предотвращения конкретного заболевания или патологического состояния, известны как «подходящие для заболевания или патологического состояния, подлежащего лечению». Например, типовые дополнительные терапевтические агенты включают, но не ограничиваются этим: неопиоидные анальгетики (индолы, такие как этодолак, индометацин, сулиндак, толметин; нафтилалканоны, такие как набуметон; оксикамы, такие как, пироксикам; производные пара-аминофенола, такие как, ацетаминофен; пропионовые кислоты, такие как, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, напроксен-натрий, оксапрозин; салицилаты, такие как, аспирин, холина магния трисалицилат, дифлунисал; фенаматы, такие как, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота; и пиразолы, такие как, фенилбутазон); или опиоидные (наркотические) агонисты (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин и пентазоцин). Дополнительно можно использовать нелекарственные подходы к обезболиванию в сочетании с введением одного или более соединений по изобретению. Например, также можно использовать анестезиологические (спинномозговое вливание, нервная блокада), нейрохирургические (нейролиз путей ЦНС), нейростимулирующие (чрескожная электростимуляция нервов, стимуляция заднего столба спинного мозга), физиатрические (физикальная терапия, ортопедические устройства, диатермия) или физиологические (когнитивные методы и гипноз, биологическая обратная связь или поведенческие методы) подходы. Дополнительные подходящие терапевтические агенты в целом описаны в The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011, и на веб-сайте Food and Drug Administration, www.fda.gov, полное содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

[00459] В другом варианте осуществления дополнительные терапевтические агенты выбраны из следующих агентов:

[00460] (1) опиоидные анальгетики, например, морфин, героин, гидроморфон, оксиморфон, леворфанол, леваллорфан, метадон, меперидин, фентанил, кокаин, кодеин, дигидрокодеин, оксикодон, гидрокодон, пропоксифен, налмефен, налорфин, налоксон, налтрексон, бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин или дифеликефалин;

[00461] (2) нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), например, аспирин, диклофенак, дифлузунал, этодолак, фенбуфен, фенопрофен, флуфенизал, флурбипрофен, ибупрофен (включая, без ограничения, внутривенный ибупрофен (например, калдолор®)), индометацин, кетопрофен, кеторолак (включая, без ограничения, кеторолака трометамин (например, торадол®)), меклофенамовую кислоту,

мефенамовую кислоту, мелоксикам, в/в мелоксикам (например, аньесо®), набуметон, напроксен, нимесулид, нитрофлурбипрофен, олсалазин, оксапрозин, фенилбутазон, пироксикам, сульфасалазин, сулиндак, толметин или зомепирак;

[00462] (3) барбитуратные седативные средства, например, амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, буталбитал, мефобарбитал, метарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, талбутал, тиамилал или тиопентал;

[00463] (4) бензодиазепины, обладающие седативным эффектом, например, хлордиазепоксид, клоразепат, диазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам или триазолам;

[00464] (5) антагонисты гистамина (H₁), обладающие седативным действием, например, дифенгидрамин, пириламид, прометазин, хлорфенирамин или хлорциклизин;

[00465] (6) седативные средства, такие как глутетимид, метаквалон или дихлоралфеназон;

[00466] (7) релаксанты скелетной мускулатуры, например, баклофен, каризопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол или орфенадрин;

[00467] (8) антагонисты рецепторов NMDA, например, декстрометорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан) или его метаболит декстрорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан), кетамин, мемантин, пирролохинолинхинин и цис-4-(фосфометил)-2-пиперидинкарбоновая кислота, будипин, EN-3231 (морфидекс®), комбинированный состав морфина и декстрометорфана), топирамат, нерамексан или перцинфотел, включая антагонист NB2B, например ифенпродил, тракопродил или (-)-(R)-6-{2-[4-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-гидроксиэтил-3,4-дигидро-2(1H)-хинолинон};

[00468] (9) альфа-адренергические соединения, например, доксазозин, тамзулозин, клонидин, гуанфацин, дексмететомидин, модафинил и 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1,2,3,4-тетрагидроизохинол-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолин;

[00469] (10) трициклические антидепрессанты, например, дезипрамин, имипрамин, амитриптилин или нортриптилин;

[00470] (11) противосудорожные средства, например, карбамазепин (тегретол®), ламотригин, топирамат, лакозамид (вимпат®) или вальпроат;

[00471] (12) антагонисты тахикинина (NK), в частности антагонисты NK-3, NK-2 и NK-1, например, (αR,9R)-7-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]дiazоцино[2,1-g][1,7]нафтиридин-6-13-дион (ТАК-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепитант, ланепитант, дапитант и 3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]метиламино]-2-фенилпиперидин (2S,3S);

[00472] (13) антагонисты мускариновых рецепторов, например оксибутинин, толтеродин, пропиверин, тропия хлорид, дарифенацин, солифенацин, темиверин и ипратропий;

[00473] (14) селективные ингибиторы COX-2, например целекоксиб, рофекоксиб,

парекоксиб, вальдекоксиб, деракоксиб, эторикоксиб или лумиракоксиб;

[00474] (15) каменноугольные анальгетики, в частности, парацетамол;

[00475] (16) нейролептики, такие как дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапин, оланзапин, рисперидон, zipразидон, кветиапин, сертиндол, арипипразол, сонепипразол, блонансерин, илоперидон, пероспирон, раклолрид, зотепин, бифепрунокс, азенапин, луразидон, амисульприд, белапериодон, палиндор, эпливансерин, озанетант, римонабант, меклинертант, мираксион® или саризотан;

[00476] (17) агонистов (например, резинфератоксин или цивамид) или антагонистов (например, капсазепин, GRC-15300) ваниллоидных рецепторов;

[00477] (18) бета-адреноблокаторы, такие как пропранолол;

[00478] (19) локальные анестетики, такие как мексилетин;

[00479] (20) кортикостероиды, такие как дексаметазон;

[00480] (21) агонистов или антагонистов 5-HT-рецепторов, в частности агонистов 5-HT_{1B/1D}, таких как элетриптан, суматриптан, наратриптан, золмитриптан или ризатриптан;

[00481] (22) антагонистов 5-HT_{2A}-рецепторов, таких как R(+)-альфа-(2,3-диметоксифенил)-1-[2-(4-фторфенилэтил)]-4-пиперидинметанол (MDL-100907);

[00482] (23) холинэргических (никотиновых) анальгетиков, таких как изпрониклин (ТС-1734), (E)-N-метил-4-(3-пиридил)-3-бутен-1-амин (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинилметокси)-2-хлорпиридин (АВТ-594) или никотин;

[00483] (24) трамадол®, трамадол ER (ультрам ER®), в/в трамадол, тапентадол ER (нуцинта®);

[00484] (25) ингибиторы PDE5, такие как 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)фенил]-1-метил-3-n-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (силденафил), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метил-6-(3,4-метилendioксифенил)-пиразино[2',1':6,1]-пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион (IC-351 или тадалафил), 2-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-ил-1-сульфонил)-фенил]-5-метил-7-пропил-3H-имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафил), 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 4-[(3-хлор-4-метоксибензил)амино]-2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-(пиримидин-2-илметил)пиримидин-5-карбоксамид, 3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]-4-пропоксибензолсульфонамид;

[00485] (26) альфа-2-дельта-лиганды, такие как габапентин (нейронтин®), габапентин GR (гвализ®), габапентин, энакарбил (горизант®), прегабалин (лирика®), 3-метилгабапентин, (1[альфа],3[альфа],5[альфа])(3-аминометилбицикло[3.2.0]гепт-3-

ил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (2S,4S)-4-(3-хлорфенокси)пролин, (2S,4S)-4-(3-фторбензил)-пролин, [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)бицикло[3.2.0]гепт-6-ил]уксусная кислота, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он, С-[1-(1Н-тетразол-5-илметил)-циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилнонановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилгептановая кислота и (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилоктановая кислота;

[00486] (27) каннабиноиды, такие как КНК-6188;

[00487] (28) антагонисты метаботропных рецепторов глутамата подтипа 1 (mGluR1);

[00488] (29) ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как сертралин, сертралиновый метаболит десметилсертралин, флуоксетин, норфлуоксетин (десметилловый метаболит флуоксетина), флувоксамин, пароксетин, циталопрам, метаболит циталопрама десметилциталопрам, эсциталопрам, d, l-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин и тразодон;

[00489] (30) ингибиторы обратного захвата норадреналина (норэпинефрина), такие как мапротилин, лофепрамин, мirtазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, мианзерин, бупропион, метаболит бупропиона гидроксибупропион, номифензин и виллоксазин (вивалан®), в частности селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина, такие как ребоксетин, в частности (S, S)-ребоксетин;

[00490] (31) двойные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, такие как венлафаксин, метаболит венлафаксина О-десметилвенлафаксин, кломипрамин, метаболит кломипрамина демметилкломипрамин, дулоксетин (цимбалта®), милнаципран и имипрамин;

[00491] (32) индуцибельные ингибиторы синтазы окиси азота (iNOS), такие как S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-L-гомоцистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)-амино]этил]-4,4-диоксо-L-цистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-2-метил-L-цистеин, (2S,5Z)-2-амино-2-метил-7-[(1-иминоэтил)амино]-5-гептенная кислота, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)-бутил]тио]-S-хлор-S-пиридинкарбонитрил]; 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-4-хлорбензонитрил, (2S,4R)-2-амино-4-[[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]тио]-5-тиазолбутанол, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-6-(трифторметил)-3-пиридинкарбонитрил, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-5-хлорбензонитрил, N-[4-[2-(3-хлорбензиламино)этил]фенил]тио]фен-2-карбоксамидин, NXN-462 или гуанидиноэтилдисульфид;

[00492] (33) ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил;

[00493] (34) антагонисты простагландина E2 подтипа 4 (EP4), такие как N-[[2-[4-

(2-этил-4,6-диметил-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-1-ил)фенил}этил}амино)-карбонил]-4-метилбензолсульфонамид или 4-[(15)-1-({[5-хлор-2-(3-фторфеноксипиридин-3-ил)карбонил}амино)этил]бензойная кислота;

[00494] (35) антагонисты лейкотриена В₄, такие как 1-(3-бифенил-4-илметил-4-гидроксихроман-7-ил)-циклопентанкарбоновая кислота (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксиил)-3-[6-(4-метоксифенил)-5Е-гексенил]оксифеноксипиридин-3-ил]валериановая кислота (ONO-4057) или DPC-11870;

[00495] (36) ингибиторы 5-липоксигеназы, такие как зилейтон, 6-[(3-фтор-5-[4-метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил])феноксиметил]-1-метил-2-хинолон (ZD-2138) или 2,3,5-триметил-6-(3-пиридилметил)-1,4-бензохинон (CV-6504);

[00496] (37) блокаторы натриевых каналов, такие как лидокаин, лидокаин плюс тетракаинный крем (ZRS-201) или эсликарбазепина ацетат;

[00497] (38) блокаторы Na_v1.7, такие как XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893, ВПВ-074 (виксотригин), ВПВ-095, ASP-1807, DSP-3905, OLP-1002, RQ-00432979, FX-301, DWP-17061, ИМВ-110, ИМВ-111, ИМВ-112, и описанные в WO2011/140425 (US2011/306607); WO2012/106499 (US2012196869); WO2012/112743 (US2012245136); WO2012/125613 (US2012264749), WO2012/116440 (US2014187533), WO2011026240 (US2012220605), US8883840, US8466188 или WO2013/109521 (US2015005304), полное содержание каждой из заявок включено в данный документ посредством ссылки.

[00498] (38а) блокаторы Na_v1.7, такие как (2-бензилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изопропокси-3-метилфенил)метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил]-2,4-диметил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изобутокси-3-метоксифенил)метанон, 1-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-[2-(3,4-диметилфеноксипиридин-2-карбонил)пропан-2-ол, (4-бутокси-3-метоксифенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(5-изопропокси-6-метил-2-пиридил)метанон, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 5-[2-метил-4-[2-метил-6-(2,2,2-трифторацетил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил]фенил]пиридин-2-карбонитрил, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидро-2Н-пирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил]-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метилпиридин-2-карбонил)-3,3-диметилспиро[2,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиазин-

1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, (4-изопропокси-3-метоксифенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[(3S)-2,3-диметил-1'-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)бензоил]спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2,2-трифторэтанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[3-метокси-4-[(1R)-1-метилпропокси]фенил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метилпиридин-2-карбонил)-2,4-диметил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[1'-[4-метокси-3-(трифторметил)бензоил]-2-метил-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2-диметилпропан-1-он, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [2-метил-6-(1-метилциклопропанкарбонил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)фенил]метанон, 4-бром-N-(4-бромфенил)-3-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)сульфамоил]бензамид или (3-хлор-4-изопропоксифенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон.

[00499] (39) блокаторы $\text{Na}_V1.8$, такие как PF-04531083, PF-06372865, и описанные в WO2008/135826 (US2009048306), WO2006/011050 (US2008312235), WO2013/061205 (US2014296313), US20130303535, WO2013131018, US8466188, WO2013114250 (US2013274243), WO2014/120808 (US2014213616), WO2014/120815 (US2014228371) WO2014/120820 (US2014221435), WO2015/010065 (US20160152561), WO2015/089361 (US20150166589), WO2019014352 (US20190016671), WO2018/213426, WO2020/146682, WO2020/146612, WO2020/014243, WO2020/014246, WO2020/092187 и WO2020/092667 (US2020140411), полное содержание каждой из заявок включено в данный документ посредством ссылки.

[00500] (39a) блокаторы $\text{Na}_V1.8$, такие как 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)феноксид)-4-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)феноксид)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-

метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 4-хлор-2-(4-фтор-2-
 метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 5-хлор-2-(2-хлор-4-
 фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-((5-фтор-2-
 гидроксibenзил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид,
 N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(о-толилокси)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(2,4-
 дифторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид, N-(2-
 оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-
 (трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-
 (трифторметил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-N-(2-оксо-1H-пиридин-4-ил)-4-
 (трифторметил)бензамид, [4-[[2-(4-фтор-2-метил-фенокси)-4-
 (трифторметил)бензоил]амино]-2-оксо-1-пиридил]метила дигидрофосфат, 2-(4-фтор-2-
 (метил-d₃)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид, (4-
 (2-(4-фтор-2-(метил-d₃)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2H)-
 ил)метила дигидрофосфат, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-
 (метилсульфонил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-
 сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(2-хлор-4-метоксифенокси)-N-(3-
 сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-
 сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 4-(3-(4-
 (трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота, 2-(2,4-
 дифторфенокси)-N-(3-сульфоамилфенил)хинолин-3-карбоксамид, 2-(4-фтор-2-
 метоксифенокси)-N-(3-сульфоамилфенил)хинолин-3-карбоксамид, 3-(2,4-
 дифторфенокси)-N-(3-сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(3-
 сульфоамилфенил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)хинолин-3-карбоксамид, N-(3-
 сульфоамилфенил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-хлор-
 2-метилфенокси)-N-(3-сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 5-(3-(4-
 (трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота, 3-(4-фтор-2-
 метоксифенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)хиноксалин-2-
 карбоксамид, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридин-4-ил)хиноксалин-2-карбоксамид,
 3-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфоамилфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(3-
 цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(4-
 карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 4-(3-(4-
 (трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)бензойная кислота, N-(4-
 цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 5-(4,5-дихлор-2-(4-
 фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(2-(2,4-диметоксифенокси)-
 4,6-бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-
 метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4,6-
 бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-
 (перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-
 (перфторэтил)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-
 (трифторметил)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-

метоксифеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-4-
(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота, 4-(2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-4-
(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-
(трифторметокси)феноксид)бензамидо)бензойная кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-
метилфеноксид)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4-(трет-бутил)-2-(4-фтор-2-
метоксифеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(4-
(трифторметокси)феноксид)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-
метилфеноксид)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-
диметоксифеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-
фторфеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-
метилфеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-
метоксифеноксид)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-
дифторфеноксид)бензамидо)пиколиновая кислота, 2-(4-фторфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)-4-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)-4-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)-6-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-5-
(дифторметил)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фторфеноксид)-4-(перфторэтил)-N-
(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-хлор-2-метоксифеноксид)-4-(перфторэтил)-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-сульфамоилфенил)-5-
(трифторметил)бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, 2,4-дихлор-6-(4-хлор-2-метоксифеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, 2,4-дихлор-6-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-сульфамоилфенил)-4,6-
бис(трифторметил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(3-сульфамоилфенил)-4,6-
бис(трифторметил)бензамид, 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-сульфамоилфенил)-4-
(трифторметокси)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-N-(3-сульфамоилфенил)-4-
(трифторметил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фторфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифеноксид)-4-(перфторэтил)-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, 5-фтор-2-(4-фтор-2-метилфеноксид)-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфеноксид)-4-циано-N-(3-
сульфамоилфенил)бензамид, N-(3-сульфамоилфенил)-2-(4-(трифторметокси)феноксид)-4-
(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-
(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-
карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-3-
(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-
(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметокси)бензамид, 4-[[2-

фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензамид, 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[2-хлор-4-(трифторметокси)феноксид]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензамид, N-(2-карбамоил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-2-(трифторметил)пиридин-4-карбоксамид, 4-[[6-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[3-хлор-4-(трифторметокси)феноксид]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-4-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид, 4-[[4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, 4-[[4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-4-(трифторметил)бензамид, 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(4-фторфеноксид)-3-(трифторметил)бензамид или 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид;

[00501] (40) комбинированные блокаторы $Na_v1.7$ и $Na_v1.8$, такие как DSP-2230, Lohocla201 или BL-1021;

[00502] (41) антагонисты 5-HT₃, такие как ондансетрон;

[00503] (42) агонисты рецепторов TPRV 1, такие как капсаицин (нейрогесX®, кутенза®); и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты;

[00504] (43) антагонисты никотиновых рецепторов, такие как варениклин;

[00505] (44) антагонисты кальциевых каналов N-типа, такие как Z-160;

[00506] (45) антагонисты фактора роста нервов, такие как танезумаб;

[00507] (46) стимуляторы эндопептидаз, такие как сенреботаза;

[00508] (47) антагонисты ангиотензина II, такие как ЕМА-401;

[00509] (48) ацетаминофен (включая, без ограничения, внутривенный ацетаминофен (например, офирмев®));

[00510] (49) бупивакаин (включая, без ограничения, инъекционную суспензию липосомального бупивакаина (например, экспарелл®), бупивакаин ER (позимир), бупивакаин-коллаген (ксараколл) и трансдермальный бупивакаин (эладур®)); и

[00511] (50) комбинация бупивакаина и мелоксикама (например, НТХ-011).

[00512] В одном варианте осуществления дополнительные подходящие терапевтические агенты выбраны из V-116517, прегабалина, прегабалина с замедленным высвобождением, эзогабина (потига®). Местный крем на основе кетамина/амитриптилина (амикет®), AVP-923, перампанел (Е-2007), ральфинамид, трансдермальный бупивакаин (Eladur®), CNV1014802, JNJ-10234094 (карисбагат), BMS-954561 или ARC-4558.

[00513] В другом варианте осуществления дополнительные подходящие терапевтические агенты выбраны из N-(6-амино-5-(2,3,5-трихлорфенил)пиридин-2-ил)ацетамид; N-(6-амино-5-(2-хлор-5-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида; или 3-((4-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-2-ил)метил)оксетан-3-амина.

[00514] В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из ингибитора GlyT2/5HT2, такого как опирансерин (VVZ149), модулятора TRPV, такого как CA008, CMX-020, NEO6860, FTABS, CNTX4975, MCP101, MDR16523 или MDR652, ингибитора EGR1, такого как бриволигид (AYX1), ингибитора NGF, такого как танезумаб, фазинумаб, ASP6294, MEDI7352, агониста мю-опиоида, такого как цебранопадол, NKTR181 (оксикодегол), агониста СВ-1, такого как NEO1940 (AZN1940), агониста имидазолина 12, такого как CR4056, или модулятора p75NTR-Fc, такого как LEVI-04.

[00515] В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой олицеридин или ропивакаин (TLC590).

[00516] В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой блокатор $Na_v1.7$, такой как ST-2427, и описанные в WO2010129864, WO2015157559, WO2017059385, WO2018183781, WO2018183782 и WO2020072835, полное содержание каждой из заявок включено в данный документ посредством ссылки.

[00517] В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой ASP18071, CC-8464, ANP-230, ANP-231, NOC-100, NTX-1175, ASN008, NW3509, AM-6120, AM-8145, AM-0422, BL-017881, NTM-006, опирансерин (унафра™), бриволигид, SR419, NRD.E1, LX9211, LY3016859, ISC-17536, NFX-88, LAT-8881, AP-235, NYX 2925, CNTX-6016, S-600918, S-637880, RQ-00434739, KLS-2031, MEDI 7352 или XT-150.

[00518] В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент

представляет собой ингибитор натриевых каналов (также известный как блокатор натриевых каналов), такой как блокаторы $Na_v1.7$ и $Na_v1.8$, описанные выше.

[00519] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях по данному изобретению, может составлять количество, не превышающее обычно вводимое в композиции, содержащей этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Количество дополнительного терапевтического агента в описанных композициях может находиться в диапазоне от около 10% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей этот агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

[00520] Соединения и соли по данному изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, шунты для сосудов, стенты и катетеры. Соответственно, в другом аспекте изобретение включает композицию для покрытия имплантируемого устройства, содержащую соединение или соль по изобретению, как в целом описано выше, и в классах и подклассах по данному документу, и носитель, подходящий для покрытия указанного имплантируемого устройства. В другом аспекте изобретение включает имплантируемое устройство, покрытое композицией, содержащей соединение или соль по изобретению, как в целом описано выше, и в классах и подклассах по данному документу, и носитель, подходящий для покрытия указанного имплантируемого устройства. Подходящие покрытия и общие принципы изготовления покрытых имплантируемых устройств описаны в патентах США 6, 099, 562; 5, 886, 026; и 5, 304, 121. Покрытия, как правило, представляют собой биосовместимые полимерные материалы, такие как гидрогелевый полимер, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. Покрытия могут быть дополнительно покрыты подходящим верхним покрытием из фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинаций для обеспечения характеристик контролируемого высвобождения в композиции.

[00521] Другой аспект изобретения относится к ингибированию активности $Na_v1.8$ в биологическом образце или организме субъекта, при этом способ включает введение субъекту или приведение указанного биологического образца в контакт с соединением по изобретению, его фармацевтически приемлемой солью или его фармацевтической композицией. В контексте данного документа термин «биологический образец» включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученной от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие физиологические жидкости или их экстракты.

[00522] Ингибирование активности $Na_v1.8$ в биологическом образце полезно для ряда целей, известных специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются этим, исследование натриевых каналов в биологических и патологических явлениях; и сравнительную оценку новых ингибиторов натриевых

каналов

Синтез соединений по изобретению

[00523] Соединения по изобретению можно получать из известных материалов методами, описанными в примерах, другими аналогичными методами и другими методами, известными специалисту в данной области техники. Как понятно специалисту в данной области техники, функциональные группы промежуточных соединений может быть необходимо защитить подходящими защитными группами. Защитные группы можно добавлять или удалять в соответствии со стандартными методиками, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Применение защитных групп подробно описано в T.G.M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed. 2006).

Радиоактивно меченные аналоги соединений по изобретению

[00524] В другом аспекте изобретение относится к радиоактивно меченым аналогам соединений по изобретению. В контексте данного документа термин «радиоактивно меченные аналоги соединений по изобретению» относится к соединениям, которые являются идентичными соединениям по изобретению, описанным в данном документе (включая все варианты их осуществления), за исключением того, что один или более атомов были замещены радиоактивным изотопом атома, присутствующего в соединениях по изобретению.

[00525] В контексте данного документа термин «радиоактивный изотоп» относится к изотопу элемента, который по имеющимся данным подвержен спонтанному радиоактивному распаду. Примеры радиоактивных изотопов включают ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и т. п., а также изотопы, для которых тип распада определен в V.S. Shirley & C.M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (January 1980).

[00526] Радиоактивно меченные аналоги можно использовать в ряде преимущественных способов, в том числе в различных типах анализов, таких как анализы тканевого распределения субстрата. Например, меченные тритием (^3H) и/или углеродом-14 (^{14}C) соединения можно использовать в различных типах анализов, таких как анализы тканевого распределения субстрата, благодаря относительно простому изготовлению и превосходной возможности выявления.

[00527] В другом аспекте изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям радиоактивно меченных аналогов в соответствии с любыми из вариантов осуществления, описанными в данном документе в связи с соединениями по изобретению.

[00528] В другом аспекте изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим радиоактивно меченные аналоги или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые носитель, адъювант или несущую среду, в соответствии с любыми из вариантов осуществления, описанными в данном документе в связи с соединениями по изобретению.

[00529] В другом аспекте изобретение относится к способам ингибирования потенциалзависимых натриевых каналов и способам лечения или уменьшения тяжести

различных заболеваний и расстройств, включая боль, у субъекта, включающим введение эффективного количества радиоактивно меченных аналогов, их фармацевтически приемлемых солей и их фармацевтических композиций в соответствии с любыми из вариантов осуществления, описанными в данном документе в связи с соединениями по изобретению.

[00530] В другом аспекте изобретение относится к радиоактивно меченым аналогам, их фармацевтически приемлемым солям и их фармацевтическим композициям для применения в соответствии с любыми из вариантов осуществления, описанными в данном документе в связи с соединениями по изобретению.

[00531] В другом аспекте изобретение относится к применению радиоактивно меченных аналогов или их фармацевтически приемлемых солей и их фармацевтических композиций для производства лекарственных средств в соответствии с любыми из вариантов осуществления, описанными в данном документе в связи с соединениями по изобретению.

[00532] В другом аспекте радиоактивно меченные аналоги, их фармацевтически приемлемые соли и их фармацевтические композиции можно применять в комбинированной терапии в соответствии с любыми из вариантов осуществления, описанными в данном документе в связи с соединениями по изобретению.

ПРИМЕРЫ

[00533] **Общие методы.** ^1H ЯМР (400 МГц) спектры получали в виде растворов в подходящем дейтерированном растворителе, таком как диметилсульфоксид- d_6 (ДМСО- d_6).

[00534] Разделение смесей разных изомеров методом аналитической сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) проводили, используя прибор Waters UPC2-SFC, содержащий элемент управления сходимостью, элемент управления образцом, элемент управления бинарным раствором, элемент управления колонкой-30S, PDA-детектор, элемент управления изократическим раствором и QDa-детектор. Используемые колонки включали производимые Regis Technologies (например, R'R Whelk 0-1, размер частиц 3,5 мкм, размер 5,0 см x 3,0 мм) с подвижной фазой растворитель А:жидкий CO_2 (58-60 бар/40 °С) растворитель В:метанол для ВЭЖХ с 20 мМ NH_3 при скорости потока 2 мл/мин и объеме введения 2 мкл. Градиент: в 0 мин (95:5) А:В, в 3,5 мин (50:50) А:В, в 3,55 мин (40:60) А:В, в 3,95 мин (40:60) А:В и в 4,0min (95:5) А:В. Образцы для аналитической СЖХ растворяли в метаноле в концентрации приблизительно 0,5 мг/мл.

[00535] В случае препаративной СЖХ использовали такие же стационарную и подвижную фазы, которые описаны для аналитической СЖХ выше, но образцы очищали, используя другой прибор и градиентный метод следующим образом. Разделение смесей разных изомеров методом препаративной СЖХ проводили, используя прибор Waters Prep-100 SFC, содержащий регулятор обратного давления, элемент управления образцом 2767, четвертичный градиентный модуль 2545, колоночный термостат, PDA-детектор 2998,

элемент управления изократическим раствором, насос P-200 CO₂, разделитель потока для СЖХ 100, 3 теплообменника, насос серии III LC и QDa-детектор. Используемые колонки включали производимые Regis Technologies (например, R'R Whelk 0-1, размер частиц 5,0 мкм, размер 25,0 см x 21,1 мм) с подвижной фазой растворитель А:жидкий CO₂ (58-60 бар/40 °С) растворитель В:метанол для ВЭЖХ с 20 мМ NH₃ при скорости потока 100 мл/мин и объеме введения 500 мкл (50 мг сухой загрузки), для солюбилизации и СЖХ-введения неочищенного соединения использовали соотношение метанола и дихлорметана 2:1. Для введения загрузки 500 мкл/50 мг использовали следующий метод: изократический: от 0 мин до 7,6 мин (80:20) А:В, градиент: в 8,1 мин (75:25) А:В, изократический от 8,2 до 10,6 мин (75:25) (А:В), градиент: в 10,7 мин (80:20) А:В и изократический: в 11 мин (80:20) (А:В). Для введения загрузки 1500 мкл/150 мг использовали следующий метод: изократический: от 0 мин до 7,5 мин (80:20) А:В, градиент: в 7,6 мин (75:25) А:В, градиент: в 8,1 мин (60:40) А:В, изократический: от 8,7 мин до 10,6 мин (60:40) А:В, градиент: в 10,7 мин (80:20) А:В и изократический: в 12 мин (80:20) А:В.

[00536] Метод ЖХ/МС: ЖХ/МС-анализ проводили, используя колонку Acquity UPLC VEN C₈ (50 × 2,1 мм, 1,7 мкм частицы), произведенную Waters (pn: 186002877) с (2,1 × 5 мм, 1,7 мкм частицы) с предколонкой (pn: 186003978), и двойное применение градиента 2-98% подвижной фазы В в течение 4,45 минут. Подвижная фаза А=H₂O (10 мМ формиата аммония с 0,05% гидроксида аммония). Подвижная фаза В=ацетонитрил. скорость потока=0,6 мл/мин, объем введения=2 мкл и температура колонки=45 °С.

[00537] Анализ методом порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) проводили при комнатной температуре в режиме пропускания, используя систему PANalytical Empyrean, оснащенную источником в виде запаянной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Генератор рентгеновского излучения работал при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА с излучением меди (1,54060 Å). Порошковый образец помещали на 96-луночный держатель для образцов с миларовой пленкой и загружали в прибор. Образец сканировали в диапазоне от около 3 ° до около 40 °2θ с шагом 0,0131303 ° и 49 с на шаг.

[00538] Твердофазный ЯМР-анализ проводили на 400 МГц спектрометре Bruker-Biospin с широким отверстием, оснащенный 4 мм зондом Bruker-Biospin HFX. Образцы упаковывали в 4 мм ZrO₂ роторы и вращали в условиях вращения под магическим углом (MAS) со скоростью вращения, обычно установленной на 12,5 кГц. Время протонной релаксации измеряли, используя ¹H MAS T₁ эксперимент по релаксации с восстановлением насыщения, чтобы установить правильное значение задержки восстановления MAS эксперимента с ¹³C кросс-поляризацией (CP). Время релаксации фтора измеряли, используя ¹⁹F MAS T₁ эксперимент по релаксации с восстановлением насыщения, чтобы установить правильное значение задержки восстановления MAS эксперимента с ¹⁹F. Время контакта CP эксперимента CPMAS с углеродом было

установлено на 2 мс. Использовали протонный импульс CP с линейным увеличением (от 50% до 100%). Совпадение Гартмана - Гана для углерода оптимизировали относительно внешнего эталонного образца (глицин). Спектры как углерода, так и фтора записывали с разделением протонов, используя последовательность разделения TPPM15 с силой поля приблизительно 100 кГц.

[00539] Данные термогравиметрического анализа (ТГА) получали на термогравиметрическом анализаторе TA Discovery или эквивалентном приборе. Образец массой приблизительно 1-5 мг сканировали от 25 °С до 350 °С при скорости нагревания 10 °С/мин. Данные получали с помощью программного обеспечения Thermal Advantage Q Series™ и анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

[00540] Данные дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) получали, используя приборы TA Q2000 или эквивалентные приборы. Образец массой от 1 до 10 мг отвешивали в алюминиевый тигель. Этот тигель помещали в положение для образца в ячейке калориметра. Пустой тигель помещали в эталонном положении. Ячейку калориметра закрывали и пропускали через ячейку поток азота. Программу нагрева устанавливали так, чтобы нагревать образец при скорости нагрева 10° С/мин до температуры 300 °С. Когда эксперимент был завершен, данные анализировали с помощью программного обеспечения Trios и/или Universal Analysis (TA Instruments, New Castle, DE).

[00541] Инфракрасные (ИК) спектры получали, используя спектрометр Thermo Scientific Nicolet iS50 Spectrometer, оснащенный алмазным приспособлением для отбора образцов ATR.

[00542] Данные рентгеновской дифракции получали на дифрактометре Bruker, оснащенный источником излучения Cu K_α radiation (λ=1,5478 Å) и детектором CCD. Разрешение и уточнение структуры проводили, используя программы SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122).

Сокращения

[00543] Если не указано иное или если иное не следует из контекста, следующие сокращения нужно понимать как имеющие следующие значения:

Сокращение

Значение

ЯМР

Ядерный магнитный резонанс

ИЭР-МС

Масс-спектрометрия с электрораспылением

ЖХ/МС

Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

СВЭЖХ

Сверхэффективная жидкостная хроматография

ВЭЖХ/МС/МС

Высокоэффективная жидкостная хроматография/танDEMная масс-спектрометрия

ВС

Внутренний стандарт

ВЭЖХ

Высокоэффективная жидкостная хроматография

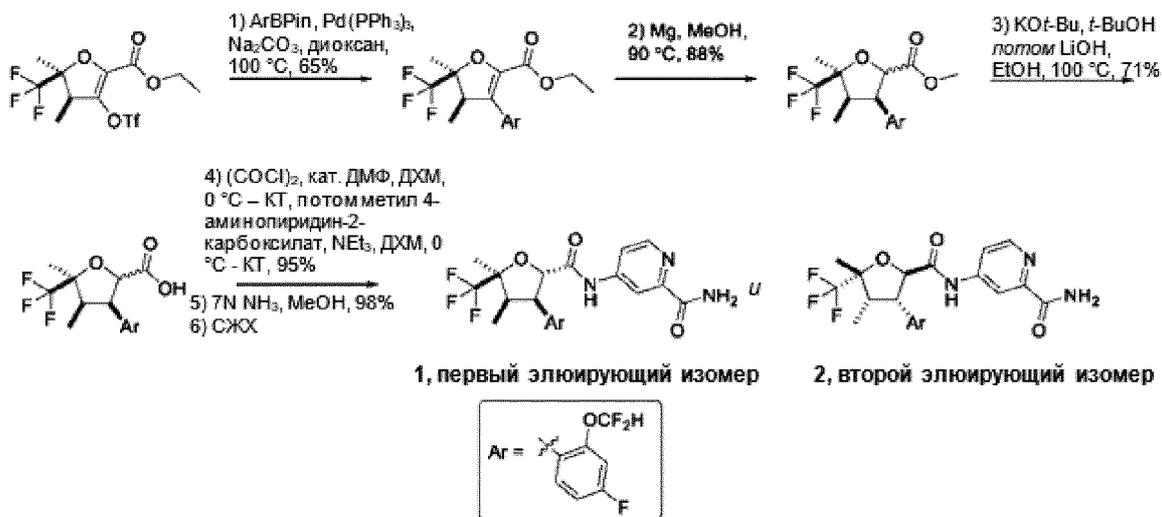
СЖХ	Сверхкритическая жидкостная хроматография
МНАО	Масс-направленная автоочистка
ИЭР	Ионизация электрораспылением
LED	Светоизлучающий диод
г	граммы
мг	миллиграммы
л	литр(ы)
мл	миллилитры
мкл	микролитры
нл	нанолитры
ммоль	миллимоли
ч	часы
мин	минуты
мс	миллисекунда
мм	миллиметры
мкм	микрометры
нм	нанометры
МГц	Мегагерц
Гц	герц
н.	Нормальная (концентрация)
М	Молярная (концентрация)
ммМ	Миллимолярная (концентрация)
мкМ	Микромолярная (концентрация)
м. д.	Частей на миллион
% масс./об.	Концентрация масса - объем
ArBPin	2-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан
t-BuOH	<i>трет</i> -бутиловый спирт
ТДАС	Трифторид диэтиламиносеры
ДХМ	Дихлорметан
ДХЭ	Дихлорэтан
ДИЭА, ДИПЭА	N, N-диизопропилэтиламин
ДМА	N, N-Диметилацетамид
ДМФ	N, N-димелформаид
ДМСО	Диметилсульфоксид

ДКГ	Дорсальные корешковые ганглии
EtOH	Этанол
EtOAc	Этилацетат
NATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридииний 3-оксид гексафторфосфат
ЭДКИ	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
ТЗР	Пропилфосфоновый ангидрид, т. е. 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан 2,4,6-триоксид
ТСФН	N, N,N',N'-тетраметилхлорформаидиний гексафторфосфат
MeOH	Метанол
MTBE	Метил <i>трет</i> -бутиловый эфир
NMP	N-метилпирролидон
ТГФ	Тetraгидрофуран
ТЭА	триэтиламин
КД	Круглодонная (колба)
КТ	Комнатная температура
прибл.	Приблизительно
E-VIPR	Electrical stimulation voltage ion probe reader
НЕК	Почка эмбриона человека
KIR2.1	Калиевый ионный канал с внутренним выпрямлением 2.1
DMEM	Среда Игла в модификации Дульбекко
ФБС	Фетальная бычья сыворотка
ЗАК	Заменяемые аминокислоты
ГЭПЭС	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфоновая кислота
DiSBAC ₆ (3)	бис-(1,3-дигексил-тиобарбитуровая кислота)триметиноксолон
CC2-DMPE	Хлоркумарин-2-димиристоилфосфатидилэтанолламин
VABSC-1	Соединение для подавления фона в анализе напряжения
ЧС	Человеческая сыворотка
БСА	Бычий сывороточный альбумин

Пример 1

рел-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**1**) и *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-

(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (2)



[00544] **Этап 1:**

[00545] Смесь этил *rac*-(2S,3R)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3Н-фуран-5-карбоксилата (3,0 г, 7,77 ммоль), 2-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана («ArBPin», 2,33 г, 8,09 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (380 мг, 0,33 ммоль) и карбоната натрия (16 мл 2 М, 32,00 ммоль) в диоксане (60 мл) нагревали при 100 °С в течение 1 часа. Раствор разводили в EtOAc и воде, слои разделяли, а органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (220 г SiO₂, 0-30% EtOAc в петролейном эфире) дала этил *rac*-(2S,3R)-4-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилат (2,0 г, 65%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,19 (дд, J=8,5, 6,4 Гц, 1H), 6,99-6,89 (м, 2H), 6,44 (т, J=73,3 Гц, 1H), 4,14 (кд, J=7,1, 1,7 Гц, 2H), 3,45 (к, J=7,4 Гц, 1H), 1,72-1,65 (м, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,12-1,08 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 398,09528, получ. 399,0 (M+1)⁺.

[00546] **Этап 2:**

[00547] Магниевые стружки (3,5 г, 144,0 ммоль) измельчали в ступке и добавляли в раствор этил *rac*-(2S,3R)-4-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилата (2,0 г, 5,02 ммоль) в MeOH (60 мл). Колбу продували азотом и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды до окончания наблюдаемой экзотермы (30 мин). Затем реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 3 часов перед охлаждением до 0 °С, гасили и подкисляли, аккуратно добавляя 2 М HCl. Смесь концентрировали в вакууме и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил *rac*-(3R,4R,5S)-3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,7 г, 88%) в виде смеси эпимеров в позиции, смежной со сложным эфиром (предварительные

стереохимические отнесения). ИЭР-МС m/z расщ. 386,09528, получ. 387,0 (M+1)⁺.

[00548] **Этап 3:**

[00549] В раствор метил *rac*-(3R,4R,5S)-3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (3,2 г, 8,28 ммоль) в *t*-BuOH (80 мл) добавляли KO^t-Bu (4,25 г, 37,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl и разводили EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc, а объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOH (20 мл) и LiOH (15 мл 2 М, 30,00 ммоль) и перемешивали смесь при 110 °С в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl и разводили EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc, а объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, 0-100% EtOAc в гептанах) дала *rac*-(3R,4R,5S)-3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (2,2 г, 71%) в виде смеси эпимеров в позиции, смежной со сложным эфиром (предварительные стереохимические отнесения). ИЭР-МС m/z расщ. 372,07962, получ. 371,2 (M-1)⁻.

[00550] **Этап 4:**

[00551] В раствор *rac*-(3R,4R,5S)-3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (650 мг, 1,75 ммоль) в ДХМ (24 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли ДМФ (50 мкл, 0,65 ммоль) и оксалилхлорид (400 мкл, 4,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток дополнительно сушили на аппарате высокого вакуума в течение 5 мин с получением белой пены, которую растворяли в ДХМ (24 мл) и по каплям добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (305 мг, 2,01 ммоль) и NEt₃ (800 мкл, 5,74 ммоль) в ДХМ (9 мл) с перемешиванием при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 4 часов, затем гасили добавлением MeOH (2 мл) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-70% EtOAc в гептане, загруженный в ДХМ) дала метил *rac*-(3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (840 мг, 95%), в виде 85:15 смеси эпимеров в позиции, смежной с амидом (предварительные стереохимические отнесения). ИЭР-МС m/z расщ. 506,12766, получ. 507,9 (M+1)⁺.

[00552] **Этап 5:**

[00553] Раствор метил *rac*-(3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (740 мг, 1.46 ммоль) в метанольном аммиаке (15 мл 7 М, 105,0 ммоль) перемешивали в герметично закрытом сосуде при 100 °С в течение 16 часов. Раствор концентрировали в вакууме с получением *rac*-(3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-

диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (700 мг, 98%) в виде смеси эпимеров в позиции, смежной с амидом (предварительные стереохимические отнесения). ИЭР-МС m/z расщ. 491,12796, получ. 491,7 (M+1)⁺.

[00554] **Этап 6:**

[00555] Очистка *рац*-(3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (400 мг, 0,81 ммоль) посредством хиральной СЖХ с использованием колонки Chiralpak IC, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм от Daicel, дала:

[00556] **Первый элюирующийся изомер (rt=3,40 мин):** *рел*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**1**, 150 мг, 74%) (предварительное стереохимическое отнесение). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=9,0, 6,3 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=9,0, 6,7 Гц, 2H), 7,14-6,74 (м, 1H), 5,14 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=10,3, 7,9 Гц, 1H), 2,83 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,66 (с, 3H), 0,83 (дд, J=7,7, 2,3 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 491,12796, получ. 492,2 (M+1)⁺; 490,3 (M-1)⁻.

[00557] **Второй элюирующийся изомер (rt=4,28 мин):** Второй элюирующийся изомер дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной элюент) с получением *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**2**, 100 мг, 50%) (предварительное стереохимическое отнесение). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 7,90 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=9,1, 6,4 Гц, 1H), 7,06-6,99 (м, 2H), 7,16-6,69 (м, 1H), 5,14 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=10,3, 7,9 Гц, 1H), 2,83 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,66 (д, J=1,3 Гц, 3H), 0,83 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 491,12796, получ. 492,1 (M+1)⁺.

[00558] Следующее соединение получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, но в конце синтеза не проводили этап 6 СЖХ-разделения, а соединение было выделено в виде рацемата:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
28	<i>рац</i> -(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 491,12796, получ. 492,0 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,12 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,05 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,44 (дд, J=8,7, 6,1 Гц, 1H), 6,99 (тд, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=9,5, 2,5 Гц,

			1H), 6,54 (т, J=72,8 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,00 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,26 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,08-2,93 (м, 1H), 1,43 (с, 3H), 0,74 (д, J=7,4 Гц, 3H) м. д.
--	--	--	---

[00559] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, но используя метиламин при 40 °С на этапе 5. Условия, используемые для этапа 3 эпимеризации/гидролиза, соответствовали условиям, описанным в примере 11, этап 5. Очистку на этапе 6 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
29	<i>рел</i> -(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся пик по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, <i>rt</i> =2,00 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 505,14362, получ. 506,5 (M+1) ⁺ ; 504,5 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,28 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 8,07-7,98 (м, 1H), 7,88 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,8, 6,2 Гц, 1H), 7,00 (тд, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,3, 2,5 Гц, 1H), 6,53 (д, J=74,0 Гц, 1H), 5,05 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=11,1, 8,0 Гц, 1H), 3,04 (д, J=5,1 Гц, 3H), 2,80 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H), 0,86-0,75 (м, 3H) м. д.
30	<i>рел</i> -(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 505,14362, получ. 506,5 (M+1) ⁺ ; 504,5	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,61 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,6

	(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся пик по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, $t_r=3,23$ мин)	(M-1) ⁻ ; удержания: 3,28 минуты	время 3,28	Гц, 1H), 8,13 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,88 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,8, 6,2 Гц, 1H), 7,00 (тд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 6,53 (д, J=72,7 Гц, 1H), 5,05 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=11,1, 8,0 Гц, 1H), 3,04 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,80 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,72-1,68 (м, 3H), 0,86-0,75 (м, 3H) м. д.
--	--	---	------------	--

[00560] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, за исключением использования 5-амино-2-фторбензамида в качестве партнера по сопряжению на этапе 4 и пропуска этапа 5. Условия, используемые для этапа 3 эпимеризации/гидролиза, соответствовали условиям, описанным в примере 11, этап 5. Очистку на этапе 6 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
31	<i>рел</i> -(2S,3R,4R,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (первый элюирующийся пик по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, $t_r=1,79$ мин)	ИЭР-МС m/z рассч. 508,1233, получ. 507,1 (M-1) ⁻ ; удержания: 3,22 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,51 (с, 1H), 8,13 (ддд, J=9,0, 4,5, 2,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=6,6, 2,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,8, 6,1 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=11,3, 9,0 Гц, 1H), 6,98 (тд, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,3, 2,6 Гц, 1H), 6,70 (д, J=12,2 Гц, 1H), 6,68-

			6,35 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,05 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=11,0, 7,9 Гц, 1H), 2,79 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,69 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,84-0,75 (м, 3H) м. д.
32	<i>рел</i> -(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (второй элюирующийся пик по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, <i>t</i> _r =3,07 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 508,1233, получ. 507,1 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,22 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,50 (с, 1H), 8,13 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=6,6, 2,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=8,8, 6,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=11,2, 9,0 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=8,8, 7,9, 2,6 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 6,70 (д, J=12,0 Гц, 1H), 6,68-6,32 (м, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,05 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=11,0, 7,9 Гц, 1H), 2,79 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,69 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,83-0,76 (м, 3H) м. д.

[00561] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, но используя каталитический 1,2-дибромэтан для активации магния на этапе 2 и без разделения рацемата посредством хиральной СЖХ на этапе 6:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
33	<i>рац</i> -(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 473,1374, получ. 474,0 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,19	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,55 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,07 (дд,

	(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	минуты	J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,10-7,01 (м, 1H), 6,90 (к, J=8,7 Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,96 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,24 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,00 (д, J=2,7 Гц, 3H), 2,97 (к, J=7,5 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H), 0,72 (д, J=7,4 Гц, 3H) м. д.
34	<i>rac</i> -(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 473,1374, получ. 474,1 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,15 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,01-6,86 (м, 2H), 5,55 (с, 1H), 4,74 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,99 (д, J=2,3 Гц, 3H), 3,68 (т, J=11,0 Гц, 1H), 2,52 (дд, J=12,1, 6,9 Гц, 1H), 1,63-1,58 (м, 3H), 1,03 (дд, J=7,2, 2,1 Гц, 3H) м. д.
35	<i>rac</i> -(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 473,1374, получ. 474,0 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,22 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (дд, J=5,5, 0,6 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,12 (ддд, J=8,2, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=9,8, 8,9, 7,5 Гц, 1H), 4,63 (д,

			J=10,4 Гц, 1H), 3,91 (д, J=2,2 Гц, 3H), 3,62 (дд, J=12,0, 10,4 Гц, 1H), 3,35 (с, 1H), 2,91 (дк, J=11,9, 6,9 Гц, 1H), 1,51 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,9 Гц, 3H) м. д.
--	--	--	---

[00562] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, но используя каталитический 1,2-дибромэтан для активации магния на этапе 2 и без добавления LiOH/EtOH на этапе 3. Очистку на этапе 6 проводили посредством СЖХ, используя колонку DEAP, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм от Princeton Chromatography Inc., на приборе SFC 100 от Waters Corp., потом посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments. Соединение **3a** дополнительно очищали посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak OD-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments. Соединения **38** и **39** разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм от Regis Technologies:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
3a	<i>rel</i> -(2R,3S,4S,5R)- 4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, <i>rt</i> =1,77 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> <i>рассч.</i> 455,14682, <i>получ.</i> 456,6 (M+1) ⁺ ; 454,7 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,16 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,71 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,35 (дд, J=8,6, 6,4 Гц, 1H), 6,71 (тд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=10,7, 2,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,08 (д, J=11,3 Гц, 1H), 4,10 (дд, J=11,2, 7,7 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,81 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,70 (д,

			J=1,2 Гц, 3H), 0,75 (дк, J=7,4, 2,4 Гц, 3H) м. д.
3b	<i>rel</i> -(2S,3R,4R,5S)- 4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, <i>rt</i> =2,79 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 455,14682, получ. 456,6 (M+1) ⁺ ; 454,7 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,16 минуты	
36	<i>rel</i> -(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, <i>rt</i> =2,94 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 455,14682, получ. 456,6 (M+1) ⁺ ; 454,6 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,06 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,5, 6,6 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=11,0, 2,5 Гц, 1H), 6,71 (тд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 4,80 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,77-3,71 (м, 1H), 2,84-2,70 (м, 1H), 1,60 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,05-0,97 (м, 3H) м. д.
37	<i>rel</i> -(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 455,14682, получ. 456,6 (M+1) ⁺ ; 454,6 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,06 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,56 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,3, 6,5 Гц,

	изомер по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, $t_r=3,66$ мин)		^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,71-6,63 (м, 2H), 5,58 (с, 1H), 4,92 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,54 (т, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,80-2,67 (м, 1H), 1,62-1,58 (м, 3H), 1,01 (дт, $J=7,0$, 1,9 Гц, 3H) м. д.
38	<i>рел</i> -(2S,3R,4S,5S)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, $t_r=3,29$ мин)	ИЭР-МС m/z рассч. 455,14682, получ. 456,6 ($M+1$) ⁺ ; 454,7 ($M-1$) ⁻ ; время удержания: 3,13 минуты	^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (с, 1H), 8,45 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,17 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,92 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,14 (дд, $J=8,4$, 6,4 Гц, 1H), 6,72-6,62 (м, 2H), 5,64 (с, 1H), 4,80 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,30 (т, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,06 (дк, $J=13,4$, 6,8 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 0,96 (д, $J=6,8$ Гц, 3H) м. д.
39	<i>рел</i> -(2R,3S,4R,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, $t_r=4,09$ мин)	ИЭР-МС m/z рассч. 455,14682, получ. 456,6 ($M+1$) ⁺ ; 454,6 ($M-1$) ⁻ ; время удержания: 3,13 минуты	^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (с, 1H), 8,47 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,18 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,94 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,16 (дд, $J=8,4$, 6,5 Гц, 1H), 6,75-6,64 (м, 2H), 5,66-5,61 (м, 1H), 4,83 (д, $J=10,6$ Гц, 1H),

			3,81 (с, 3H), 3,32 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,09 (дк, J=11,8, 6,9 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 0,99 (д, J=6,8 Гц, 3H) м. д.
40	<p><i>рел</i>-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p> <p>(первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, <i>rt</i>=1,87 мин)</p>	<p>ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 455,14682, получ. 456,6 (M+1)⁺; 454,6 (M-1)⁻;</p> <p>время удержания: 3,09 минуты</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,4, 2,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,34-7,27 (м, 1H), 6,70 (тд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=10,8, 2,5 Гц, 1H), 5,60-5,56 (м, 1H), 5,01 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,26 (т, J=8,6 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,01 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,68 (д, J=7,4 Гц, 3H) м. д.</p>
41	<p><i>рел</i>-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p> <p>(второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, <i>rt</i>=2,96 мин)</p>	<p>ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 455,14682, получ. 456,6 (M+1)⁺; 454,7 (M-1)⁻;</p> <p>время удержания: 3,09 минуты</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,30 (дд, J=8,5, 6,4 Гц, 1H), 6,70 (тд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 6,62 (дд, J=10,7, 2,5 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,01 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,26 (т, J=8,6 Гц,</p>

			1H), 3,82 (с, 3H), 3,01 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,68 (д, J=7,4 Гц, 3H) м. д.
--	--	--	---

[00563] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, но используя каталитический 1,2-дибромэтан для активации магния на этапе 2 и без добавления LiOH/EtOH на этапе 3. Очистку на этапе 6 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку Lux Cellulose-2, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Phenomenex на приборе SFC 100 от Waters Corp., на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
42	<i>rel</i> -(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Lux Cellulose-2, <i>rt</i> =4,18 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 505,14362, получ. 506,1 (M+1) ⁺ ; 504,1 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,37 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,38 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,15 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=10,2, 7,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,91-2,83 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 0,74 (д, J=7,3 Гц, 3H) м. д.
43	<i>rel</i> -(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 505,14362, получ. 506,1 (M+1) ⁺ ; 504,1 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,37 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,67-7,58 (м, 2H), 7,37

	(второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Lux Cellulose-2, $t_r=4,18$ мин)		(т, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,38 (дд, $J=10,2, 7,8$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,88 (к, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,65 (с, 3H), 0,74 (д, $J=7,2$ Гц, 3H) м. д.
--	--	--	---

[00564] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, но без добавления LiOH/EtOH на этапе 3. Этап амидного сопряжения 4 проводили, используя ТЗР в качестве активирующего агента вместо оксалилхлорида. Очистку на этапе 6 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку Lux i-Cellulose-5, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Phenomenex на приборе SFC 100 от Waters Corp., на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
44	<i>rel</i> -(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Lux i-Cellulose-5, $t_r=2,65$ мин)	ИЭР-МС m/z рассч. 505,14362, получ. 506,2 (M+1) ⁺ ; 504,2 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,16 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,68 (с, 1H), 8,48 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,37-7,01 (м, 2H), 5,11 (д, $J=10,1$ Гц, 1H), 4,29-4,22 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,78 (к, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 0,74 (д, $J=7,2$ Гц, 3H) м. д.
45	<i>rel</i> -(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-	ИЭР-МС m/z рассч. 505,14362, получ. 506,1 (M+1) ⁺ ; 504,2 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,16 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,67 (с, 1H), 8,48 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,82 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,60 (с, 2H), 7,35-7,03

	карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Lux i-Cellulose-5, $t_r=3,16$ мин)		(м, 2H), 5,11 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,32- 4,22 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,78 (дт, J=14,9, 7,5 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 0,74 (д, J=7,4 Гц, 3H) м. д.
--	--	--	---

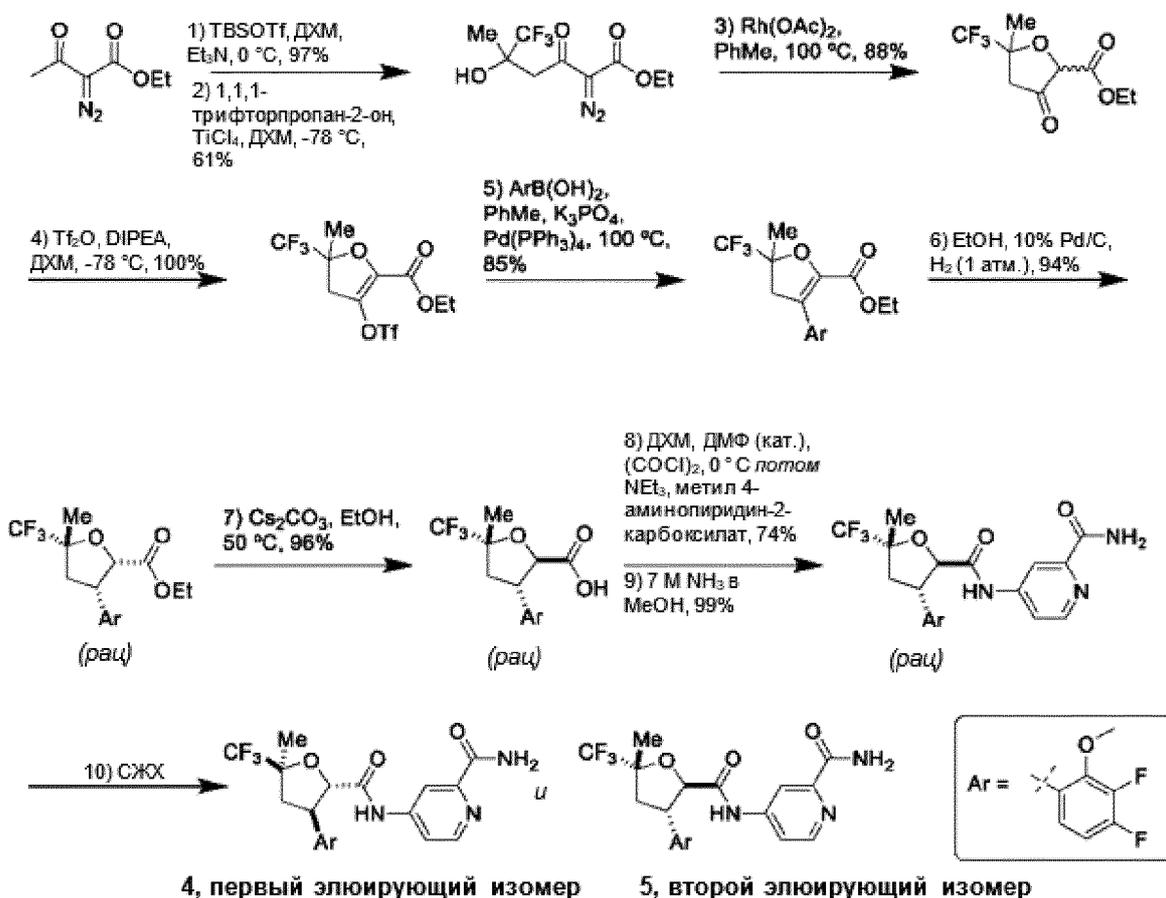
[00565] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 1, за исключением того, что на этапе 5 использовали метиламин вместо аммиака. Очистку на этапе 6 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
12	<i>рел</i> -(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ)	ИЭР-МС m/z получ. 524,5 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,33 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 6,97 (тд, J=73,1, 1,1 Гц, 1H), 5,14 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=10,4, 8,1 Гц, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,87 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,71 (д, J=1,2 Гц, 3H), 0,97-0,84 (м, 3H) м. д.
13	<i>рел</i> -(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z получ. 524,5 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,33 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54-8,49 (м, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,37-7,25 (м, 2H), 6,97 (тд, J=73,1, 1,1 Гц,

	(второй элюирующийся изомер по СЖХ)		1H), 5,14 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=10,4, 8,0 Гц, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,87 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,71 (д, J=1,2 Гц, 3H), 0,93-0,86 (м, 3H) м. д.
--	-------------------------------------	--	--

Пример 2

рел-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**4**) и *рел*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**5**)

**[00566] Этап 1:**

[00567] В раствор этил 2-диазо-3-оксобутаноата (5,0 г, 31,4 ммоль) в ДХМ (50 мл), перемешиваемый при 0 °C, добавляли триэтиламин (8,05 г, 11,2 мл, 78,8 ммоль). Медленно добавляли TBSOTf (9,24 г, 8,2 мл, 34,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин при 0 °C. Реакционную смесь промывали 30% раствором NaHCO₃ (200 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (500 мл), затем

сушили над MgSO_4 . Растворитель выпаривали с получением этил 3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-диазобут-3-еноат (8,22 г, 97%), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

[00568] Этап 2:

[00569] Раствор 1,1,1-трифторпропан-2-она (33,8 г, 27 мл, 301,2 ммоль) в ДХМ (150 мл) перемешивали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ и по каплям добавляли TiCl_4 (56,8 г, 33 мл, 299,2 ммоль). Реакцию поддерживали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 10 мин добавлением по каплям раствора этил 3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-диазо-бут-3-еноата (64 г, 236,7 ммоль) в ДХМ (150 мл). Реакцию поддерживали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 1 часа, затем добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и разводили смесь ДХМ. Органический слой сушили над MgSO_4 , концентрировали в вакууме, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии (0-30% EtOAc в гексане) с получением этил 2-диазо-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-5-метил-3-оксогексаноат (39 г, 61%) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,92 (с, 1H), 4,32 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,63 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 2,84 (д, $J=15,5$ Гц, 1H), 1,41 (с, 3H), 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) м. д.

[00570] Этап 3:

[00571] Двухгорлую высушенную в печи колбу наполняли ацетатом родия (II) (643 мг, 1,45 ммоль). Добавляли толуол (970 мл) и перемешивали раствор при $100\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 10 мин. Раствор быстро изымали из масляной бани, одновременно добавляя по каплям раствор этил 2-диазо-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-5-метил-3-оксогексаноата (39 г, 145,4 ммоль) в толуоле (200 мл) и нагревали реакцию при рефлюксе в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтровальную бумагу, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил 5-метил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (30,89 г, 88%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,68 (с, 1H), 4,35-4,17 (м, 2H), 2,89 (д, $J=18,8$, 1H), 2,58 (д, $J=18,8$, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,30 (т, $J=7,2$, Гц, 3H) м. д.

[00572] Этап 4:

[00573] Трифторметансульфоновый ангидрид (6,0 мл, 35,7 ммоль) по каплям добавляли в раствор этил 5-метил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (6,5 г, 27,1 ммоль) и ДИПЭА (14 мл, 80,4 ммоль) в ДХМ (150 мл) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивали реакцию в течение 2,5 часа перед добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (75 мл). Смесь нагревали до температуры окружающей среды, слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил 2-метил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (10,1 г, 100%), который непосредственно использовали в следующей реакции.

[00574] Этап 5:

[00575] В перемешиваемый раствор (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (2,0 г, 10,6 ммоль) и этил 2-метил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (3 г, 7,90 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли K_3PO_4 (13 мл 2 М водн., 26,0 ммоль). Смесь дегазировали N_2 в течение 20

мин перед добавлением Pd(PPh₃)₄ (466 мг, 0,40 ммоль), а затем нагревали до 100 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали через слой целита, фильтрат разводили водой (50 мл) и экстрагировали водный слой EtOAc (50×2 мл). Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂, 0-2% EtOAc в гексане) с получением этил 4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилата (2,5 г, 85%) в виде светло-желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,87 (пд, J=8,8, 6,2 Гц, 2H), 4,15 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,42 (д, J=17,4 Гц, 1H), 2,93 (д, J=17,4 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 366,089, получ. 367,2 (M+1)⁺.

[00576] **Этап 6:**

[00577] EtOH (200 мл) добавляли в этил 4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилат (5,51 г, 15,0 ммоль) и Pd/C (10 масс. % загрузка, 2,2 г, 2,067 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали в атмосфере баллонного H₂ в течение 96 часов. Катализатор удаляли путем фильтрации, твердые вещества промывали EtOH (50 мл), а фильтрат концентрировали в вакууме. В остаток добавляли дополнительную часть Pd/C (10 масс. % загрузка, 2,2 г, 2,07 ммоль), потом EtOH (200 мл) и перемешивали реакцию в атмосфере баллонного H₂ при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Катализатор удаляли путем фильтрации, твердые вещества промывали EtOH (50 мл), а фильтрат концентрировали в вакууме. В остаток добавляли дополнительную часть Pd/C (10 масс. % загрузка, 2,2 г, 2,07 ммоль), потом EtOH (200 мл) и перемешивали реакцию в атмосфере баллонного H₂ при температуре окружающей среды в течение 4 дней. Катализатор удаляли путем фильтрации, твердые вещества промывали EtOH (50 мл), а фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил *rac*-(2S,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (5,19 г, 94%) в виде белого твердого вещества и в виде одного диастереомера. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,89-6,86 (м, 1H), 6,82-6,77 (м, 1H), 4,93 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,23 (дт, J=13,0, 7,6 Гц, 1H), 4,08 (д, J=2,9 Гц, 3H), 3,85-3,71 (м, 2H), 2,82 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,04 (дд, J=12,0, 6,7 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (471 МГц, хлороформ-d) δ -80,15, -136,84 (д, J=19,4 Гц), -154,77 (д, J=19,6 Гц) м. д.

[00578] **Этап 7:**

[00579] Этил *rac*-(2S,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (5,19 г, 14,09 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл). Добавляли карбонат цезия (7,1 г, 21,8 ммоль) и перемешивали суспензию при 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разделяли между 1 М HCl и МТБЭ. Слои разделяли и дважды экстрагировали водный слой МТБЭ. Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (5,11 г, 96%) в виде бесцветного масла, в виде одного диастереомера. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,99-

6,96 (м, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 4,68 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,00 (д, J=2,7 Гц, 3H), 3,90 (ддд, J=12,0, 10,6, 8,2 Гц, 1H), 2,58 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,31 (дд, J=13,0, 8,2 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H) м. д.; ^{19}F ЯМР (471 МГц, хлороформ-d) δ -81,56, -136,40 (д, J=19,6 Гц), -153,60 (д, J=19,5 Гц) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 340,0734, получ. 339,5 (M-1) $^-$.

[00580] **Этап 8:**

[00581] В раствор *рац*-(2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 4,41 ммоль) в ДХМ (30 мл), охлажденный до -10 °С, добавляли ДМФ (5 мкл, 0,065 ммоль), потом оксалилхлорид (620 мкл, 7,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, позволяя ей нагреться до температуры окружающей среды перед добавлением дополнительного количества оксалилхлорида (300 мкл, 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще в течение часа перед тем, как концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (30 мл) и охлаждали раствор на ледяной бане. Последовательно добавляли ТЭА (600 мкл, 4,31 ммоль) и метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (663,7 мг, 4,36 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин перед тем, как гасили MeOH и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-60% этилацетата в гептане, загруженный в ДХМ) дала метил *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (827,6 мг, 74%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (ддд, J=8,0, 5,5, 2,1 Гц, 1H), 6,90 (тд, J=9,1, 7,3 Гц, 1H), 4,75 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,99 (д, J=2,6 Гц, 3H), 3,83 (тд, J=11,4, 8,3 Гц, 1H), 2,61 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,34 (дд, J=13,1, 8,2 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 474,1214, получ. 474,7 (M+1) $^+$ и 473,2 (M-1) $^-$.

[00582] **Этап 9:**

[00583] Метил *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (1,9 г, 4,01 ммоль) растворяли в метанольном аммиаке (20 мл 7 M, 140,0 ммоль) и перемешивали реакцию при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли дополнительное количество метанольного аммиака (5 мл 7 M, 35,0 ммоль) и перемешивали реакцию при температуре окружающей среды в течение дополнительных 3 ч перед тем, как концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (1,94 г, 99%). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,49 (дд, J=5,5, 0,6 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,14 (ддд, J=8,3, 5,7, 2,3 Гц, 1H), 6,99 (ддд, J=9,9, 8,9, 7,5 Гц, 1H), 4,67 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,10-4,01 (м, 1H), 3,92 (д, J=2,3 Гц, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,62 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,40 (дд, J=12,8, 8,2 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 459,12173, получ. 460,2 (M+1) $^+$ и 458,3 (M-1) $^-$.

[00584] **Этап 10:**

[00585] *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (1,9 г, 3,89

ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies с получением двух одиночных изомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

[00586] **Первый элюирующийся изомер (rt=5,05 мин):** *рел*-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**4**, 724 мг, 38%); ИЭР-МС *m/z* рассч. 459,12173, получ. 460,2 (M+1)⁺ и 458,3 (M-1)⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,00 (ддд, J=8,2, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=9,3, 7,5 Гц, 1H), 4,55 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,92 (ддд, J=12,2, 10,4, 8,2 Гц, 1H), 3,79 (д, J=2,3 Гц, 3H), 3,22 (с, 1H), 2,49 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,27 (дд, J=12,8, 8,2 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H) м. д.

[00587] **Второй элюирующийся изомер (rt=7,36 мин):** *рел*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**5**, 749 мг, 39%); ИЭР-МС *m/z* рассч. 459,12173, получ. 460,2 (M+1)⁺ и 458,3 (M-1)⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=8,3, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 6,86 (тд, J=9,4, 7,5 Гц, 1H), 4,55 (д, J=10,2 Гц, 1H), 3,92 (ддд, J=12,0, 10,4, 8,2 Гц, 1H), 3,79 (д, J=2,3 Гц, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,49 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,27 (дд, J=12,9, 8,2 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H) м. д.

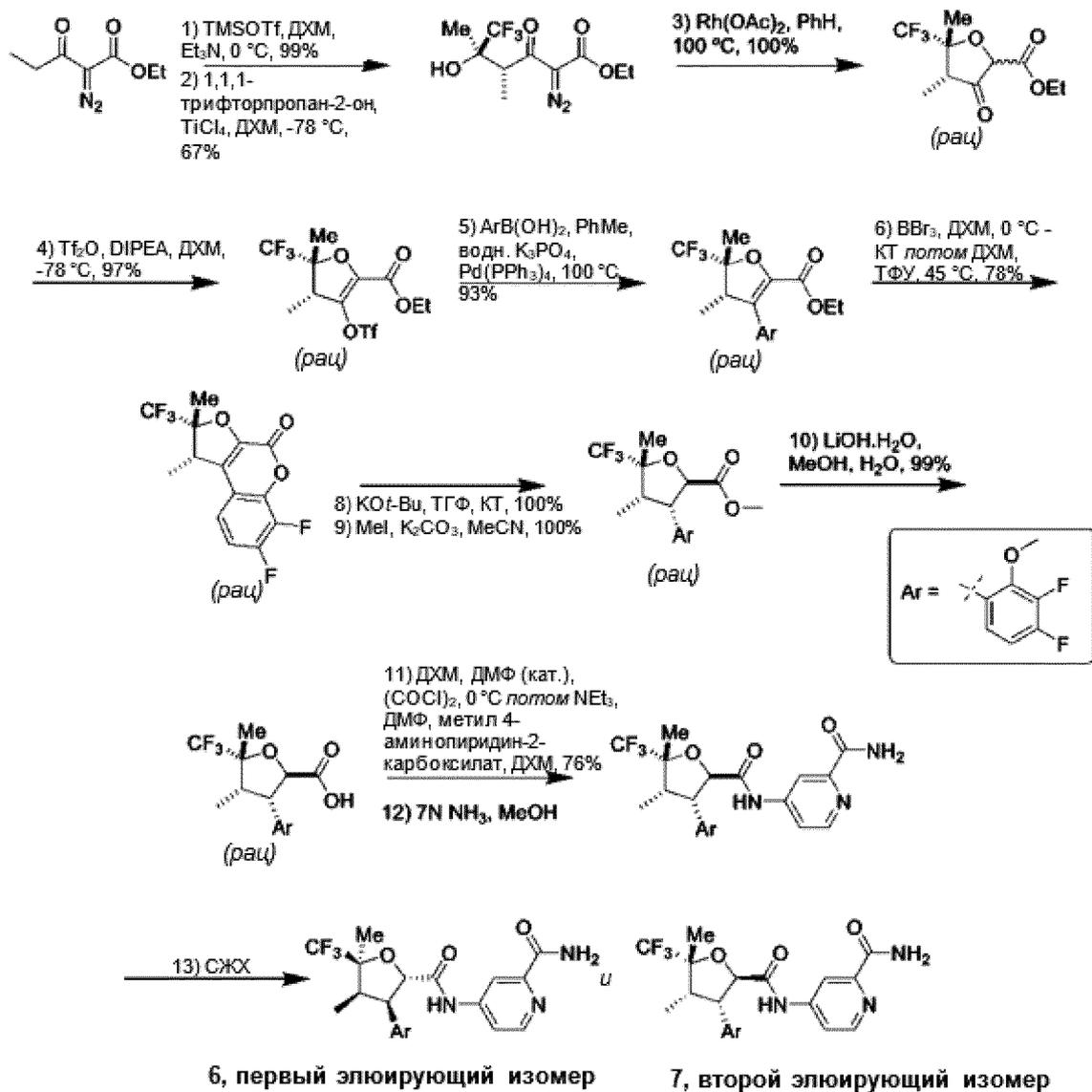
[00588] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 2, за исключением использования 5-амино-2-фторбензамида в качестве партнера по сопряжению на этапе 8 и пропуска этапа 9:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
46	<i>рел</i> -(2S,3R,5S)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, rt=0,90 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 476,11707, получ. 477,1 (M+1) ⁺ ; 475,3 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,09 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (с, 1H), 8,18 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=6,6, 2,9 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=11,3, 9,0 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=8,8, 5,6, 2,2 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=9,2, 7,3 Гц, 1H), 6,71 (д, J=11,8 Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,73 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,97 (д, J=2,5 Гц, 3H), 3,82 (тд, J=11,4, 8,3 Гц, 1H), 3,49 (д, J=4,4 Гц, 1H), 2,57 (т,

			J=12,5 Гц, 1H), 2,32 (дд, J=13,0, 8,2 Гц, 1H), 1,64 (с, 3H) м. д.
47	<i>рел</i> -(2R,3S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, $t_r=1,35$ мин)	ИЭР-МС m/z расщ. 476,11707, получ. 477,1 (M+1) ⁺ ; 475,3 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,09 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,42 (с, 1H), 8,18 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,9 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=6,6, 2,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=11,2, 9,0 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=8,1, 5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,89 (тд, J=9,1, 7,3 Гц, 1H), 6,71 (д, J=11,8 Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,73 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,97 (д, J=2,5 Гц, 3H), 3,82 (тд, J=11,4, 8,3 Гц, 1H), 2,57 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,32 (дд, J=13,1, 8,2 Гц, 1H), 1,64 (с, 3H) м. д.

Пример 3

(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (6) и (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (7)



[00589] Этап 1:

[00590] NEt₃ (7,7 мл, 55,2 ммоль) добавляли в раствор этил 2-диазо-3-оксопентаноата (6,69 г, 39,3 ммоль) в ДХМ (80 мл) с перемешиванием при 0 °C в атмосфере азота. Триметилсилил трифторметансульфонат (8,5 мл, 47,0 ммоль) по каплям добавляли в течение 5 мин и перемешивали смесь еще в течение 30 мин при 0 °C. Реакционную смесь разводили пентаном (100 мл), слои разделяли, а органическую фазу промывали разведенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением этил (Z)-2-диазо-3-триметилсилилокси-пент-3-еноат (9,4 г, 99%) в виде красного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 5,33 (к, J=7,0 Гц, 1H), 4,25 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,67 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,22 (с, 9H) м. д.

[00591] Этап 2:

[00592] В раствор 1,1,1-трифторпропан-2-она (8 мл, 89,4 ммоль) в ДХМ (80 мл), перемешиваемый при -78 °C, через канюлю добавляли TiCl₄ (70 мл 1 М в ДХМ, 70,00

ммоль). В полученный раствор по каплям добавляли раствор этил (Z)-2-диазо-3-триметилсилилоксипент-3-еноата (36,1 г 31,3% масс./масс., 46,6 ммоль) в 40 мл ДХМ в течение 15 мин. Через 100 мин реакцию аккуратно гасили водой, позволяя температуре медленно подниматься, а затем экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (330 г SiO_2 , 0-20% EtOAc в гептане) дала этил 2-диазо-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксогексаноат (8,82 г, 67%), который хранили в виде раствора в толуоле. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 4,33 (к, J=7,1 Гц, 2H), 4,14 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,98 (с, 1H), 1,43 (к, J=1,2 Гц, 3H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,31 (дк, J=7,0, 1,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 282,08273, получ. 283,1 (M+1) $^+$; 281,0 (M-1) $^-$.

[00593] **Этап 3:**

[00594] Раствор тетраацетата родия (245 мг, 0,55 ммоль) в бензоле (32 мл) нагревали при рефлюксе в течение 10 мин перед медленным добавлением раствора этил 2-диазо-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксогексаноата (10 г, 35,4 ммоль) в бензоле (13 мл) добавляли через воронку для добавления с дефлегмированием в течение 60 мин. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением этил *rac*-(4R,5R)-4,5-диметил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (9,0 г, 100%) в виде зеленого остатка, содержащего остаточный катализатор, и в виде смеси эимеров в позиции, следующей за сложным эфиром. Этот материал использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 4,83-4,57 (м, 1H), 4,38-4,16 (м, 2H), 2,60 (ддд, J=9,3, 8,2, 5,6, 1,4 Гц, 1H), 1,73-1,63 (м, 3H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (дк, J=6,4, 4,1, 1,9 Гц, 3H) м. д.

[00595] **Этап 4:**

[00596] В перемешиваемый раствор этил *rac*-(4R,5R)-4,5-диметил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (48 г, 188,83 ммоль) в ДХМ (400 мл), перемешиваемый при -78 °С, добавляли ДИПЭА (29,680 г, 40 мл, 229,64 ммоль). Раствор трифторметилсульфонил трифторметансульфоната (53,440 г, 32 мл, 189,41 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли в реакционную смесь при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С перед тем, как гасили 100 мл насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (160 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением этил *rac*-(4R,5R)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (71 г, 97%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,38-4,32 (м, 2H), 3,29-3,23 (м, 1H), 1,64 (с, 3H), 1,37-1,33 (м, 6H) м. д.

[00597] **Этап 5:**

[00598] В перемешиваемый раствор этил *rac*-(4R,5R)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (26 г, 67,311 ммоль) в толуоле (130,00 мл) добавляли (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (14 г, 74,5 ммоль), потом K_3PO_4 (100 мл 2 М, 200,00 ммоль) в атмосфере аргона.

Реакционную смесь дегазировали перед добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (4 г, 3,46 ммоль). После дополнительного дегазирования реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили в воде, а водный слой экстрагировали EtOAc (2 x100 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-10% EtOAc в гептане) дала этил 4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилат (24,4 г, 93%) в виде 6:1 смеси диастереомеров, с основным изомером предположительно этил *rac*-(4R,5R)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилатом. Основной изомер: ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,88-6,79 (м, 2H), 4,17-4,09 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,46 (к, J=7,4 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,06 (дд, J=5,4, 2,7 Гц, 3H) м. д. Минорный изомер ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,88-6,79 (м, 2H), 4,17-4,09 (м, 2H), 3,88(с, 3H), 3,76-3,71(м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,12 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,99 (дд, J=5,4, 2,7 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 380,1047, получ. 381,02 (M+1)⁺.

[00599] **Этап 6:**

[00600] В ледяной раствор этил 4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилата (110 г, 243,0 ммоль) в ДХМ (360 мл) по каплям добавляли ВВr₃ (370 мл 1 М, 370,0 ммоль). После завершения смесь гасили добавлением воды и водного раствора бикарбоната натрия, водный слой экстрагировали ДХМ, а объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (430 мл) при температуре окружающей среды и добавляли ТФУ (40 мл, 519,2 ммоль), затем реакционную смесь нагревали до 45 °С. После завершения смесь гасили добавлением водного раствора бикарбоната натрия, а водный слой экстрагировали ДХМ, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением необходимого продукта в 5:1 смеси диастереомеров. Перекристаллизацию проводили путем солюбилизации неочищенного вещества в наименьшем возможном количестве ДХМ и добавления слоя гептана поверх этого раствора (диффузия жидкость - жидкость). Прибл. через 1 ч получали 56,5 г (о. д. 97:3 син:анти) после первой и второй кристаллизации, и дополнительно получали 4,6 г (о. д. 96:4 син:анти) после третьей кристаллизации. Первую-третью фракции объединяли с получением 6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1Н-фууро[2,3-с]хромен-4-она (61 г, 78%), с основным изомером предположительно *rac*-(1S,2R)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1Н-фууро[2,3-с]хромен-4-оном. ИЭР-МС m/z расщ. 320,04718, получ. 321,5 (M+1)⁺; 319,6 (M-1)⁻.

[00601] **Этап 7:**

[00602] *rac*-(1S,2R)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1Н-фууро[2,3-с]хромен-4-он (30 г, 93,69 ммоль) растворяли в EtOAc (400 мл) и перемешивали с активированным углем (6 г, 499,6 ммоль) (0,2 г/г субстрата) при температуре окружающей среды в течение 4 часов и 30 минут. Смесь фильтровали через слой целита, промывая EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Белое твердое вещество суспендировали в MeOH (600 мл) и добавляли в суспензию

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (13,62 г 20% масс./масс., 19,40 ммоль) в MeOH (150 мл) в 2,25 л колбе Парра. Полученную смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении водорода 60 фунт/кв. дюйм в течение ночи. Суспензию фильтровали через целит в атмосфере азота, промывали MeOH и затем EtOAc , а полученный фильтрат концентрировали в вакууме с получением метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидрокси-фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (32,75 г, 99%), ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,05 (ддк, $J=9,4, 5,9, 1,9$ Гц, 1H), 6,57 (ддд, $J=10,0, 9,0, 7,6$ Гц, 1H), 5,01 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J=8,4, 6,0$ Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 3,01-2,86 (м, 1H), 1,50 (к, $J=1,2$ Гц, 3H), 0,89 (дк, $J=7,6, 1,9$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 354,08905, получ. 353,3 (M-1) $^-$.

[00603] **Этап 8:**

[00604] Раствор метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидрокси-фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (60,8 г, 171,6 ммоль) в ТГФ (620 мл) охлаждали до 1 °С и добавляли *трет*-бутоксид калия (65,0472 г, 579,7 ммоль) в течение 10 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 10 °С. Смесь перемешивали при 0 °С еще в течение 5 мин, а затем смесь немного нагревали. Когда температура достигала 13 °С, реакцию смесь снова охлаждали с помощью ледяной бани перед добавлением 2 М HCl (365 мл, до pH 1), поддерживая внутреннюю температуру ниже 15 °С. Добавляли воду (300 мл), слои разделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (110 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидрокси-фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (58,22 г, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,00 (ддд, $J=8,4, 5,6, 2,3$ Гц, 1H), 6,69 (ддд, $J=10,1, 8,8, 7,5$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=10,5, 7,6$ Гц, 1H), 2,83 (п, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,59 (к, $J=1,2$ Гц, 3H), 0,76 (дк, $J=7,2, 2,2$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 340,0734, получ. 339,0 (M-1) $^-$.

[00605] **Этап 9:**

[00606] В раствор *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидрокси-фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (58,39 г, 171,6 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли K_2CO_3 (82,6 г, 597,7 ммоль) и MeI (37 мл, 594,3 ммоль). реакцию смесь нагревали до 80 °С (внутренняя температура достигала 61 °С) в течение 5 часов перед охлаждением до температуры окружающей среды и разводили ДХМ (350 мл). Смесь фильтровали, промывая фильтрационный осадок дополнительным количеством ДХМ (350 мл), а фильтрат концентрировали в вакууме с получением метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метокси-фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (64,7 г, 100%) в виде оранжевого масла, содержащего некоторое количество остаточного K_2CO_3 . Этот материал использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6,91 (ддд, $J=7,6, 5,7, 1,9$ Гц, 1H), 6,85 (тд, $J=9,1, 7,2$ Гц, 1H), 4,91 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,13 (дд, $J=10,2, 8,0$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J=2,7$ Гц, 3H), 3,71 (с, 3H), 2,72 (п, $J=7,7$ Гц, 1H), 1,62 (к, $J=1,2$ Гц, 3H), 0,76 (дк, $J=7,5, 2,4$ Гц, 3H) м. д.

[00607] **Этап 10:**

[00608] Метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (63,2 г, 171,6 ммоль) растворяли в MeOH (500 мл) и воде (300 мл). Добавляли LiOH·H₂O (14,8882 г, 354,8 ммоль) и перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 часов. MeOH удаляли в вакууме и разводили смесь в МТБЭ (320 мл). Добавляли 2 М HCl (440 мл) до достижения pH 1, слои разделяли, а водный слой дважды экстрагировали МТБЭ (100 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (60,3 г, 99%) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,96 (с, 1H), 7,40-6,82 (м, 2H), 4,96 (дд, J=15,5, 10,5 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 3,93 (д, J=2,2 Гц, 3H), 2,67 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,59-1,49 (м, 3H), 0,77-0,63 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 354,08905, получ. 353,1 (M-1)⁻.

[00609] **Этап 11:**

[00610] В раствор *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (158,6 г, 447,7 ммоль) и ДМФ (135 мкл, 1,74 ммоль) в ДХМ (1,5 л), перемешиваемый при 0 °С в атмосфере азота, через капельную воронку добавляли оксалилхлорид (79 мл, 905,6 ммоль) в течение 30 мин. На половине добавления ледяную баню удаляли, а смесь позволяли нагреться до температуры окружающей среды в течение оставшегося добавления. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды еще в течение 1 часа перед выпариванием в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (700 мл) и через капельную воронку добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (81,5 г, 535,7 ммоль), ДМФ (135 мкл, 1,744 ммоль) и Et₃N (95 мл, 681,6 ммоль) в ДХМ (780 мл), перемешиваемый при -10 °С. Скорость добавления контролировали так, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 5 °С (~ 15 мин). После добавления смесь разводили в воде (600 мл), слои разделяли, а водную фазу дополнительно экстрагировали ДХМ (100 мл). Твердое вещество, образованное на поверхности раздела между слоями, собирали путем фильтрации с получением отфильтрованного необходимого продукта (43,2 г). Фильтрат дополнительно промывали водой (600 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в MeOH (360 мл) и быстро перемешивали в течение 20 мин. Смесь фильтровали, а твердое вещество промывали MeOH и сушили в вакууме в течение 30 мин. Этот материал объединяли с ранее полученным продуктом с получением метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (166,2 г, 76%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,57 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,16 (кд, J=9,2, 6,3 Гц, 2H), 5,11 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=10,2, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (д, J=2,0 Гц, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,77 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 0,81-0,65 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 488,13705, получ. 489,6 (M+1)⁺; 487,6 (M-1)⁻.

[00611] **Этап 12:**

[00612] Метанольный аммиак (3 л 7 М, 21,00 моль) добавляли в метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (166 г, 339,9 ммоль) и перемешивали реакцию при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (173 г) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расщ. 473,1374, получ. 474,6 (M+1)⁺; 472,6 (M-1)⁻.

[00613] **Этап 13:**

[00614] *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (670 мг, 1,415 ммоль) очищали посредством хиральной СЖХ (используя колонку (R'R) Whelk O-1, размер частиц 3-5 мкм, 5,0 см x 3,0 мм, от Regis Technologies с растворителем А: жидкий CO₂ [58-60 бар/40 °С; растворителем В: метанол для ВЭЖХ с 20 mM NH₃ на приборе UPC2-SFC от Waters Corp.), чтобы получить:

[00615] **Первый элюирующийся изомер:** (2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**6**, 198 мг): ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=8,2, 5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=9,9, 8,9, 7,5 Гц, 1H), 5,12 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=10,4, 8,0 Гц, 1H), 4,03 (д, J=2,2 Гц, 3H), 2,84 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,70 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,86 (дк, J=7,4, 2,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 473,1374, получ. 474,6 (M+1)⁺; 472,7 (M-1)⁻.

[00616] **Второй элюирующийся изомер:** (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**7**, 195 мг): ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,2, 5,7, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (ддд, J=9,9, 8,8, 7,5 Гц, 1H), 4,98 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=10,4, 7,9 Гц, 1H), 3,89 (д, J=2,2 Гц, 3H), 2,70 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,56 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,72 (дк, J=7,6, 2,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 473,1374, получ. 474,6 (M+1)⁺; 472,8 (M-1)⁻.

[00617] Абсолютную стереохимию **6** и **7** определяли с помощью рентгеновской кристаллографии монокристаллов **7**.

[00618] **Соединение 7 - твердая форма А**

[00619] Кристаллизация соединения **7** в метаноле при 60 °С позволила получить кристаллическую форму соединения **7**, которая называется в данном документе формой А. Характеристики формы А получали с помощью анализа ПРД, ТГА и ДСК.

[00620] ПРД-профиль формы А изображен на Фиг. 1, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Угол (° 2θ ± 0,2)	Отн. интенсивность (%)
-------------------	------------------------

7,3	19,9
9,9	28,3
13,9	100,0
15,7	20,1
19,0	50,4
20,1	31,8
20,3	19,3
25,4	14,7

[00621] Термограмма ТГА формы А изображена на Фиг. 2 и демонстрирует незначительную потерю массы от температуры окружающей среды до термической деградации.

[00622] Термограмма ДСК формы А изображена на Фиг. 3 и демонстрирует начало плавления при 186 °С с пиком на 187 °С.

[00623] *Соединение 7 - твердая форма В*

[00624] Соединение 7 растворяли в этилацетате (6 объемов) при 68 °С. Смесь охлаждали до 50 °С в течение 1 часа и добавляли n-гептан (6 объемов) в течение 5 часов. Затем смесь охлаждали до 20 °С в течение дополнительных 5 часов и выдерживали в течение ночи. Полученный твердый материал фильтровали, промывали гептаном (3 объема) и сушили с получением кристаллической формы соединения 7, которая называется в данном документе формой В. Характеристики формы В получали с помощью ПРД, твердофазного ЯМР (¹³С и ¹⁹F), ТГА, ДСК, ИЧ и рентгеновского анализа монокристаллов.

[00625] ПРД-профиль формы В изображен на Фиг. 4, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Угол (° 2θ ± 0,2)	Отн. интенсивность (%)
7,6	11,3
9,2	10,5
12,0	10,0
12,8	36,7
14,1	59,3
15,1	24,0
15,2	39,4
16,2	23,9
16,9	31,9

17,6	15,1
18,4	63,1
18,5	100,0
18,7	51,7
19,3	64,2
20,3	64,6
21,7	11,6
22,0	29,3
22,2	29,7
22,9	15,1
23,6	27,3
24,0	10,9
24,2	16,8
25,2	30,0
26,9	15,6
27,0	10,7
27,4	17,0
28,6	10,8
28,9	20,9

[00626] Твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр формы В изображен на Фиг. 5, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность (%)
172,5	23,1
172,1	29,4
168,5	18,8
168,3	17,8
168,0	20,1
151,5	36,8
148,3	100,0
147,8	35,0
127,7	83,3
122,7	70,4
116,6	53,1

115,1	44,5
110,6	51,6
86,5	13,0
80,2	60,4
63,2	42,3
44,3	99,1
23,0	51,8
13,1	51,7

[00627] Твердофазный ^{19}F ЯМР-спектр формы В изображен на Фиг. 6, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность
-137,1	12,5
-152,8	5,8

[00628] Термограмма ТГА формы В изображена на Фиг. 7 и демонстрирует незначительную потерю массы от температуры окружающей среды до термической деградации.

[00629] Термограмма ДСК формы В изображена на Фиг. 8 и демонстрирует начало плавления при 182 °С с пиком на 183 °С.

[00630] ИЧ-спектр формы В изображен на Фиг. 9 и содержит пики на 3501, 3356, 1684, 1565, 1505 и 1122 см^{-1} .

[00631] Кристаллы, имеющие форму В, выращивали для рентгеновского анализа монокристаллов путем растворения 1 мг материала соединения 7 в 500 мкл этанола, который оставляли медленно испаряться в течение нескольких дней. График теплового эллипсоида при вероятности 50% изображен на Фиг. 10, а параметры элементарной ячейки приведены в следующей таблице:

Кристаллическая сингония:	Ромбическая
Пространственная группа:	$P2_12_12_1$
a (Å)	7,3929(2)
b (Å)	14,5827(4)
c (Å)	18,9312(6)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	2040,94(10)
Z	4
Температура	100 К

[00632] Следующие соединения получали, используя способ, аналогичный описанному в примере 3, и разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
8	(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ, $t_r=3,76$ мин)	ИЭР-МС m/z получ. 488,35 ($M+1$) ⁺ ; время удержания: 3,355 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,50 (дд, J=5,5, 0,6 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 2H), 5,11 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=10,4, 7,5 Гц, 1H), 4,24-4,12 (м, 2H), 2,76 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,36 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,74 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 3H) м. д.
9	(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ, $t_r=8,22$ мин)	ИЭР-МС m/z получ. 488,35 ($M+1$) ⁺ ; время удержания: 3,355 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,50 (дд, J=5,5, 0,6 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,20-7,14 (м, 2H), 5,11 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 4,24-4,12 (м, 2H), 2,76 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,36

			(т, J=7,0 Гц, 3H), 0,74 (дд, J=7,6, 2,4 Гц, 3H) м. д.
--	--	--	---

Соединение 9 - твердая форма А

[00633] Получали кристаллическую форму соединения **9**, называемую в данном документе формой А, и получали ее характеристики с помощью рентгеновского анализа монокристаллов. Кристаллы, имеющие форму А, выращивали для рентгеновского анализа монокристаллов путем растворения ~ 1 мг материала соединения **9** в 350 мкл 10/90 раствора дихлорметана/дихлорэтана, который затем удаляли путем диффузии из паровой фазы в течение нескольких дней. График теплового эллипсоида при вероятности 50% изображен на Фиг. 11, а параметры элементарной ячейки приведены в следующей таблице:

Кристаллическая сингония:	Ромбическая
Пространственная группа:	I222
a (Å)	12,0172(5)
b (Å)	15,6682(6)
c (Å)	24,1406(11)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	4545,4(3)
Z	8
Температура	100 К

[00634] Следующее соединение получали из (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты, которую можно получить путем разделения энантиомеров 6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1H-фууро[2,3-с]хромен-4-она, полученного на этапе 6, используя условия СЖХ, описанные для этапа 1 примера 23, и используя получаемый оптически чистый материал на этапах 7 и 8 примера 3, методом, аналогичным описанному для этапов 9-12 примера 3, используя CD₃I вместо MeI на этапе 9:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
26	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[3,4-дифтор-2-(тридейтериометокси)фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидро	ИЭР-МС m/z получ. 477,6 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,24 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,71 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
	фуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид		(дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,17 (дд, J=9,6, 6,2 Гц, 2H), 5,10 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=10,2, 7,7 Гц, 1H), 2,78 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 0,73 (д, J=7,5 Гц, 3H) м. д.

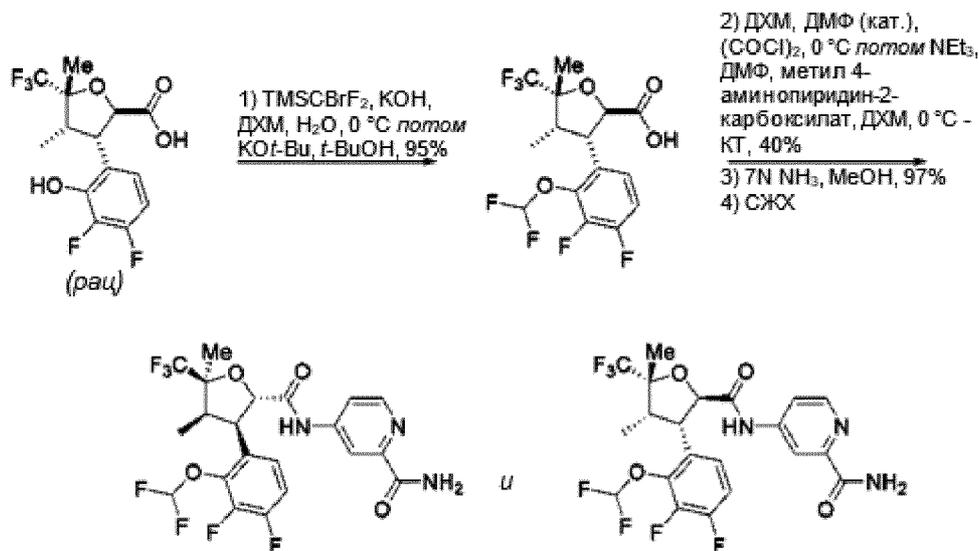
[00635] Следующие соединения получали способами, аналогичными способам, описанным в данном документе:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
48	4-[[[(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,29 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,20 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,02 (шир. с, 1H), 7,70 (дд, J=5,4, 1,9 Гц, 1H), 7,58 (шир. с, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 6,99 (к, J=9,1 Гц, 1H), 5,12 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,37-4,25 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,98 (квин., J=7,5 Гц, 1H), 1,54 (с, 3H), 0,75 (шир. д, J=6,7 Гц, 3H) м. д.
49	4-[[[(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,20 (с, 1H), 8,39 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,02 (шир. д, J=2,1 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,65-7,53 (м, 1H), 7,48 (дд, J=2,2, 5,5 Гц, 1H), 7,00-

			6,90 (м, 2H), 4,85 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,98 (д, J=2,0 Гц, 3H), 3,93 (дд, J=9,1, 13,0 Гц, 1H), 2,99 (шир. кд, J=6,7, 12,7 Гц, 1H), 1,68 (с, 3H), 0,98 (шир. д, J=6,5 Гц, 3H) м. д.
50	4-[[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС расщ. m/z получ. 473,4 474,2 (M+H) ⁺ ; время удержания: 8,9 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,83 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=2,2, 0,4 Гц, 1H), 7,84 (шир. д, J=3,8 Гц, 1H), 6,98-6,88 (м, 2H), 5,80 (шир. д, J=3,9 Гц, 1H), 4,68 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,94 (д, J=2,4 Гц, 3H), 3,41 (т, J=11,3 Гц, 1H), 2,93-2,84 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 3H) м. д.

Пример 4

(2S,3R,4R,5S)-4-[[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**10**) и (2R,3S,4S,5R)-4-[[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**11**)



[00636] **Этап 1:**

[00637] В раствор *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (9,30 г, 27,33 ммоль, полученной как описано в примере 3, этап 8) в ДХМ (50 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли раствор KOH (18,4 г, 328,0 ммоль) в Н₂О (50 мл) и интенсивно перемешивали раствор. Добавляли [бром(дифтор)метил]-триметилсилан (22,5 г, 110,8 ммоль) и продолжали перемешивание при этой температуре. После полного расхода исходного материала смесь подкисляли добавлением 1 н. HCl, экстрагировали ДХМ и концентрировали в вакууме. Полученное масло растворяли в *трет*-бутаноле (50 мл) при температуре окружающей среды и добавляли KOt-Bu (7,5 г, 66,84 ммоль). После завершения превращения смесь подкисляли 1 н. HCl, разводили ДХМ, слои разделяли, а водный слой экстрагировали. Органическую фазу промывали водой, концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (10,10 г, 95%), которую использовали без дополнительной очистки.

[00638] **Этап 2:**

[00639] В ледяной раствор *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (10,10 г, 25,88 ммоль) в ДХМ (100 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли ДМФ (400 мкл, 5,17 ммоль) и оксалилхлорид (4,85 мл, 55,60 ммоль). Смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 30 мин перед тем, как концентрировали в вакууме. Твердые вещества растворяли в ДХМ (80 мл) и ДМФ (400 мкл, 5,17 ммоль), а раствор добавляли в ледяной раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (4,05 г, 26,62 ммоль) и NEt₃ (4,5 мл, 32,29 ммоль) в ДХМ (80 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 2 часов, затем гасили добавлением воды (1

капля) и MeOH (2 мл) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (4 g SiO₂, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) дала метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (5,4 г, 40%). ИЭР-МС *m/z* расщ. 524,1182, получ. 523,6 (M-1)⁻.

[00640] **Этап 3:**

[00641] Метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифтор-фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (5,50 г, 10,49 ммоль) растворяли в MeOH (300 мл) и метанольном аммиаке (300 мл 3,37 M, 1,01 моль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи перед тем, как реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифтор-фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**115**, 5,18 г, 97%). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,23-7,10 (м, 2H), 6,83 (тд, J=73,1, 1,0 Гц, 1H), 4,99 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=10,4, 8,1 Гц, 1H), 2,73 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,56 (д, J=1,2 Гц, 3H), 0,78-0,72 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 509,11856, получ. 510,5 (M+1)⁺; 508,6 (M-1)⁻.

[00642] **Этап 4:**

[00643] Очистка *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (82 мг, 0,1562 ммоль) посредством хиральной СЖХ [система: колонка (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies, MeOH, 20 mM NH₃] дала:

[00644] **Первый элюирующийся изомер:** (2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифтор-фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**10**, 23 мг). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,40-7,23 (м, 2H), 6,97 (тд, J=73,1, 1,0 Гц, 1H), 5,14 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=10,3, 8,1 Гц, 1H), 2,87 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,71 (д, J=1,3 Гц, 3H), 0,94-0,81 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 509,11856, получ. 510,4 (M+1)⁺; 508,4 (M-1)⁻.

[00645] **Второй элюирующийся изомер:** (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифтор-фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**11**, 28 мг, 70%). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,40-7,23 (м, 2H), 6,97 (тд, J=73,1, 1,0 Гц, 1H), 5,14 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=10,3, 8,1 Гц, 1H), 2,87 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,71 (д, J=1,3 Гц, 3H), 0,94-0,81 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 509,11856, получ. 510,4 (M+1)⁺, 508,4 (M-1)⁻.

[00646] Абсолютную стереохимию **10** и **11** определяли с помощью рентгеновской кристаллографии монокристаллов **11**.

Соединение 11 - твердая форма А

[00647] Соединение **11** суспендировали в дистиллированной воде, суспензию

перемешивали при 37 °С в течение 24 часов, после чего суспензию фильтровали и центрифугировали. Полученное твердое вещество сушили при 60 °С в течение ночи в вакуумной печи с получением кристаллической формы соединения **11**, которая называется в данном документе формой А. Характеристики формы А получали с помощью анализа ПРД.

[00648] ПРД-профиль формы А изображен на Фиг. 12, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Угол (° 2θ ± 0,2)	Отн. интенсивность (%)
7,1	12,0
7,3	29,0
10,1	43,2
13,7	100,0
14,1	76,7
16,0	23,0
16,3	65,6
17,6	10,3
18,5	17,0
18,9	11,5
20,0	46,5
20,4	18,5
21,5	15,2
23,7	22,9
24,8	27,3
25,7	12,7
26,1	13,9

Соединение 11 - твердая форма В

[00649] Соединение **11** перекристаллизовывали из ацетонитрила и сушили в течение ночи с получением кристаллической формы соединения **11**, которая называется в данном документе формой В. Характеристики формы В получали с помощью анализа ПРД и рентгеновского анализа монокристаллов.

[00650] ПРД-профиль формы В изображен на Фиг. 13, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Угол (° 2θ ± 0,2)	Отн. интенсивность (%)
6,8	36,4
11,5	26,7
13,2	100,0

Угол ($^{\circ} 2\theta \pm 0,2$)	Отн. интенсивность (%)
13,6	18,3
14,4	19,8
15,6	12,0
16,1	40,5
16,3	28,2
17,6	14,0
18,0	13,2
18,8	23,9
19,4	16,6
20,6	48,1
21,3	67,5
22,3	11,2
23,3	10,8
24,2	12,1
27,4	9,8

[00651] Кристаллы, имеющие форму А, выращивали для рентгеновского анализа монокристаллов посредством концентрации раствора соединения **11** в толуоле. График теплового эллипсоида при вероятности 50% изображен на Фиг. 14, а параметры элементарной ячейки приведены в следующей таблице:

Кристаллическая сингония:	Моноклиная
Пространственная группа:	$P2_1$
a (Å)	12,0863(2)
b (Å)	7,48310(10)
c (Å)	23,9904(4)
α ($^{\circ}$)	90
β ($^{\circ}$)	90,0130(10)
γ ($^{\circ}$)	90
V (Å ³)	2169,76(6)
Z/Z'	2/0,5
Температура	100(2) К

[00652] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 4, за исключением использования 5-амино-2-фторбензамида вместо метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата на этапе 2 и пропуска этапа 3. На этапе 4

очистку проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
14	<i>rel</i> -(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ)	ИЭР-МС m/z получ. 527,1 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,23 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 7,96 (дд, J=6,5, 2,8 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,35-7,24 (м, 2H), 7,19 (дд, J=10,5, 9,0 Гц, 1H), 6,94 (тд, J=73,1, 1,1 Гц, 1H), 5,08 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=10,5, 8,0 Гц, 1H), 2,83 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,73-1,65 (м, 3H), 0,87 (дк, J=7,4, 2,3 Гц, 3H) м. д.
15	<i>rel</i> -(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ)	ИЭР-МС m/z получ. 527,1 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,23 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 7,97 (дд, J=6,5, 2,8 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=9,0, 4,4, 2,8 Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 2H), 7,20 (дд, J=10,5, 9,0 Гц, 1H), 6,95 (тд, J=73,1, 1,0 Гц, 1H), 5,09 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=10,5, 8,0 Гц, 1H), 2,84 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,69 (д, J=1,2 Гц, 3H), 0,88 (дт, J=7,4, 2,4 Гц, 3H) м. д.

[00653] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 4, за исключением использования 3-аминобензамида вместо метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата на этапе 2 и пропуска этапа 3. На этапе 4 очистку проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку Lux Cellulose-2, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Phenomenex, Inc.:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
51	<i>рел</i> -(2S,3R,4R,5S)-N-(3-карбамоилфенил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Lux Cellulose-2, <i>rt</i> =2,97 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 508,1233, получ. 509,1 (M+1) ⁺ ; 507,2 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,19 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,32 (с, 1H), 8,06 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,58 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,38 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,34-7,32 (м, 2H), 7,29 (т, J=72,2 Гц, 1H), 5,12 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 2,76 (п, J=7,3 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H), 0,76 (д, J=6,4 Гц, 3H) м. д.
52	<i>рел</i> -(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоилфенил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Lux Cellulose-2, <i>rt</i> =3,51 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 508,1233, получ. 509,1 (M+1) ⁺ ; 507,2 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,18 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,06 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,75 (ддд, J=8,3, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 7,58 (дт, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,38 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,29 (т, J=71,9 Гц, 1H), 5,12 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 2,76 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H), 0,76 (д, J=6,2 Гц, 3H) м. д. Амидную группу NH не наблюдали.

[00654] Следующее соединение получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 4, за исключением использования *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(2-

(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты в качестве исходного материала для этапа 2. *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту получали, используя методы, аналогичные описанным для других промежуточных соединений в этой заявке. Разделение рацематов на этапе 4 не проводили и выделяли соединение в виде рацемата:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
53	<i>рац</i> -(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 505,14362, получ. 506,1 (M+1) ⁺ ; 504,2 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,36 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33-8,22 (м, 1H), 8,06 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,8, 6,2 Гц, 1H), 7,26-6,90 (м, 2H), 5,10 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 2,75 (п, J=7,4 Гц, 1H), 2,18 (д, J=2,0 Гц, 3H), 1,60 (с, 3H), 0,79-0,70 (м, 3H) м. д.

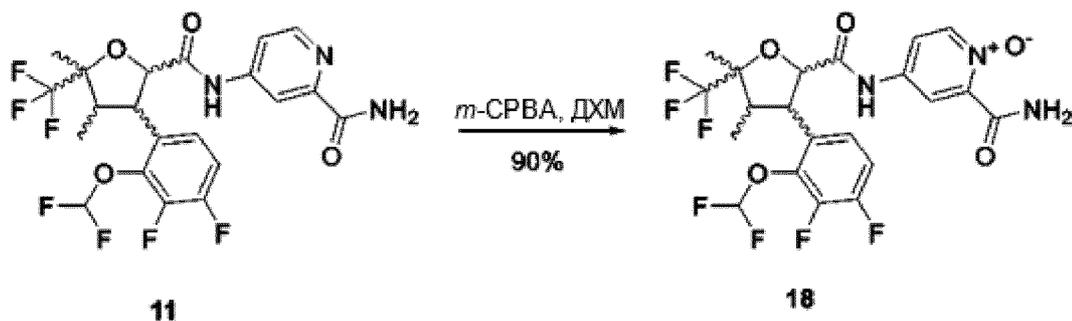
[00655] Следующие соединения получали путем разделения **53** посредством хиральной СЖХ (пример 4, этап 4), используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
16	<i>рел</i> -(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-	ИЭР-МС <i>m/z</i> получ. 506 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,34 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,60 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,31 (дд, J=8,8,

	2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ)		6,1 Гц, 1H), 7,06 (т, J=8,7 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,97 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=11,1, 8,0 Гц, 1H), 2,79 (п, J=7,7 Гц, 1H), 2,25 (д, J=2,2 Гц, 3H), 1,69 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,86-0,79 (м, 3H) м. д.
17	<i>rel</i> -(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ)	ИЭР-МС m/z получ. 507 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,34 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,5, 2,3 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 5,54 (с, 1H), 4,96 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=11,2, 8,1 Гц, 1H), 2,78 (п, J=7,7 Гц, 1H), 2,24 (д, J=2,2 Гц, 3H), 1,69 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,86-0,76 (м, 3H) м. д.

Пример 5

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид (**18**)



[00656] В раствор (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-

диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (11, 35 мг, 0,06802 ммоль) в ДХМ (1 мл) одной частью добавляли *m*-CPBA (50 мг, 0,2028 ммоль) при температуре окружающей среды. Через 16 часов добавляли дополнительную часть *m*-CPBA (50 мг, 0,2028 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 4 дней. Смесь концентрировали в вакууме, а оставшееся твердое вещество очищали посредством хроматографии на силикагеле (4 г, 0-100% ЭА в гептане) с получением (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифтор-фенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид (18, 33 мг, 90%). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=7,3, 3,2 Гц, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 6,83 (тд, J=73,1, 1,1 Гц, 1H), 5,00 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=10,5, 8,1 Гц, 1H), 2,72 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 0,75 (дк, J=4,7, 2,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 525,11346, получ. 526,6 (M+1)⁺; 524,7 (M-1)⁻.

[00657] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный примеру 5, используя 5, 7, 9, 26 и 27, соответственно, в качестве исходных материалов:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
19	(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z получ. 490,5 (M+1) ⁺ ; время удержания: 3,014 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,79 (с, 1H), 10,58 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,52 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,2, 3,3 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=9,7, 6,5 Гц, 2H), 5,08 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=10,2, 7,7 Гц, 1H), 3,94 (д, J=2,1 Гц, 3H), 2,76 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,60 (с, 3H), 0,72 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 3H) м. д.
54	<i>rel</i> -(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидро	ИЭР-МС m/z расщ. 475,11667, получ. 476,1 (M+1) ⁺ ; 474,0 (M-1) ⁻ ; время	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 11,10 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,29 (дд, J=7,2,

	фуран-2-карбонил]амино]- 1-оксидопиридин-1-ий-2- карбоксамид	удержания: 2,82 минуты	3,3 Гц, 1H), 8,25-8,14 (м, 2H), 6,99 (ддд, J=8,0, 5,6, 1,9 Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,77 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,99 (д, J=2,6 Гц, 3H), 3,88-3,76 (м, 1H), 2,61 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,34 (дд, J=13,1, 8,2 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H) м. д.
55	(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(2- этокси-3,4-дифторфенил)- 4,5-диметил-5- (трифторметил)тетрагидро фуран-2-карбонил]амино]- 1-оксидопиридин-1-ий-2- карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 503,14795, получ. 504,5 (M+1) ⁺ ; 502,5 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,17 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,82 (с, 1H), 10,59 (д, J=4,7 Гц, 1H), 8,53 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,32 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=7,2, 3,2 Гц, 1H), 7,22-7,09 (м, 2H), 5,09 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=10,5, 7,6 Гц, 1H), 4,25-4,11 (м, 2H), 2,75 (п, J=7,4 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,73 (д, J=7,1 Гц, 3H) м. д.
56	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[3,4- дифтор-2- (тридейтериометокси)фени л]-4,5-диметил-5- (трифторметил)тетрагидро фуран-2-карбонил]амино]- 1-оксидопиридин-1-ий-2- карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 492,15115, получ. 493,6 (M+1) ⁺ ; 491,6 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,02 минуты	

57	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-1-оксидопиридин-1-ий-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z рассч. 475,11667, получ. 476,6 (M+1) ⁺ ; 474,4 (M-1) ⁻ ; время удержания: 2,35 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,30 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=7,2, 3,2 Гц, 1H), 7,03 (ддд, J=8,4, 5,7, 2,1 Гц, 1H), 6,72 (ддд, J=10,1, 8,8, 7,4 Гц, 1H), 5,12 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=10,5, 7,8 Гц, 2H), 2,92 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,68 (с, 2H), 0,83 (дт, J=7,5, 2,3 Гц, 3H) м. д.; Амидные NH и NH ₂ ; спиртовую OH не наблюдали.
----	--	--	--

[00658] *Соединение 19 - твердая форма А*

[00659] Кристаллическую форму соединения **19**, называемую в данном документе формой А, получали из суспензии соединения **19** в этаноле, ацетонитриле и воде путем лиофилизации. Форму А также можно получать путем осаждения из раствора метанола посредством добавления антирастворителя гептана. Характеристики формы А получали с помощью ПРД, твердофазного ЯМР (¹³C и ¹⁹F) и рентгеновского анализа монокристаллов.

[00660] ПРД-профиль формы А изображен на Фиг. 15, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Угол (° 2θ ± 0,2)	Отн. интенсивность (%)
6,8	8,8
13,7	100
14,3	11,1
15,2	24,1
16,1	12,2
18,2	51,5
18,3	23,5
19,1	10,0
20,6	10,4

20,8	22,0
22,5	11,6
23,8	13,6
24,0	7,5
25,8	11,8
26,3	7,9
26,6	7,7

[00661] Твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр формы А изображен на Фиг. 16, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность (%)
171,4	39,1
164,2	29,2
151,8	6,3
149,5	8,2
148,4	44,8
146,6	4,3
144,0	5,4
141,6	86,1
138,7	35,3
126,2	62,8
123,8	59,1
118,0	100,0
112,2	49,2
86,4	19,1
78,8	67,1
63,3	65,2
47,6	71,9
43,8	50,2
23,0	56,9
11,6	58,6

[00662] Твердофазный ^{19}F ЯМР-спектр формы А изображен на Фиг. 17, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность
---------------------------------	---------------------------

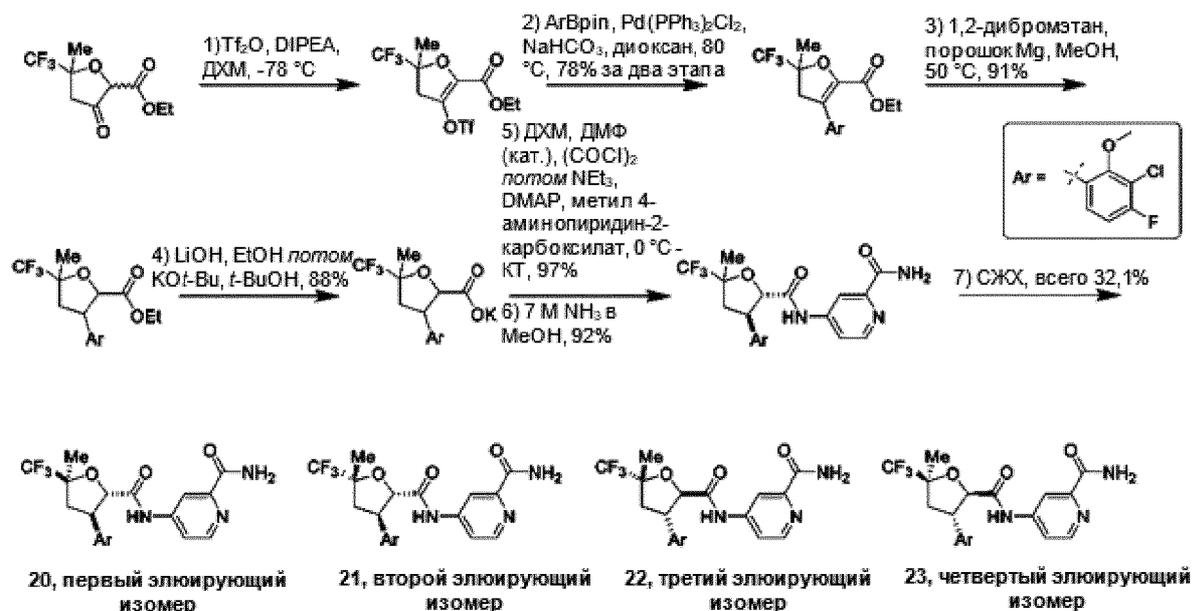
Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность
-74,6	2,4
-141,5	12,5
-154,6	8,4

[00663] Абсолютную стереохимию соединения **19** подтверждали с помощью рентгеновского кристаллографического анализа монокристаллов. Кристаллы, имеющие форму А, выращивали для рентгеновского анализа монокристаллов путем растворения ~ 1 мг материала соединения 19 в 150 мкл метанола и медленной диффузии антирастворителя гептана в течение нескольких дней. График теплового эллипсоида при вероятности 50% изображен на Фиг. 18, а параметры элементарной ячейки приведены в следующей таблице:

Кристаллическая сингония:	Моноклиная
Пространственная группа:	P2 ₁
a (Å)	11,2266(3)
b (Å)	7,3948(2)
c (Å)	13,1432(4)
α (°)	90
β (°)	100,3980(10)
γ (°)	90
V (Å ³)	1073,21(5)
Z/Z'	2/0,5
Температура	173(2) К

Пример 6

рел-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид **(20)**,
 (2S,3R,5R)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид **(21)**, *рел*-
 (2R,3S,5R)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид **(22)** и
 (2R,3S,5S)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид **(23)**



[00664] Этап 1:

[00665] Трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (1,53 г, 5,42 ммоль) по каплям добавляли в раствор этил 5-метил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1000 мг, 4,16 ммоль) и триэтиламина (1,26 г, 12,45 ммоль) в ДХМ (40 мл), перемешиваемый при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 2 ч реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 , слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил 2-метил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3Н-фуран-5-карбоксилата (2,7 г, выход 87%) с чистотой 50% (с содержанием 1 экв. NEt_3), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 372,01022, получ. 373,0 ($\text{M}+1$)⁺.

[00666] Этап 2:

[00667] Смесь этил 2-метил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3Н-фуран-5-карбоксилата (2 г, чистота 50% с 1 экв. NEt_3 , 2,686 ммоль), 2-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (925,8 мг, 3,231 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (97,63 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (25 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (в избытке) дегазировали, повторно наполняли N_2 (три раза перед добавлением катализатора, затем три раза после добавления катализатора) и нагревали при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры внешней среды и фильтровали через картридж с целитом, элюируя EtOAc , затем фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (40 г SiO_2 0-20% EtOAc в гептане) дала этил 4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилат (800 мг, 78%) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,12 (дд, $J=8,7, 6,1$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,19 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,52 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,96 (дт, $J=17,6, 0,9$ Гц, 1H), 1,69 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 1,17 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) м.

д. ИЭР-МС m/z расщ. 382,0595, получ. 383,3 (M+1)⁺.

[00668] **Этап 3:**

[00669] В толстостенную пробирку загружали порошок магния (770 мг, 31,68 ммоль) и продували азотом. В реакционный сосуд добавляли MeOH (12 мл), потом раствор этил 4-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилата (600 мг, 1,57 ммоль) а MeOH (12 мл), а полученный раствор дегазировали азотом. Добавляли несколько капель 1,2-дибромэтана (12 мкл, 0,14 ммоль) и интенсивно перемешивали реакционную смесь при 50 °С. Через 5 часов реакционную смесь охлаждали и гасили, медленно вливая в охлажденный 1 М раствор HCl. Смесь перемешивали в течение 30 мин до прозрачности. В раствор добавляли ТБМЭ, перемешивая, слои разделяли, а водный слой экстрагировали ТБМЭ (х 3). Объединенные органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил 3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (550 мг, 91%), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 384,07516, получ. 385,2 (M+1)⁺.

[00670] **Этап 4:**

[00671] Этил 3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (550 мг, 1,43 ммоль) растворяли в этаноле (25 мл) и добавляли LiOH (5 мл 2 М, 10,00 ммоль). Полученную белую суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи перед тем, как концентрировали в вакууме, а затем разделяли между EtOAc и 1 М водной HCl. Слои разделяли, а органический слой пропускали через картридж фазового сепаратора). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением желтого масла, которое растворяли в *трет*-бутаноле (20 мл). Добавляли *трет*-бутоксид калия (800 мг, 7,129 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением 3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата калия (500 мг, 88%). ИЭР-МС m/z расщ. 356,04385, получ. 355,2 (M-1)⁻.

[00672] **Этап 5:**

[00673] В раствор 3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата калия (500 мг, 1,40 ммоль) в ДХМ (20 мл), перемешиваемый при температуре окружающей среды, добавляли ДМФ (25 мкл, 0,32 ммоль) и оксалилхлорид (415 мкл, 4,76 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем разводили остаток в ДХМ (10 мл) и по каплям добавляли в течение 5 мин в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (334 мг, 2,20 ммоль), ДМАП (16,55 мг, 0,14 ммоль) и Et₃N (1,2 мл, 8,61 ммоль) в ДХМ (10 мл), перемешиваемый при 0 °С. Через 10 мин реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды, а через 40 мин реакционную смесь разводили ДХМ (50 мл) и промывали 2 М раствором HCl (50 мл). Органический слой пропускали через картридж

фазового сепаратора, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением метил 4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (670 мг, 97%), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 490,09186, получ. 491,1 ($M+1$)⁺.

[00674] **Этап 6:**

[00675] Метил 4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (470 мг, 0,96 ммоль) растворяли в метанольном аммиаке (10,00 мл 2 М, 20,00 ммоль) и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением 4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (420 мг, 92%), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 475,0922, получ. 476,4 ($M+1$)⁺.

[00676] **Этап 7:**

[00677] (4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (420 мг, 0,8827 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ-колонки [(R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies, MeOH, 20 mM NH₃], потом проводили дополнительную очистку одной или более фракций посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak IC, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, от Daicel или колонку Chiralpak ID, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, от Daicel, получая:

[00678] **Первый элюирующийся изомер:** *rel*-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**20**, 30 мг, 7,1%) (дополнительно очищенный посредством хиральной СЖХ с использованием колонки Chiralpak IC). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,92 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,6, 2,1 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,03 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,87-5,82 (м, 1H), 4,77 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,98 (тд, J=11,2, 8,3 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,51 (дд, J=13,2, 11,7 Гц, 1H), 2,42 (дд, J=13,2, 8,3 Гц, 1H), 1,69 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 475,0922, получ. 476,4 ($M+1$)⁺; 474,4 ($M-1$)⁻.

[00679] **Второй элюирующийся изомер:** (2S,3R,5R)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**21**, 29 мг, 6,7%) (дополнительно очищенный посредством хиральной СЖХ с использованием колонки Chiralpak ID). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,56 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,01 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,86 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,80 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,52-3,48 (м, 1H), 2,86 (дд, J=13,9, 8,4 Гц, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,64 (с, 2H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 475,0922, получ. 476,4 ($M+1$)⁺; 474,4 ($M-1$)⁻.

[00680] **Третий элюирующийся изомер:** *rel*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-

метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**22**, 42 мг, 9,5%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,87 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 6,89 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,79 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,63 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,85 (тд, J=11,2, 8,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,37 (дд, J=13,2, 11,7 Гц, 1H), 2,28 (дд, J=13,1, 8,4 Гц, 1H), 1,55 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 475,0922, получ. 476,4 (M+1)⁺; 474,4 (M-1)⁻.

[00681] **Четвертый элюирующийся изомер:** (2R,3S,5S)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**23**, 40 мг, 8,8%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,43 (с, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 6,87 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,76-5,71 (м, 1H), 4,67 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,97-3,87 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,73 (дд, J=13,9, 8,4 Гц, 1H), 1,98 (дд, J=13,9, 11,6 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 475,0922, получ. 476,4 (M+1)⁺; 474,4 (M-1)⁻.

[00682] *Соединение 22 - твердая форма А*

[00683] Кристаллическую форму соединения **22**, называемую в данном документе формой А, получали путем медленного выпаривания 1:1 раствора 2-метилтетрагидрофурана/гептана. Характеристики формы А получали с помощью ПРД и твердофазного ЯМР (^{13}C и ^{19}F) анализа.

[00684] ПРД-профиль формы А изображен на Фиг. 19, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Угол ($^{\circ} 2\theta \pm 0,2$)	Отн. интенсивность (%)
7,7	48,9
9,2	95,9
10,4	100
12,9	44,8
13,8	9,9
14,7	13,4
15,7	46,2
16,1	27,4
18,4	46,0
19,8	26,5
21,7	23,6
22,3	13,6
24,0	23,8

[00685] Твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр формы А изображен на Фиг. 20, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность (%)
172,6	41,8
167,7	56,7
158,7	14,5
156,8	34,9
151,8	43,8
148,7	65,9
128,6	44,0
126,0	62,1
115,9	77,5
113,1	54,9
112,3	58,0
88,0	60,7
85,5	64,1
62,0	40,7
60,5	52,3
55,6	21,3
43,5	100,0
37,7	22,1
29,6	11,0
21,1	57,3
20,3	62,9

[00686] Твердофазный ^{19}F ЯМР-спектр формы А изображен на Фиг. 21, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность
-82,2	11,7
-83,1	12,5
-111,7	1,8
-114,4	3,0

[00687] *Соединение 23 - твердая форма А*

[00688] Кристаллическую форму соединения **23**, называемую в данном документе формой А, получали путем медленного выпаривания 1:1 раствора 2-метилтетрагидрофурана/гептана. Характеристики формы А получали с помощью ПРД, твердофазного ЯМР (^{13}C и ^{19}F) и рентгеновского анализа монокристаллов.

[00689] ПРД-профиль формы А изображен на Фиг. 22, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Угол ($^{\circ} 2\theta \pm 0,2$)	Отн. интенсивность (%)
11,3	5,8
12,2	16,8
13,2	6,9
14,2	22,2
15,2	13,1
15,8	25,5
16,6	10,2
17,2	100
19,3	71,7
21,1	14,4
22,3	37,3
22,8	24,9
23,7	7,0
24,6	8,7
25,0	16,7
25,1	19,7
25,9	10,9
27,1	5,3
27,9	13,2
30,6	31,6
34,4	6,7
39,4	11,5

[00690] Твердофазный ^{13}C ЯМР-спектр формы А изображен на Фиг. 23, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность (%)
171,1	60,6
166,7	59,9
156,8	19,4
155,5	27,1
151,9	64,5

Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность (%)
149,3	83,3
147,3	56,5
131,5	42,1
123,3	56,1
119,0	49,1
114,2	76,6
112,8	54,0
86,0	98,6
85,0	39,0
61,7	36,4
61,0	54,8
44,4	53,9
41,6	88,6
20,0	100,0

[00691] Твердофазный ^{19}F ЯМР-спектр формы А изображен на Фиг. 24, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Химический сдвиг [м. д.]	Отн. интенсивность
-78,2	12,5
-113,5	3,7
-115,1	4,7

[00692] Кристаллы, имеющие форму А, выращивали для рентгеновского анализа монокристаллов путем растворения ~ 1 мг материала соединения 23 в 150 мкл метанола и диффузии пара гептана в течение нескольких дней. График теплового эллипсоида при вероятности 50% изображен на Фиг. 25, а параметры элементарной ячейки приведены в следующей таблице:

Кристаллическая сингония:	Моноклинная
Пространственная группа:	$P2_1$
a (Å)	7,8661(3)
b (Å)	7,9167(3)
c (Å)	16,8777(7)
α (°)	90
β (°)	98,487(2)
γ (°)	90

V (Å ³)	1039,52(7)
Z	2
Температура	173(2) К

[00693] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 6, за исключением того, что на этапе 7 использовали метиламин вместо аммиака. Очистку на этапе 4 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

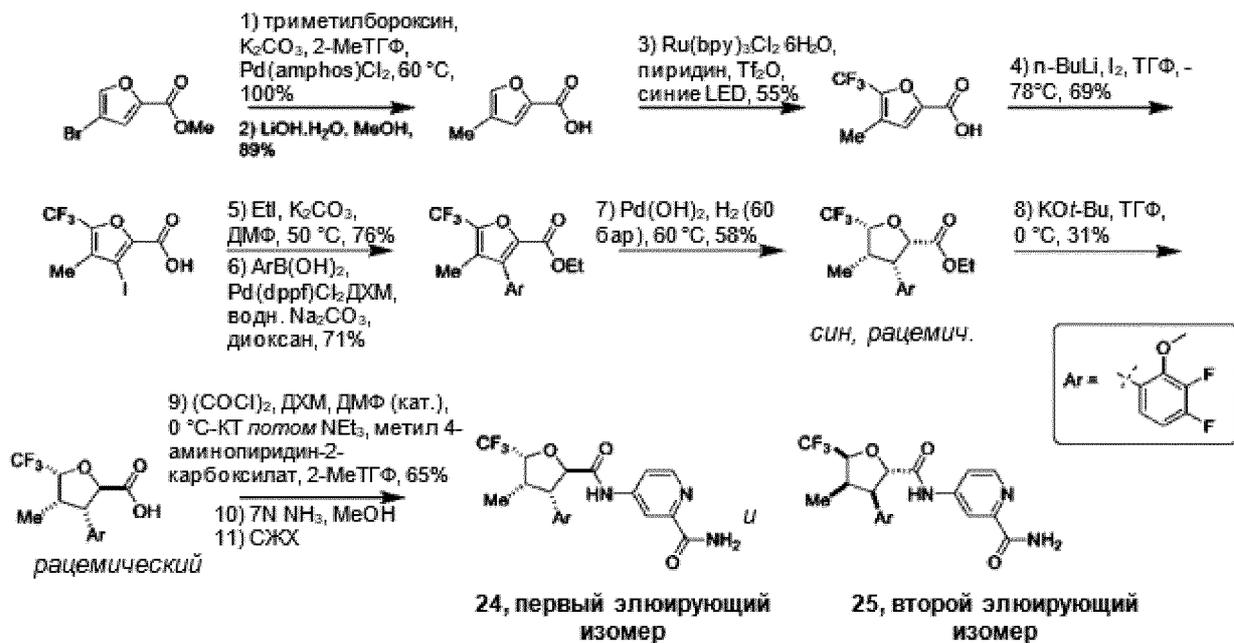
№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
58	<i>rel</i> -(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, <i>t</i> _r =3,41 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 489,10785, получ. 490,4 (M+1) ⁺ ; 488,4 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,21 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,62 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,07-6,95 (м, 1H), 4,75 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,99-3,85 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,06 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,51 (дд, J=13,2, 11,7 Гц, 1H), 2,42 (дд, J=13,2, 8,3 Гц, 1H), 1,68 (с, 3H) м. д.
59	<i>rel</i> -(2R,3S,5S)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 489,10785, получ. 490,4 (M+1) ⁺ ; 488,4 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,17 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,48 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,08-8,00 (м, 2H), 7,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=8,8, 8,1 Гц, 1H), 4,71 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,01-

	Whelk01, rt=3,81 мин)		3,91 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,97 (д, J=5,1 Гц, 3H), 2,77 (дд, J=13,9, 8,4 Гц, 1H), 2,03 (дд, J=13,8, 11,7 Гц, 1H), 1,56 (с, 2H) м. д.
60	<i>рел</i> -(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (третий элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, rt=4,32 мин)	ИЭР-МС m/z расщ. 489,10785, получ. 490,4 (M+1) ⁺ ; 488,4 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,22 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,54 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 6,93 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,66 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,85 (тд, J=11,3, 8,4 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 2,97 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,41 (дд, J=13,2, 11,7 Гц, 1H), 2,32 (дд, J=13,2, 8,4 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H) м. д.
61	<i>рел</i> -(2S,3R,5R)-4-[[3-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-N-метилпиридин-2-карбоксамид (четвертый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, rt=4,93 мин)	ИЭР-МС m/z расщ. 489,10785, получ. 490,4 (M+1) ⁺ ; 488,4 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,16 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=8,7, 8,1 Гц, 1H), 4,80 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,11-4,01 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,06 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,91-

			2,82 (м, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,64 (д, J=1,1 Гц, 3H) м. д.
--	--	--	---

Пример 7

рел-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**24**) и *рел*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**25**)

**[00694] Этап 1:**

[00695] Раствор 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (25 г 50% масс./масс., 99,57 ммоль) и карбоната калия (21,5 г, 155,6 ммоль) в воде (40 мл) добавляли в раствор метил 4-бромфуран-2-карбоксилата (10 г, 48,78 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (200 мл) и дегазировали реакционную смесь в течение 10 мин. Добавляли $Pd(amphos)Cl_2$ (1,5 г, 2,12 ммоль) и дополнительно дегазировали реакционную смесь в течение 5 мин перед нагреванием реакции при 60 °С в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через небольшой слой целита и промывали МТБЭ (200 мл). Слои разделяли, а водный слой экстрагировали МТБЭ (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и аккуратно концентрировали в вакууме (приблизительно 90 мбар, без нагревания) с получением метил 4-метилфуран-2-карбоксилата (6,836 г, 100%), который использовали без какой-либо дополнительной очистки.

[00696] Этап 2:

[00697] В раствор метил 4-метилфуран-2-карбоксилата (10 г, 48,78 ммоль) в ТГФ (40 мл), воде (40 мл) и MeOH (10 мл), перемешиваемый при температуре окружающей

среды, добавляли LiOH·H₂O (12,3 г, 293,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов перед добавлением МТБЭ (100 мл) и воды (100 мл). Водный слой выделяли и обрабатывали 6 н. раствором HCl для доведения pH до около 3-4, затем экстрагировали МТБЭ (2×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением 4-метилфуран-2-карбоновой кислоты (5,5 г, 89%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,92 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 2,00 (с, 3H) м. д.

[00698] Этап 3:

[00699] В раствор 4-метилфуран-2-карбоновой кислоты (150 мг, 1,19 ммоль) в ДХЭ (25 мл) добавляли трис(2, 2'-бипиридил)дихлоррутения (II) гексагидрат (17 мг, 0,023 ммоль) и пиридин (288 мкл, 3,56 ммоль), затем по каплям в течение 5 мин - трифлатный ангидрид (599 мкл, 3,56 ммоль). Смесь облучали синими светодиодами в течение 2 часов при температуре окружающей среды, перемешивая при 800 об/мин, используя фотохимический реактор PennPhD Photoreactor m2 (используя свет от синего диода с 450 нм) и устройство EvoluChem™ PhotoRedOx Box device (используя свет от синего диода с 455 нм), используемые параллельно. Этот процесс повторяли для 5 партий и объединяли неочищенный материал для очистки. Объединенные реакционные смеси промывали 1 М NaCO₃ (2×80 мл) и сливали органический слой. Объединенные органические слои подкисляли до pH 2 с помощью 1 М HCl и экстрагировали МТБЭ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток перерастворяли в небольшом количестве диэтилового эфира, медленно растирали путем добавления петролейного эфира и оставляли перемешиваться. Жидкость сливали с получением 4-метил-5-(трифторметил)фуран-2-карбоновой кислоты (700 мг с чистотой 90%, 55%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,75 (шир. с, 1H), 7,29 (д, J=1,2 Гц, 1H), 2,19 (к, J=2,0 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 194,01907, получ. 193,3 (M-1)⁻.

[00700] Этап 4:

[00701] В раствор 4-метил-5-(трифторметил)фуран-2-карбоновой кислоты (2,8 г, 14,03 ммоль) в ТГФ (40 мл), перемешиваемый при -78 °С, добавляли n-BuLi (14 мл 2,5 М в гексанах, 35,00 ммоль). Раствор перемешивали при -78 °С в течение 20 мин перед добавлением раствора йода (3,9 г, 15,37 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды, затем разделяли между МТБЭ (80 мл) и водой (100 мл). Органический слой сливали, а водный слой подкисляли до pH 2 с помощью 1 М HCl и экстрагировали МТБЭ (2×40 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-100% МТБЭ в петролейном эфире) дала 3-йод-4-метил-5-(трифторметил)фуран-2-карбоновую кислоту (3,1 г, 69%) в виде масла. ИЭР-МС m/z рассч. 319,9157, получ. 319,3 (M-1)⁻.

[00702] Этап 5:

[00703] В раствор 3-йод-4-метил-5-(трифторметил)фуран-2-карбоновой кислоты

(300 мг с чистотой 71%, 0,6656 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли карбонат калия (276 мг, 2,00 ммоль) и йодэтан (160 мкл, 2,00 ммоль). Смесь нагревали при 50 °С в течение 2 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между МТБЭ (40 мл) и водой (80 мл). Слои разделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (30 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) дала этил 3-йод-4-метил-5-(трифторметил)фуран-2-карбоксилат (220 мг с чистотой 80%, 76%) в виде масла. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 4,42 (дк, J=20,1, 7,1 Гц, 2H), 2,24-2,11 (м, 3H), 1,42 (дт, J=20,2, 7,1 Гц, 3H) м. д.

[00704] **Этап 6:**

[00705] В раствор этил 3-йод-4-метил-5-(трифторметил)фуран-2-карбоксилата (500 мг с чистотой 71%, 1,01 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (476 мг, 2,533 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (83 мг, 0,10 ммоль) и водный раствор карбоната натрия (2 мл 2 М, 4,00 ммоль). Смесь нагревали при 80 °С в течение 1 часа перед охлаждением до температуры окружающей среды и разделяли между МТБЭ (30 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (10 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (1×20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) дала этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)фуран-2-карбоксилат (330 мг с чистотой 80%, 71%) в виде масла. ИЭР-МС m/z рассч. 364,0734, получ. 365,4 (M+1)⁺.

[00706] **Этап 7:**

[00707] Раствор этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)фуран-2-карбоксилата (410 мг с чистотой 70%, 0,7879 ммоль) в этаноле (2 мл) пропускали через 70 мм гидроксида палладия (90,52 мг, 0,64 ммоль) CatCart® на H-Cube® при 60 °С и давлении водорода 60 бар. Смесь рециркулировали в течение 30 часов перед тем, как концентрировали в вакууме с получением этил *rac*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (300 мг с чистотой 75%, 58%), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z рассч. 368,1047, получ. 369,3 (M+1)⁺.

[00708] **Этап 8:**

[00709] В раствор этил *rac*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (900 мг с чистотой 80%, 2,44 ммоль) в ТГФ (5 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли KOt-Bu (822 мг, 7,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин перед разведением МТБЭ (5 мл) и гасили добавлением 1 М HCl. Слои разделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (5 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-

2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (500 мг с чистотой 52%, 31%) в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 340,0734, получ. 339,4 (M-1)⁻.

[00710] **Этап 9:**

[00711] В ледяной раствор *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (380 мг с чистотой 52%, 0,58 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл) по каплям добавляли раствор ДМФ (5 мг, 0,068 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране и оксалилхлорид (116 мкл, 1,330 ммоль). Смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток перерастворяли в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл) и метил 4-аминопиридин-2-карбоксилате (114 мг, 0,75 ммоль) и добавляли NEt₃ (162 мкл, 1,16 ммоль). Смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 1 часа перед тем, как погасить добавлением воды (10 мл). Слои разделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (210 мг с чистотой 86%, 65%). ИЭР-МС m/z расщ. 474,1214, получ. 475,5 (M+1)⁺.

[00712] **Этапы 10 и 11:**

[00713] В раствор метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (200 мг с чистотой 86%, 0,42 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли метанольный аммиак (322 мкл 7 M, 2,25 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов перед тем, как концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид. Остаток очищали посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments, получая:

[00714] **Первый элюирующийся изомер:** *rel*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**24**, 60 мг). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,75 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,10 (ддд, J=7,9, 5,4, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (тд, J=9,2, 7,5 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,07 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,78-4,65 (м, 1H), 4,08-3,94 (м, 4H), 3,09-2,94 (м, 1H), 0,83 (дт, J=7,3, 2,0 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 459,12173, получ. 460,2 (M+1)⁺.

[00715] **Второй элюирующийся изомер:** *rel*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**25**, 68 мг). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,75 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,10 (ддд, J=7,9, 5,4, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (тд, J=9,2, 7,5 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,07 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,78-4,65 (м, 1H),

4,08-3,94 (м, 4H), 3,09-2,94 (м, 1H), 0,83 (дт, J=7,3, 2,0 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 459,12173, получ. 460,2 (M+1)⁺.

[00716] *Соединение 25 - твердая форма А*

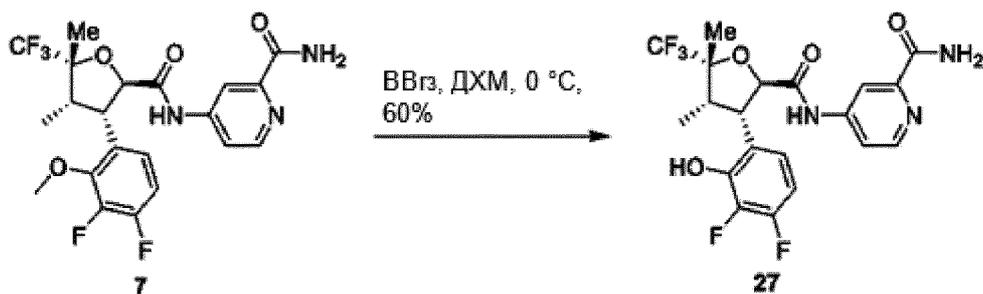
[00717] Соединение **25** растворяли в 1:1 смеси 2-метилтетрагидрофурана и гептана и подвергали смесь медленному выпариванию растворителя, получая кристаллическую форму соединения **25**, которая называется в данном документе формой А. Характеристики формы А получали с помощью ПРД и твердофазного ЯМР (¹³C и ¹⁹F) анализа.

[00718] ПРД-профиль формы А изображен на Фиг. 26, а соответствующие данные приведены в следующей таблице:

Угол (° 2θ ± 0,2)	Отн. интенсивность (%)
3,2	5,43
6,8	29,74
7,9	100
11,0	13,22
11,8	4,16
13,7	26,93
13,8	36,08
15,1	18
15,9	17,42
16,3	16,21
17,5	3,92
18,6	3,77
19,0	8,7
19,5	6,95
21,6	7,98
21,9	6,78
23,2	11,32
27,0	5,04
27,4	24,34
29,4	4,93
30,3	3,29

Пример 8

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**27**)



[00719] В раствор (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**7**, 280 мг, 0,59 ммоль) в ДХМ (6 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли трибромид бора (830,0 мкл 1 М, 0,83 ммоль). Смесь медленно нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 24 часов. Затем смесь охлаждали до 0 °С и добавляли дополнительное количество трибромид бора (400 мкл 1 М, 0,40 ммоль). Дополнительную часть трибромид бора (400 мкл 1 М, 0,40 ммоль) добавляли при 0 °С, после чего смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали при ней в течение 16 часов. После этого добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и перемешивали смесь в течение 30 мин. Водный слой выделяли и экстрагировали ДХМ, а объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-70% EtOAc в гептане) дала (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (162 мг, 60%) (**27**). ИЭР-МС *m/z* расщ. 459,12, получ. 460,7 (M+1)⁺; 458,8 (M-1)⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,86-7,82 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,89-6,83 (м, 1H), 5,15-5,08 (м, 1H), 4,29-4,22 (м, 1H), 2,86-2,80 (м, 1H), 1,61 (с, 3H), 0,72 (д, J=7,2 Гц, 3H) м. д.

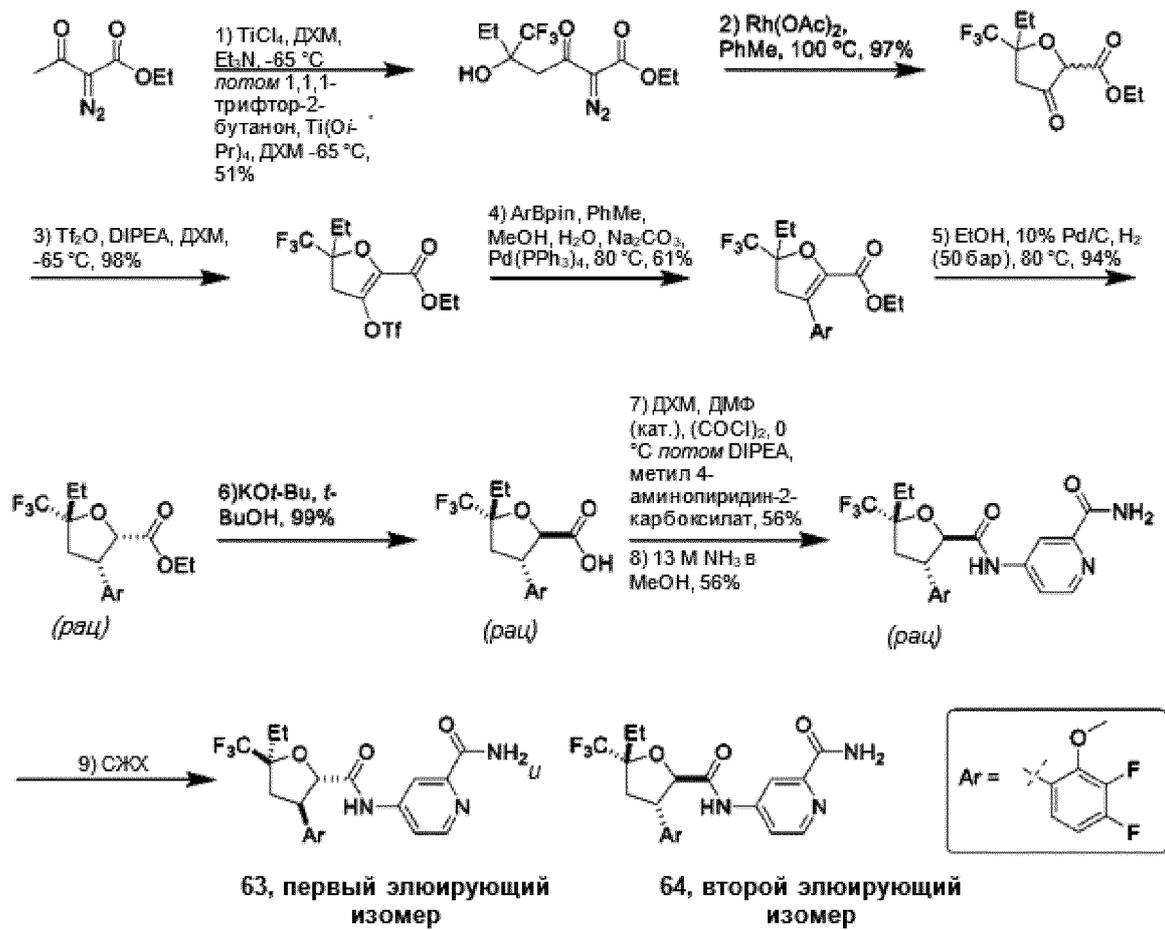
[00720] Следующее соединение получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 8, за исключением использования (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида в качестве исходного материала вместо (2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
62	(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 489,10785, получ. 490,4 (M+1) ⁺ ; 488,4 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,21	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 10,80 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,9 Гц,

	карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	минуты	1H), 7,84 (дд, J=2,2, 5,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,20 (т, J=8,5 Гц, 1H), 6,62 (м, 2H), 5,10 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=7,5, 10,5 Гц, 1H), 2,83 (п, J=7,4 Гц, 1H), 1,59 (шир. с, 3H), 0,70 (дд, J=2,8, 7,6 Гц, 3H) м. д. Гидроксильный (ОН) протон не наблюдали.
--	--------------------------------------	--------	--

Пример 9

рел-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**63**) и *рел*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**64**)



[00721] Этап 1:

[00722] В раствор этил 2-диазо-3-оксобутаноата (12 г, 76,9 ммоль) в ДХМ (420 мл), перемешиваемый при -65°C , добавляли триэтиламин (8,71 г, 12 мл, 86,1 ммоль) и тетрагидрид титана (85 мл 1 М, 85,0 ммоль). Полученный темно-красный раствор перемешивали при -65°C в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор 1,1,1-трифтор-2-бутаноата (9,75 г, 10,5 мл, 77,4 ммоль) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (23,1 г, 24 мл, 81,3 ммоль) в ДХМ (100 мл) и перемешивали полученную смесь при -65°C в течение 2 часов, затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (силикагелевая С18, ацетонитрил/вода 0-70%) дала этил 2-диазо-5-гидрокси-3-оксо-5-(трифторметил)гепаноат (11,21 г, 51%) в виде желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 5,99 (с, 1H), 4,25 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,28 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 3,16 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 1,84 (дп, $J=25,7$, 7,1 Гц, 2H), 1,26 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,93 (тд, $J=7,5$, 1,2 Гц, 3H) м. д.; ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -78,78 м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 282,0827, получ. 282,95 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00723] Этап 2:

[00724] В перемешиваемую суспензию ацетата родия (II) (89 мг, 0,2014 ммоль) в

толуоле (90 мл) при 100 °С добавляли раствор этил 2-диазо-5-гидрокси-3-оксо-5-(трифторметил)гептаноата (5,8 г, 20,1 ммоль) в толуоле (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 часа перед охлаждением до температуры окружающей среды и фильтровали через слой целита, промывая ДХМ (6×50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме с получением этил 5-этил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (5,22 г, 97%, смесь четырех изомеров) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,99 (д, J=62,3 Гц, 1H), 4,18 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,18-2,98 (м, 1H), 2,90 (дд, J=19,2, 14,4 Гц, 1H), 2,03-1,79 (м, 2H), 1,21 (к, J=7,2 Гц, 3H), 1,05 (тд, J=7,4, 0,9 Гц, 3H), 0,97 (тд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -78,68, -79,35 м. д.

[00725] **Этап 3:**

[00726] В раствор этил 5-этил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (4,25 г, 14,7 ммоль) в ДХМ (120 мл), перемешиваемый при -65 °С, добавляли ДИПЭА (5,79 г, 7,8 мл, 44,8 ммоль) и трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (5,37 г, 3,2 мл, 19,0 ммоль). Полученный оранжевый раствор перемешивали при -65 °С в течение 3 часов перед гашением водным раствором NaHCO₃ (80 мл) и экстрагировали ДХМ (4×60 мл). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (500 мл) и промывали 1 М HCl (5×100 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением этил 2-этил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (5,84 г, 98%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,39 (к, J=7,2 Гц, 2H), 3,29 (д, J=17,5 Гц, 1H), 3,09 (д, J=17,5 Гц, 1H), 2,19-2,01 (м, 1H), 1,81 (дд, J=14,6, 7,4 Гц, 1H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,16-1,03 (м, 3H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -73,84, -82,96 м. д.

[00727] **Этап 4:**

[00728] Этил 2-этил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилат (5,8 г, 14,3 ммоль), 2-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (5,78 г, 21,4 ммоль), карбонат натрия (3,78 г, 35,7 ммоль), толуол (45 мл), MeOH (4,5 мл) и воду (4,5 мл) помещали в 120 мл стеклянный толстостенный реактор. Смесь дегазировали и три раза продували аргоном. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,24 г, 1,07 ммоль), реактор герметично закрывали и перемешивали смесь при 80 °С в течение ночи перед охлаждением до температуры окружающей среды, разводили EtOAc (50 мл) и фильтровали через слой целита, промывая EtOAc (6×50 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-5% EtOAc в гексане) дала этил 4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2-этил-2-(трифторметил)-3H-фуран-5-карбоксилат (2,7 г, 45%) в виде желтого масла. Повторная очистка смешанных фракций посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-10% EtOAc в гексане) дала этил 4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2-этил-2-(трифторметил)-3H-фуран-5-карбоксилат (0,9 г, 16%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,97-6,82 (м, 2H), 4,18 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,92 (д, J=2,0 Гц, 3H), 3,32 (д, J=17,7 Гц, 1H), 3,09 (дд, J=17,7, 1,0 Гц,

1H), 2,13 (дк, J=14,9, 7,5 Гц, 1H), 1,82 (дк, J=14,7, 7,4 Гц, 1H), 1,15 (дт, J=12,4, 7,4 Гц, 6H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -82,50, -135,66 (ддд, J=20,2, 9,4, 6,3 Гц), -154,83 -154,95 (м) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 380,1047, получ. 381,0 (M+1)⁺.

[00729] **Этап 5:**

[00730] Раствор этил 4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2-этил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилата (240 мг, 0,60 ммоль) в этаноле (15 мл) гидрогенизировали в аппарате H-cube, используя картридж с катализатором Pd/C при 80 °С и 50 бар, со скоростью потока 0,5 мл/мин. Смесь концентрировали в вакууме с получением этил *рац*-(2S,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (185 мг, 77%, смесь четырех изомеров) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,06-6,71 (м, 2H), 4,95 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,29-4,15 (м, 1H), 4,09 (д, J=2,9 Гц, 3H), 3,82 (дддд, J=17,9, 10,8, 7,1, 3,7 Гц, 2H), 2,77 (т, J=12,5 Гц, 1H), 2,15 (дд, J=12,4, 7,3 Гц, 1H), 1,93 (дк, J=13,8, 7,3 Гц, 2H), 1,11 (тд, J=7,6, 1,3 Гц, 3H), 0,97 (т, J=7,2 Гц, 3H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -76,93, -79,92, -136,98 (ддд, J=19,4, 9,6, 5,4 Гц), -153,95 (д, J=12,5 Гц), -154,80 (ддт, J=19,5, 6,2, 2,9 Гц) м. д.

[00731] **Этап 6:**

[00732] В раствор этил *рац*-(2S,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (100 мг, 0,25 ммоль) в *трет*-бутаноле (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли 2-метилпропан-2-олат калия (84 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа перед гашением насыщенным водным раствором NH₄Cl (1 мл) и экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (93 мг, 99%, смесь четырех изомеров) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,02-6,83 (м, 2H), 4,68 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,98 (д, J=2,6 Гц, 3H), 3,76 (к, J=10,6 Гц, 1H), 2,55-2,33 (м, 2H), 1,95 (дт, J=14,7, 7,3 Гц, 1H), 1,79 (дк, J=14,6, 7,4 Гц, 1H), 1,12 (т, J=7,4 Гц, 3H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -77,01, -79,71, -79,93, -137,04 (ддд, J=19,3, 9,5, 5,6 Гц), -153,72 (д, J=20,7 Гц), -153,92 (ддд, J=19,5, 5,0, 2,6 Гц), -154,79 (д, J=19,5 Гц) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 354,089, получ. 353,4 (M-1)⁻.

[00733] **Этап 7:**

[00734] В раствор *рац*-(2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (290 мг, 0,8186 ммоль) в ДХМ (6 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли каталитическое количество ДМФ (15,1 мг, 16 мкл, 0,21 ммоль) и оксалилхлорида (291 мг, 194 мкл, 2,29 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме и подвергали азеотропной перегонке с ДХМ (3×5 мл). Остаток растворяли в ДХМ (6 мл), а полученный раствор добавляли в ледяной раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (137 мг, 0,9004 ммоль) и ДИПЭА (445,20 мг, 0,6 мл, 3,4447 ммоль) в ДХМ (6 мл). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа и затем 60 часов при температуре окружающей

среды. Смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-60% EtOAc в гексане) дала метил *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (223 мг, 56%, смесь четырех изомеров) в виде белой пены. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,65 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,10-8,06 (м, 1H), 7,96 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,08-6,86 (м, 2H), 4,82 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 4,00 (д, J=2,6 Гц, 3H), 3,75 (тд, J=11,1, 9,0 Гц, 1H), 2,63-2,38 (м, 2H), 2,18-1,84 (м, 2H), 1,24-1,12 (м, 3H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -76,90, -79,76, -136,20 (ддд, J=19,2, 9,1, 5,7 Гц), -136,61 (ддд, J=19,3, 9,4, 5,6 Гц), -153,43 - -153,56 (м), -153,95 - -154,06 (м) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 488,1371, получ. 489,2 (M+1)⁺; 487,1 (M-1)⁻.

[00735] **Этап 8:**

[00736] Метил *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (200 мг, 0,41 ммоль) растворяли в метанольном аммиаке (2,2 мл 13 М, 28,6 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали в вакууме, а остаток подвергали азеотропной перегонке с MeOH (3×5 мл) с получением *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (108 мг, 56%, смесь четырех изомеров) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,92 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,09-6,85 (м, 2H), 5,60 (с, 1H), 4,80 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,00 (д, J=2,6 Гц, 3H), 3,74 (к, J=10,8 Гц, 1H), 2,63-2,37 (м, 2H), 1,99 (ддт, J=37,8, 14,5, 7,3 Гц, 2H), 1,18 (т, J=7,5 Гц, 3H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -76,93, -79,78, -136,32 (ддд, J=19,5, 9,5, 5,8 Гц), -136,69 (ддд, J=19,3, 9,4, 5,6 Гц), -153,54 (дд, J=19,1, 6,3 Гц), -154,05 (д, J=19,6 Гц) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 473,1374, получ. 474,15 (M+1)⁺; 472,15 (M-1)⁻.

[00737] **Этап 9:**

[00738] *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (108 мг, 0,23 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Lux Cellulose-2, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Phenomenex, Inc. с получением двух одиночных изомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

[00739] **Первый элюирующийся изомер (rt=3,22 мин):** *рел*-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**63**, 29 мг, 27%); ИЭР-МС m/z рассч. 473,1374, получ. 474,4 (M+1)⁺ и 472,4 (M-1)⁻.

[00740] **Второй элюирующийся изомер (rt=4,63 мин):** *рел*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-этил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**64**, 35 мг, 32%); ИЭР-МС m/z рассч. 473,1374,

получ. 474,4 (M+1)⁺ и 472,4 (M-1)⁻.

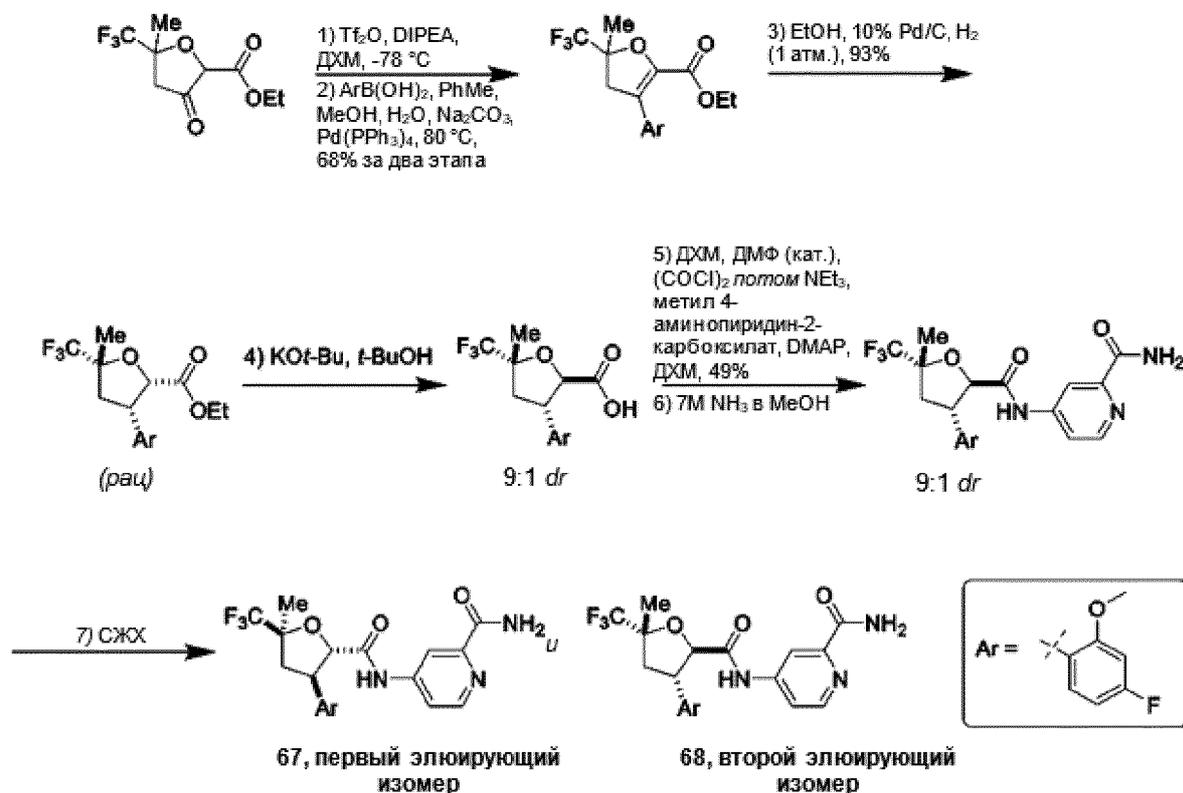
[00741] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 9, за исключением использования триметилацетальдегида в качестве исходного материала вместо 1,1,1-трифтор-2-бутанона на этапе 1. Очистку на этапе 9 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
65	<i>rel</i> -(2S,3R,5S)-4-[[5- <i>трет</i> -бутил-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, <i>rt</i> =1,18 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 433,1813, получ. 434,2 (M+1) ⁺ ; 432,3 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,23 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,62 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 7,07-6,95 (м, 1H), 4,75 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,99-3,85 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,06 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,51 (дд, J=13,2, 11,7 Гц, 1H), 2,42 (дд, J=13,2, 8,3 Гц, 1H), 1,68 (с, 3H) м. д.
66	<i>rel</i> -(2R,3S,5R)-4-[[5- <i>трет</i> -бутил-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, <i>rt</i> =1,68 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 433,1813, получ. 434,2 (M+1) ⁺ ; 432,3 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,23 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,48 (с, 1H), 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,08-8,00 (м, 2H), 7,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=8,8, 8,1 Гц, 1H), 4,71 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,01-3,91 (м, 1H), 3,84 (с,

			3H), 2,97 (д, J=5,1 Гц, 3H), 2,77 (дд, J=13,9, 8,4 Гц, 1H), 2,03 (дд, J=13,8, 11,7 Гц, 1H), 1,56 (с, 2H) м. д.
--	--	--	--

Пример 10

рел-(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**67**) и *рел*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**68**)



[00742] Этап 1:

[00743] Трифлатный ангидрид (1,5 мл, 8,92 ммоль) по каплям добавляли в раствор этил 5-метил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,66 г, 6,91 ммоль) и ДИПЭА (3,6 мл, 20,67 ммоль) в ДХМ (50 мл), перемешиваемый при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Через 3 часа добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил 2-метил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (2,573 г), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

[00744] Этап 2:

[00745] Раствор этил 2-метил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-

3Н-фуран-5-карбоксилата (2,573 г, 6,91 ммоль), (4-фтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (1,84 г, 10,83 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (600 мг, 0,52 ммоль) и Na₂CO₃ (1,8 г, 16,98 ммоль) в PhMe (30 мл), MeOH (3 мл) и H₂O (3 мл) дегазировали, затем нагревали при 80 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили EtOAc, разделяли слои, а органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (80 г SiO₂, 0-20% EtOAc в бензине) дала этил 4-(4-фтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилат (1,64 г, 68% за два этапа) в виде желтого масла. ИЭР-МС m/z расщ. 348,09848, получ. 349,2 (M+1)⁺.

[00746] **Этап 3:**

[00747] EtOH (45 мл) добавляли в флэш-колонку, содержащую этил 4-(4-фтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3Н-фуран-5-карбоксилат (1,64 г, 4,71 ммоль) и Pd/C (500 мг, 0,47 ммоль). Смесь дегазировали, затем перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 24 часов. Смесь фильтровали через целит, промывая EtOH, и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли Pd/C (500 мг, 0,47 ммоль) и суспендировали смесь в EtOH (45 мл). Смесь дегазировали, затем перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 24 часов. Смесь фильтровали через целит, промывая EtOH, и концентрировали в вакууме с получением этил *rac*-(2S,3S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,53 г, 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расщ. 350,11414, получ. 351,2 (M+1)⁺.

[00748] **Этап 4:**

[00749] Раствор этил *rac*-(2S,3S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (10 мг, 0,029 ммоль) и KOt-Bu (192 мг, 1,711 ммоль) в *tert*-бутаноле (0,3 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. реакционную смесь разводили в EtOAc и гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl. Это процесс повторяли еще 19 раз и объединяли 20 реакционных смесей для оставшейся обработки. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Водный слой затем подкисляли с помощью 1 М HCl и снова экстрагировали. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (186 мг) в виде оранжевого остатка в отношении диастереомеров 9:1, который переносили на следующий этап без дополнительной очистки.

[00750] **Этап 5:**

[00751] В раствор *rac*-(2R,3S,5R)-3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (222 мг в отношении диастереомеров 9:1, 0,69 ммоль) в ДХМ (7,0 мл) добавляли ДМФ (10 мкл, 0,13 ммоль) и оксалилхлорид (200 мкл, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин перед тем, как концентрировали в вакууме. Остаток

разводили в ДХМ (5 мл) и по каплям добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (160 мг, 1,05 ммоль) и Et₃N (500 мкл, 3,59 ммоль) в ДХМ (2,0 мл), перемешиваемый при 0 °С. Добавляли ДМАП (8 мг, 0,06548 ммоль) и перемешивали реакцию при 0 °С в течение 10 мин, затем нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали еще в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили в ДХМ и промывали 2 М раствором HCl. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме непосредственно на силикагель. Очистка посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-100% EtOAc в бензине) дала метил *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (154 мг, 49%) в виде 9:1 смеси диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расщ. 456,13083, получ. 457,3 (M+1)⁺; 455,2 (M-1)⁻.

[00752] **Этап 6:**

[00753] Метил *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (154 мг в виде 9:1 смеси диастереомеров, 0,34 ммоль) растворяли в метанольном аммиаке (2,0 мл 7 М, 14,00 ммоль) и перемешивали раствор при температуре окружающей среды в течение ночи, затем смесь концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид в виде смеси диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расщ. 441,13116, получ. 442,1 (M+1)⁺; 440,3 (M-1)⁻.

[00754] **Этап 7:**

[00755] Энантиомеры основного диастереомера *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (15 мг, 0,03398 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Daicel Corporation с получением двух одиночных изомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

[00756] **Первый элюирующийся изомер (rt=1,44 мин):** *rel*-(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**67**, 3,2 мг, 42%); ИЭР-МС *m/z* расщ. 441,13116, получ. 442,8 (M+1)⁺; 440,8 (M-1)⁻; время удержания: 2,98 мин. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,28 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,08-7,94 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,64 (тд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 5,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,22-4,06 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,91 (т, J=12,3 Гц, 1H), 2,24 (дд, J=11,6, 6,7 Гц, 1H), 1,49 (с, 3H) м. д.

[00757] **Второй элюирующийся изомер (rt=1,63 мин):** *rel*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**68**, 4,1 мг, 52%). ИЭР-МС *m/z* расщ. 441,13116, получ. 442,8 (M+1)⁺; 440,8 (M-1)⁻; время удержания: 2,98 мин.

[00758] Следующие соединения получали, используя метод, описанный в примере 10, используя далее минорный диастереомер, образованный на этапе 4. Очистку на этапе 7

проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,1 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
69	<i>рел</i> -(2R,3R,5S)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке (R, R)-Whelk-O1, <i>rt</i> =1,44 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 441,13116, получ. 442,1 (M+1) ⁺ ; 440,2 (M-1) ⁻ ; время удержания: 2,85 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,28 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,08-7,94 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 1H), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 6,64 (тд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 5,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,22-4,06 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,91 (т, J=12,3 Гц, 1H), 2,24 (дд, J=11,6, 6,7 Гц, 1H), 1,49 (с, 3H) м. д.
70	<i>рел</i> -(2S,3S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке (R, R)-Whelk-O1, <i>rt</i> =1,63 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 441,13116, получ. 442,2 (M+1) ⁺ ; 440,7 (M-1) ⁻ ; время удержания: 2,85 минуты	

[00759] Следующие соединения получали, используя метод, описанный в примере 10, за исключением того, что использовали 2-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве партнера по сопряжению на этапе сопряжения Сузуки 2. На этапе 4 в качестве растворителя использовали ТГФ, а не *трет*-бутанол. Очистку на этапе 7 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,1 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от

Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
71	<i>рел</i> -(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке (R, R)-Whelk-O1, <i>rt</i> =1,05 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 455,14682, получ. 456,2 (M+1) ⁺ ; 454,2 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,05 минуты	
72	<i>рел</i> -(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке (R, R)-Whelk-O1, <i>rt</i> =1,73 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расщ. 455,14682, получ. 456,2 (M+1) ⁺ ; 454,2 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,06 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,47 (с, 1H), 8,48 (дд, J=5,5, 0,6 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,26 (дд, J=8,7, 6,5 Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,64 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,15-4,04 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 2,49-2,46 (м, 1H), 2,33 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,11 (д, J=2,0 Гц, 3H), 1,58 (с, 3H) м. д.

[00760] Следующие соединения получали, используя метод, описанный в примере 10, за исключением того, что использовали 2-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан в качестве партнера по сопряжению на этапе сопряжения Сузуки 2, а условия, используемые для этапа эпимеризации/гидролиза 4, были аналогичными используемым в примере 2, этап 7. Очистку на этапе 7 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм,

25 см x 21,1 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

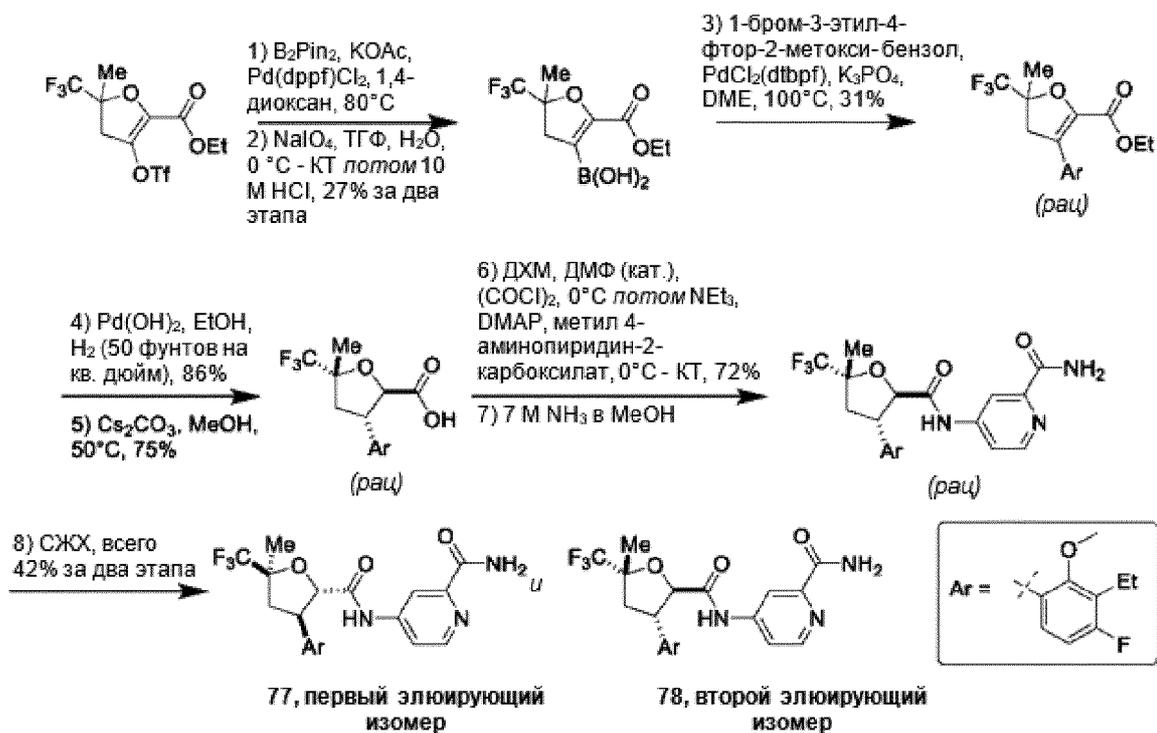
№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
73	<i>рел</i> -(2S,3R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке (R, R)-Whelk-O1, <i>rt</i> =2,61 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 477,11234, получ. 478,6 (M+1) ⁺ ; 476,6 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,03 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,42 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,42-7,07 (м, 3H), 4,69 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,05 (ддд, J=11,8, 10,1, 8,1 Гц, 1H), 2,57-2,51 (м, 1H), 2,43 (дд, J=12,8, 8,2 Гц, 1H), 1,57 (с, 3H) м. д.
74	<i>рел</i> -(2R,3S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке (R, R)-Whelk-O1, <i>rt</i> =3,32 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 477,11234, получ. 478,6 (M+1) ⁺ ; 476,6 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,04 минуты	

[00761] Следующие соединения получали, используя метод, описанный в примере 10, за исключением того, что использовали (2,4-дифтор-3-метилфенил)бороновую кислоту в качестве партнера по сопряжению на этапе сопряжения Сузуки 2, а условия, используемые для этапа эпитеризации/гидролиза 4, были аналогичными используемым в примере 1, этап 3:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
75	<i>рел</i> -(2S,3R,5S)-4-[[3-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, <i>rt</i> =2,89 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 443,12683, получ. 444,6 (M+1) ⁺ ; 442,7 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,12 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,46 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,11-7,99 (м, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,31 (тд, J=8,5, 6,3 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,66 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,07-3,94 (м, 1H), 2,56-2,44 (м, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,57 (с, 3H) м. д.
76	<i>рел</i> -(2R,3S,5R)-4-[[3-(2,4-дифтор-3-метилфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Chiralpak AS-H, <i>rt</i> =3,71 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 443,12683, получ. 444,6 (M+1) ⁺ ; 442,7 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,12 минуты	

Пример 11

рел-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**77**) и *рел*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**78**)



[00762] Этапы 1 и 2:

[00763] В перемешиваемый раствор этил 2-метил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (10 г, 26,865 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) добавляли ацетат калия (8 г, 81,514 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (27 г, 106,32 ммоль). Реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном, затем в эту реакционную смесь добавляли Pd(dppf)Cl₂ (983 мг, 1,3434 ммоль) и нагревали до 80 °C в атмосфере аргона в течение 15 мин. Ход реакции отслеживали посредством ТСХ. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем разводили EtOAc (500 мл) и водой (300 мл). Затем фильтровали через слой целита, разделяли слои и экстрагировали водный слой EtOAc (300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.

[00764] Неочищенный продукт растворяли в ТГФ (30 мл) и H₂O (15 мл), охлаждали до 0-5 °C. В реакционную смесь частями добавляли NaIO₄ (17 г, 79,479 ммоль) и перемешивали ее при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли HCl (10 мл 1 М, 10,000 ммоль) и перемешивали реакционную массу в течение 4 часов. Затем реакционную массу разводили водой (200 мл) и EtOAc (500 мл). Слои разделяли. Органический слой промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную массу очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя 2-10% EtOAc в гексане с получением [5-этоксикарбонил-2-метил-2-(трифторметил)-3H-фуран-4-ил]бороновой кислоты (2,5 г, 27%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ 8,22 (с, 2H), 4,23 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,11 (д, $J=18,2$ Гц, 1H), 2,85 (д, $J=18,24$ Гц, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,25 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) м. д.

[00765] **Этап 3:**

[00766] В перемешиваемый раствор 1-бром-3-этил-4-фтор-2-метоксибензола (3 г, 12,87 ммоль) и [5-этоксикарбонил-2-метил-2-(трифторметил)-3H-фуран-4-ил]бороновой кислоты (3,79 г, 14,16 ммоль) в ДМЭ (15 мл) добавляли K_3PO_4 (7,65 г, 36,04 ммоль). Смесь дегазировали газообразным N_2 в течение 5 мин с последующим добавлением $PdCl_2(dtbpf)$ (838,86 мг, 1,29 ммоль) и нагревали до 100 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат разводили водой (50 мл), а водный слой экстрагировали $EtOAc$ (100 мл). Органический слой сушили ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-3% $EtOAc$ в гексане) дала этил 4-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3H-фуран-5-карбоксилат (1,5 г, 31%) в виде светло-желтой жидкости. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,1823 (т, $J=7$ Гц, 1H), 6,9648 (т, $J=8,8$ Гц, 1H) 4,0401 (к, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,5996 (с, 3H), 3,4321 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 3,1492 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 2,6211-2,5858 (м, 2H), 1,614 (с, 3H), 1,1339 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 1,0159 (т, $J=7$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 376,1298, получ. 377,0 ($M+1$) $^+$.

[00767] **Этап 4:**

[00768] В перемешиваемый раствор этил 4-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3H-фуран-5-карбоксилата (1,5 г, 3,99 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (4,5 г, 32,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов в шейкере Парра при давлении водорода 50 фунт/кв. дюйм. Реакционную массу фильтровали через слой целита, фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 30% $EtOAc$ в гексане) дала этил *rac*-(2S,3S,5R)-3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (1,3 г, 86%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,04 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,92 (т, $J=9$ Гц, 1H) 4,95 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 4,35-4,28 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,70-3,59 (м, 2H), 2,63-2,54 (м, 3H), 2,31-2,26 (м, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,72 (т, $J=7$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 378,1454, получ. 379,0 ($M+1$) $^+$.

[00769] **Этап 5:**

[00770] В перемешиваемый раствор этил *rac*-(2S,3S,5R)-3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,2 г, 3,17 ммоль) в $MeOH$ (10 мл) добавляли карбонат цезия (2,07 г, 6,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем ее нагревали при 50 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем добавляли воду (5 мл). Водный слой подкисляли с помощью 1 М HCl до нейтрального pH. Водный слой экстрагировали в смеси 10% метанол - ДХМ (2×50 мл), а органический слой выпаривали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,5R)-3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1 г, 75%) в виде

бесцветной жидкости, которую использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,89 (с, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H) 6,99 (т, J=9 Гц, 1H), 4,44 (д, J=10,4, 1H), 3,91-3,88 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,64-2,58 (м, 2H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,27-1,98 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 350,1141, получ. 351,0 (M+1) $^+$.

[00771] **Этап 6:**

[00772] В раствор *rac*-(2R,3S,5R)-3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (2,5 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли ДМФ (5 мкл, 0,065 ммоль) и оксалилхлорид (100 мкл, 1,15 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем разводили в ДХМ (2,3 мл) и по каплям добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (60 мг, 0,39 ммоль), ДМАП (4 мг, 0,033 ммоль) и Et₃N (250 мкл, 1,79 ммоль) в ДХМ (2 мл), перемешиваемый при 0 °С. Через 10 мин реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали на силикагель и очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-100% EtOAc в гептане) с получением метил *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (109 мг, 72%). ИЭР-МС m/z расщ. 484,16214, получ. 485,8 (M+1) $^+$; 483,1 (M-1) $^-$.

[00773] **Этап 7:**

[00774] Метил *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (109 мг, 0,20 ммоль) и аммиак (10 мл 7 М, 70,00 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (105 мг, содержащего 8% нежелательного минорного изомера), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 469,16248, получ. 470,2 (M+1) $^+$; 468,2 (M-1) $^-$.

[00775] **Этап 8:**

[00776] *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (105 мг, 0,22 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments с получением двух одиночных изомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

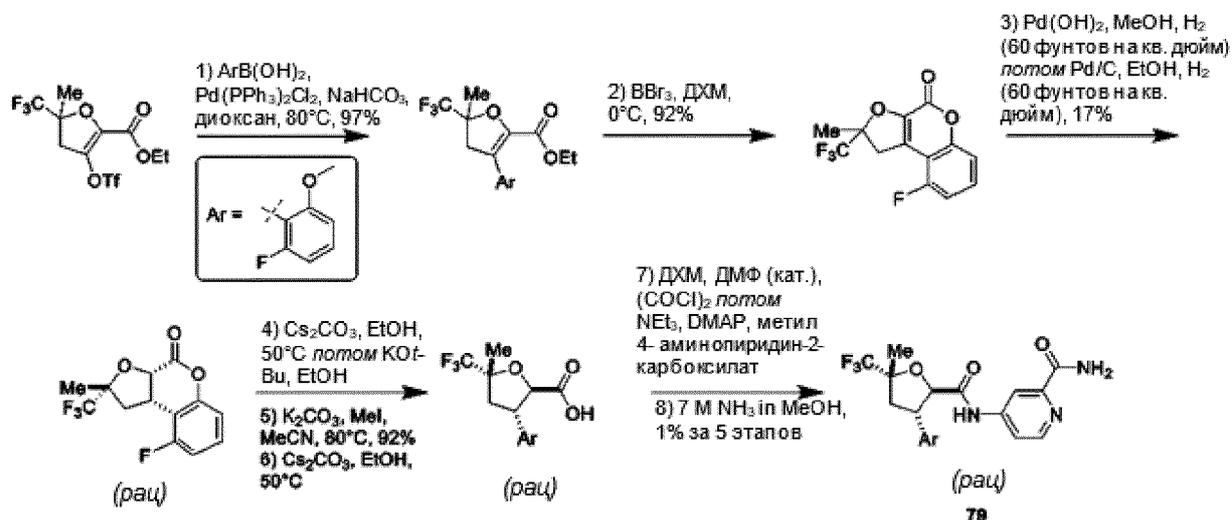
[00777] **Первый элюирующийся изомер (rt=3,22 мин):** *rel*-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**77**, 22,6 мг, 22%); ИЭР-МС m/z расщ. 469,16248, получ. 470,2 (M+1) $^+$; 468,2 (M-1) $^-$

[00778] **Второй элюирующийся изомер (rt=4,63 мин):** *rel*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3-этил-4-фтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-

карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**78**, 20,7 мг, 20%); ИЭР-МС m/z рассч. 469,16248, получ. 470,3 (M+1)⁺; 468,2 (M-1)⁻.

Пример 12

рац-(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**79**)



[00779] Этап 1:

[00780] Смесь этил 2-метил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (1550 мг, 4,16 ммоль), (2-фтор-6-метоксифенил)бороновой кислоты (690 мг, 4,06 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (160 мг, 0,23 ммоль) в диоксане (35 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO_3 (в избытке) дегазировали и повторно наполняли азотом (x 3 перед добавлением катализатора, затем x 3 с катализатором). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 24 часов перед охлаждением до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток перерастворяли в EtOAc и промывали раствор водой/солевым раствором. Слои разделяли, а органический слой фильтровали через картридж с целитом (10 г), элюируя EtOAc, затем концентрировали в вакууме с получением этил 4-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3H-фуран-5-карбоксилата (1,40 г, 97%), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z рассч. 348,09848, получ. 349,1 (M+1)⁺.

[00781] Этап 2:

[00782] BBr_3 (6,30 мл 1 M, 6,34 ммоль) по каплям добавляли в ледяной раствор этил 4-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-метил-2-(трифторметил)-3H-фуран-5-карбоксилата (1450 мг, 4,16 ммоль) в ДХМ (5,65 мл). После завершения смесь гасили водой и раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Масло растворяли в ДХМ (6,75 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды, в то же время добавляя ТФУ (1,014 г, 685 мкл, 8,90 ммоль). Смесь нагревали до 45 °C в течение 30 мин, затем гасили раствором бикарбоната натрия, экстрагировали ДХМ, а органический слой сушили (MgSO_4) и

концентрировали в вакууме с получением 9-фтор-2-метил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4Н-фуоро[2,3-с]хромен-4-она (1,1 г, 92%) в виде коричневого воскоподобного твердого вещества, которое использовали без какой-либо дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,57-7,49 (м, 1Н), 7,39-7,19 (м, 2Н), 3,86-3,59 (м, 2Н), 1,72 (д, J=1,0 Гц, 3Н) м. д.

[00783] **Этап 3:**

[00784] 9-фтор-2-метил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4Н-фуоро[2,3-с]хромен-4-он (1100 мг, 3,82 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и добавляли этот раствор в Pd(OH) $_2$ (3 г, 21,4 ммоль) в 250 мл сосуде Парра. Смесь встряхивали при давлении водорода 60 фунт/кв. дюйм при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток перерастворяли в этанол (50 мл) и добавляли к Pd/C (1,1 г), затем встряхивали при давлении водорода 60 фунт/кв. дюйм при температуре окружающей среды в течение 60 часов перед тем, как фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (12 г SiO $_2$, 10-40% EtOAc в гептане) дала *rac*-(2R,3aS,9bS)-9-фтор-2-метил-2-(трифторметил)-1,2,3a,9b-тетрагидро-4Н-фуоро[2,3-с]хромен-4-он (190 мг, 17%), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 290,0566, получ. 291,1 (M+1) $^+$.

[00785] **Этап 4:**

[00786] Карбонат цезия (430 мг, 1,32 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию *rac*-(2R,3aS,9bS)-9-фтор-2-метил-2-(трифторметил)-1,2,3a,9b-тетрагидро-4Н-фуоро[2,3-с]хромен-4-она (190 мг, 0,65 ммоль) в этаноле (4 мл) и нагревали смесь при 50 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток перерастворяли в этанол (4 мл) и добавляли *tert*-бутоксид калия (4 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи гашением 1 М водной HCl (5 мл), разводили EtOAc (10 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл), а объединенные органические экстракты сушили (MgSO $_4$), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,5R)-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (200 мг) в виде белого твердого вещества, которую использовали без дополнительной очистки.

[00787] **Этап 5:**

[00788] В раствор *rac*-(2R,3S,5R)-3-(2-фтор-6-гидроксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,65 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли K $_2$ CO $_3$ (380 мг, 2,75 ммоль) и MeI (263 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 6 часов в герметично закрытом реакционном сосуде, затем охлаждали до температуры окружающей среды, разводили в ДХМ и фильтровали. Фильтрат аккуратно концентрировали в вакууме, используя баню с холодной водой, с получением метил *rac*-(2R,3S,5R)-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (200 мг) в виде желтого масла, который использовали без дополнительной очистки.

[00789] **Этап 6:**

[00790] Метил *rac*-(2R,3S,5R)-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (200 мг, 0,59 ммоль) добавляли в перемешиваемую суспензию карбоната цезия (390 мг, 1,19 ммоль) в этаноле (4 мл) и нагревали смесь при 50 °С в течение 2 часов. реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 1 М водной HCl (5 мл) и EtOAc (10 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×10 мл), а объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением *rac*-(2R,3S,5R)-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (190 мг) в виде белого твердого вещества, которую использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расщ. 322,08282, получ. 321,1 (M-1)⁻.

[00791] **Этап 7:**

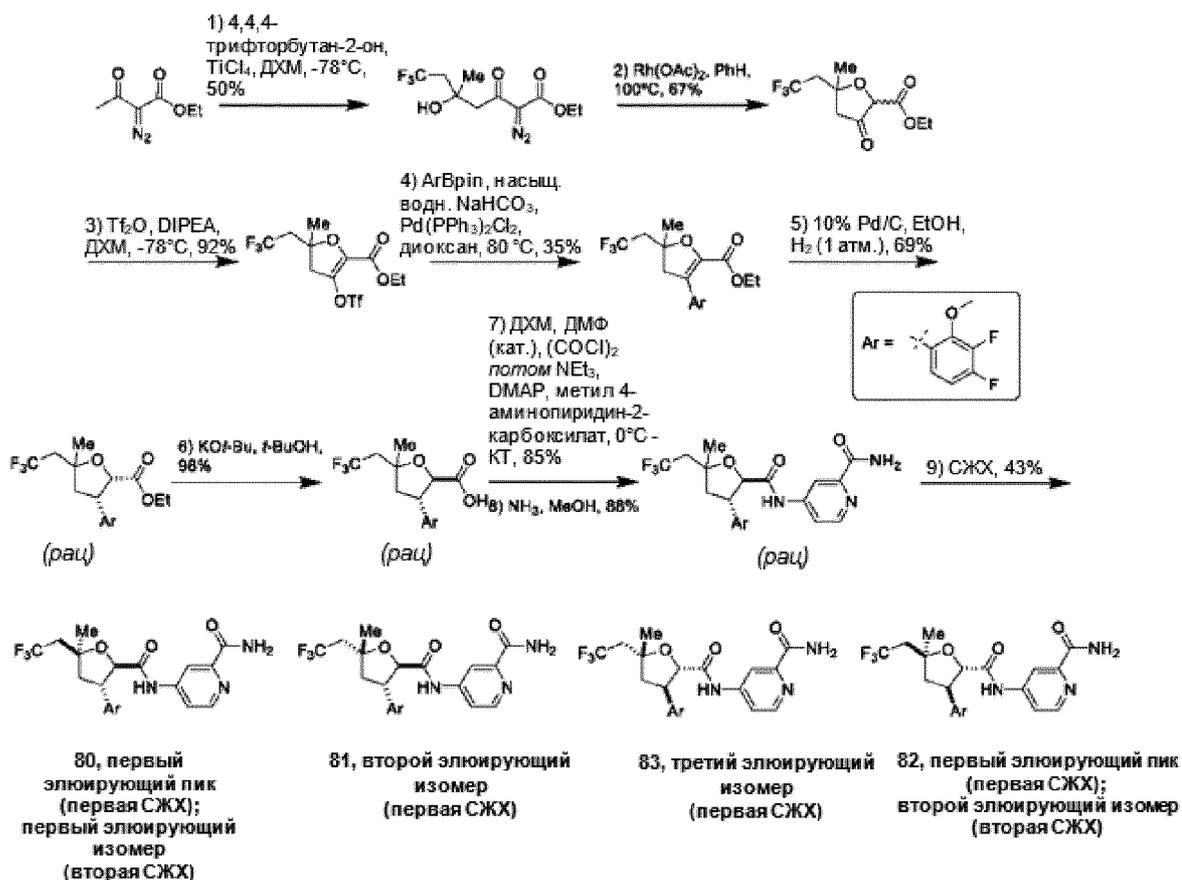
[00792] В раствор *rac*-(2R,3S,5R)-3-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (190 мг, 0,59 ммоль) в ДХМ (10 мл), перемешиваемый при температуре окружающей среды, добавляли ДМФ (4,6 мкл, 0,059 ммоль) и оксалилхлорид (160 мкл, 1,83 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток разводили в ДХМ (3 мл) и по каплям добавляли в течение 5 мин в ледяной раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (90 мг, 0,59 ммоль), ДМАП (3,7 мг, 0,030 ммоль) и NEt₃ (250 мкл, 1,79 ммоль) в ДХМ (5 мл). После нагревания до температуры окружающей среды в течение ночи реакционную смесь разводили ДХМ (50 мл) и промывали 2 М раствором HCl (50 мл). Органический слой пропускали через картридж фазового сепаратора, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением метил *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (250 мг), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расщ. 456,13083, получ. 457,1 (M+1)⁺.

[00793] **Этап 8:**

[00794] Метил *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (250 мг, 0,55 ммоль) растворяли в метанольном аммиаке (10 мл 7 М, 70,00 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Раствор концентрировали в вакууме перед очисткой на аппарате fraction lynch (пологий градиент аммиака 5 в загрузочном растворителе ДМСО) с получением *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(2-фтор-6-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**79**, 3,2 мг, 1% за 5 этапов). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,61 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,97-7,87 (м, 2H), 7,26 (тд, J=8,4, 6,6 Гц, 1H), 6,81-6,70 (м, 2H), 5,64 (с, 1H), 5,12 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,05 (тд, J=11,5, 8,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,10 (т, J=12,4 Гц, 1H), 2,14 (дд, J=12,6, 8,1 Гц, 1H), 1,66 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 441,13116, получ. 442,1 (M+1)⁺; 440,3 (M-1)⁻.

Пример 13

рел-(2R,3S,5S)- 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**80**), *рел*-(2R,3S,5R)- 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**81**), *рел*-(2S,3R,5S)- 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**82**) и *рел*-(2S,3R,5R)- 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**83**)



[00795] Этап 1:

[00796] TiCl_4 (20 мл 1 М, 20,0 ммоль) и Et_3N (2,77 мл, 19,9 ммоль) последовательно и по каплям добавляли в раствор этил 2-диазо-3-оксобутаноат (2,47 мл, 17,89 ммоль) в ДХМ (100 мл) в трехгорлой колбе, перемешиваемый при -78°C . Через 1 ч раствор $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (5,6 мл, 19,0 ммоль) и 4,4,4-трифторбутан-2-она (2,33 г, 18,5 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли в смесь через капельную воронку. Еще через 5 часов реакцию гасили добавлением насыщенного водн. раствора NH_4Cl . Водный слой отделяли и экстрагировали (ДХМ), а объединенные органические вещества промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка (80 г SiO_2 , 0-20% EtOAc в гептане) дала этил 2-диазо-7,7,7-трифтор-5-гидрокси-5-метил-3-оксогептаноат (2,5 г, 50%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 4,32 (к, $J=7,1$ Гц,

2H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,31 (д, J=17,2 Гц, 1H), 3,09 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,63-2,37 (м, 2H), 1,42 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. д.

[00797] Этап 2:

[00798] Суспензию тетраацетата родия (68 мг, 0,15 ммоль) в бензоле (60 мл) нагревали при 100 °С в течение 10 мин. Затем по каплям добавляли раствор этил 2-диазо-7,7,7-трифтор-5-гидрокси-5-метил-3-оксогептаноата (2500 мг, 8,858 ммоль) в бензоле (22 мл) через капельную воронку. Через 2 часа реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через целит, промывая ДХМ, и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-20% EtOAc в гептане) дала этил 5-метил-3-оксо-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (1,5 г, 67%) в виде бесцветного масла, в 1:1 смеси диастереомеров. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,67-4,55 (м, 1H), 4,38-4,18 (м, 2H), 2,86-2,66 (м, 2H), 2,65-2,49 (м, 2H), 1,57 (дд, J=52,9, 1,1 Гц, 3H), 1,32 (тд, J=7,1, 2,4 Гц, 3H) м. д.

[00799] Этап 3:

[00800] Трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (2,18 г, 7,72 ммоль) добавляли в раствор этил 5-метил-3-оксо-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (1,50 г, 5,90 ммоль) и ДИПЭА (2,3 г, 17,8 ммоль) в ДХМ (50 мл), перемешиваемый при -78 °С. Через 4 часа добавляли насыщенный водн. раствор NaHCO₃, слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением этил 2-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (2,1 г, 92%), который использовали без какой-либо дополнительной очистки.

[00801] Этап 4:

[00802] Смесь этил 2-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (850 мг, 2,20 ммоль), 2-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (715 мг, 2,647 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (80 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (20 мл) и насыщенном водном растворе NaHCO₃ (2 мл) интенсивно дегазировали и нагревали при 80 °С. Через 4 часа реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через картридж с целитом промывая EtOAc, затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-20% EtOAc в гептане) с получением этил 4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-3H-фуран-5-карбоксилата (290 мг, 35%) в виде прозрачного масла. ИЭР-МС m/z расщ. 380,1047, получ. 381,2 (M+1)⁺.

[00803] Этап 5:

[00804] EtOH (10 мл) добавляли в смесь этил 4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2-метил-2-(2,2,2-трифторэтил)-3H-фуран-5-карбоксилата (290 мг, 0,7625 ммоль) и Pd/C (10 масс. % загрузка, 1000 мг, 0,94 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение ночи. Добавляли дополнительное количество Pd/C (10 масс. % загрузка, 1000 мг, 0,94 ммоль), смесь дегазировали и перемешивали в атмосфере

баллонного водорода еще в течение 20 ч. Смесь пропускали через картридж с целитом, промывая ДХМ, а фильтрат концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии (12 г SiO₂, 0-40% EtOAc/гексаны) с получением этил *рац*-(2S,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (200 мг, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 6,95-6,81 (м, 2H), 4,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,27-4,15 (м, 1H), 4,09 (д, J=2,7 Гц, 3H), 3,84-3,63 (м, 2H), 3,00-2,86 (м, 1H), 2,88-2,73 (м, 1H), 2,51 (т, J=12,8 Гц, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,47 (д, J=1,5 Гц, 3H), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 382,12036, получ. 383,3 (M+1)⁺.

[00805] **Этап 6:**

[00806] Раствор этил *рац*-(2S,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (75 мг, 0,20 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (65 мг, 0,58 ммоль) в *трет*-бутаноле (2,2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч перед гашением насыщенным водн. раствором NH₄Cl и разводили EtOAc. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc. Водный слой затем подкисляли с помощью 1 М HCl и экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (68 мг, 98%), которую использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 354,08905, получ. 355,0 (M+1)⁺; 352,9 (M-1)⁻.

[00807] **Этап 7:**

[00808] В раствор *рац*-(2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (60 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ДМФ (3 мкл, 0,04 ммоль) и оксалилхлорид (50 мкл, 0,57 ммоль). Через 15 мин при температуре окружающей среды реакцию концентрировали в вакууме. Остаток разводили в ДХМ (2 мл) и по каплям добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (40 мг, 0,26 ммоль), ДМАП (2 мг, 0,016 ммоль) и Et₃N (150 мкл, 1,08 ммоль) в ДХМ (1 мл), перемешиваемый при 0 °C. После 10 мин при этой температуре реакцию смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали еще в течение 40 мин перед тем, как разводили в ДХМ (50 мл) и промывали 2 М раствором HCl (50 мл). Органический слой пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали в вакууме с получением метил *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (70 мг, 85%), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 488,13705, получ. 489,3 (M+1)⁺; 487,3 (M-1)⁻.

[00809] **Этап 8:**

[00810] Метил *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (70 мг, 0,14 ммоль) перемешивали в метанольном аммиаке (2 мл 7 М, 14,00 ммоль) при температуре

окружающей среды в течение ночи. Добавляли дополнительное количество метанольного аммиака (2 мл 7 М, 14,00 ммоль) и оставляли реакционную смесь на 6 часов перед тем, как концентрировали в вакууме с получением смеси *рац*-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида и *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (60 мг, 88%), которую использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расщ. 473,1374, получ. 474,3 (M+1)⁺; 472,3 (M-1)⁻.

[00811] **Этап 9:**

[00812] Смесь *рац*-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида и *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида, полученную на этапе 8 (60 мг, 0,1267 ммоль), разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies на приборе Minigram SFC от Berger Instruments, получая:

[00813] **Первые элюирующиеся изомеры (rt=0,91 мин):** смесь *рел*-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**80**) и *рел*-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**82**), для которой было необходимо дополнительное разделение.

[00814] **Второй элюирующийся изомер (rt=1,29 мин):** *рел*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**81**, 9,9 мг, 16,5%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (с, 1H), 8,34 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J=4,1 Гц, 1H), 6,87 (ддд, J=8,1, 5,5, 2,1 Гц, 1H), 6,77 (тд, J=9,1, 7,2 Гц, 1H), 5,60-5,55 (м, 1H), 4,51 (д, J=10,0 Гц, 1H), 3,87 (д, J=2,4 Гц, 3H), 3,80 (к, J=9,8 Гц, 1H), 2,48 (дддд, J=26,3, 15,2, 11,0, 4,2 Гц, 2H), 2,22 (д, J=9,8 Гц, 2H), 1,45 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 473,1374, получ. 474,4 (M+1)⁺; 472,4 (M-1)⁻.

[00815] **Третий элюирующийся изомер (rt=1,45 мин):** *рел*-(2S,3R,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**83**, 4,8 мг, 8%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (с, 1H), 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,81-6,72 (м, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,53 (д, J=10,3 Гц, 1H), 3,85 (д, J=2,4 Гц, 3H), 3,66 (к, J=10,5 Гц, 1H), 2,50-2,39 (м, 3H), 2,01 (т, J=12,4 Гц, 1H), 1,47 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 473,1374, получ. 474,4 (M+1)⁺; 472,4 (M-1)⁻.

[00816] Первый элюирующийся пик дополнительно разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Lux Cellulose-2, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Phenomenex, Inc. с получением двух одиночных изомеров с неизвестной абсолютной

конфигурацией:

[00817] **Первый элюирующийся изомер (rt=4,05 мин):** *рел*-(2R,3S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**80**, 3,6 мг, 6%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,76 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=5,5, 1,9 Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,02 (ддд, J=8,0, 5,5, 2,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=9,1, 7,3 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,68 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,00 (д, J=2,5 Гц, 3H), 3,81 (тд, J=11,0, 8,2 Гц, 1H), 2,65-2,54 (м, 3H), 2,21-2,12 (м, 1H), 1,62 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 473,1374, получ. 474,3 (M+1) $^+$; 472,4 (M-1) $^-$.

[00818] **Второй элюирующийся изомер (rt=4,39 мин):** *рел*-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(2,2,2-трифторэтил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**82**, 7 мг, 11,7%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,72 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=5,6, 2,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,02 (ддд, J=8,1, 5,5, 2,1 Гц, 1H), 6,91 (тд, J=9,1, 7,2 Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,66 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,02 (д, J=2,4 Гц, 3H), 4,02-3,90 (м, 1H), 2,63 (дддд, J=26,4, 15,2, 11,0, 4,2 Гц, 2H), 2,36 (д, J=9,7 Гц, 2H), 1,59 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 473,1374, получ. 474,4 (M+1) $^+$; 472,4 (M-1) $^-$.

[00819] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 13, за исключением использования 3,3-дифтор-бутан-2-она в качестве исходного материала вместо 4,4,4-трифторбутан-2-она на этапе 1. На этапе 6 в качестве растворителя использовали этанол, а не *трет*-бутанол:

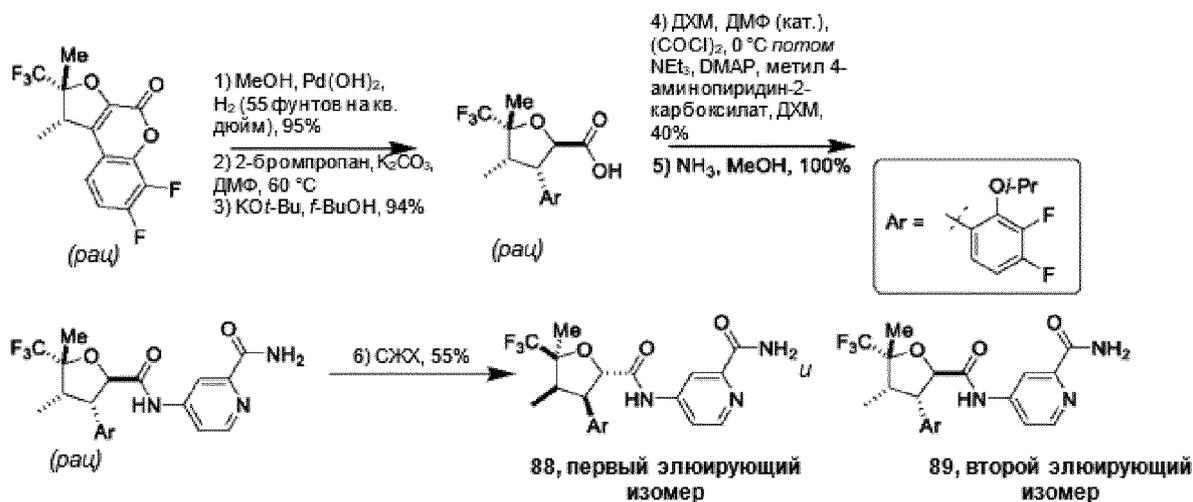
№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
84	<i>рел</i> -(2R,3S,5S)-4-[[5-(1,1-дифторэтил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся пик по СЖХ на колонке Whelk01, rt=1,18 мин; первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Lux Cellulose-2, rt=2,35 мин)	ИЭР-МС m/z расщ. 455,14682, получ. 456,6 (M+1) $^+$; 454,7 (M-1) $^-$; время удержания: 3,01 минуты	^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,40 (дд, J=5,4, 2,4 Гц, 1H), 8,21-8,05 (м, 1H), 7,92 (к, J=2,4 Гц, 1H), 7,01 (тд, J=5,9, 2,9 Гц, 1H), 6,94-6,73 (м, 1H), 4,59 (дд, J=10,6, 2,8 Гц, 1H), 3,89 (к, J=2,3 Гц, 3H), 3,85 (дд, J=8,9, 5,7 Гц, 1H), 2,62-2,49 (м, 1H), 2,16 (дт, J=12,7, 5,4 Гц, 1H), 1,70 (тд, J=19,0, 2,9 Гц, 3H), 1,51 (д, J=2,9

			Гц, 3H) м. д.
85	<p><i>рел</i>-(2S,3R,5S)-4-[[5-(1,1-дифторэтил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p> <p>(первый элюирующийся пик по СЖХ на колонке Whelk01, $rt=1,18$ мин; второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Lux Cellulose-2, $rt=3,69$ мин)</p>	<p>ИЭР-МС m/z рассч. 455,14682, получ. 456,6 (M+1)⁺; 454,7 (M-1)⁻; время удержания: 2,89 минуты</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (дд, J=5,6, 1,9 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 6,75-6,63 (м, 1H), 6,60 (тдд, J=9,2, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 4,80-4,74 (м, 1H), 4,36 (дддд, J=12,4, 9,5, 7,1, 2,0 Гц, 1H), 4,03 (т, J=2,6 Гц, 3H), 2,62-2,47 (м, 1H), 1,95 (ддд, J=12,5, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 1,77 (тд, J=19,4, 2,1 Гц, 3H), 1,44 (д, J=1,9 Гц, 3H) м. д.</p>
86	<p><i>рел</i>-(2R,3S,5R)-4-[[5-(1,1-дифторэтил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p> <p>(второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, $rt=1,39$ мин)</p>	<p>ИЭР-МС m/z рассч. 455,14682, получ. 456,6 (M+1)⁺; 454,7 (M-1)⁻; время удержания: 2,89 минуты</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,64 (ддд, J=8,0, 5,6, 1,9 Гц, 1H), 6,55 (тд, J=9,2, 7,2 Гц, 1H), 4,74 (дд, J=9,9, 1,2 Гц, 1H), 4,34-4,25 (м, 1H), 3,97 (д, J=2,6 Гц, 3H), 2,50 (т, J=12,7 Гц, 1H), 1,91 (дд, J=12,5, 7,1 Гц, 1H), 1,72 (т, J=19,5 Гц, 3H), 1,39 (с, 3H) м. д.</p>
87	<p><i>рел</i>-(2S,3R,5R)-4-[[5-(1,1-дифторэтил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-</p>	<p>ИЭР-МС m/z рассч. 455,14682, получ. 456,2 (M+1)⁺; 454,1</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,05</p>

	метилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (третий элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Whelk01, $t_r=1,81$ мин)	(М-1); удержания: минуты	время 2,98 (дк, $J=4,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 6,93 (ддд, $J=8,1, 5,5, 2,1$ Гц, 1H), 6,77 (тд, $J=9,2, 7,4$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,83-3,67 (м, 4H), 3,14-3,06 (м, 1H), 3,04 (с, 2H), 2,49 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,64 (д, $J=19,0$ Гц, 2H), 1,43 (с, 3H) м. д.
--	---	--------------------------------	--

Пример 14

рел-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**88**) и *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**89**)



[00820] Этап 1:

[00821] MeOH (620 мл) добавляли в смесительную колбу Парра, содержащую *рац*-(1S,2R)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4H-фуоро[2,3-с]хромен-4-он (32,3 г, 100,9 ммоль) и Pd(OH)₂ (24 г, 34,18 ммоль). Смесь дегазировали, повторно накачивали до 55 фунт/кв. дюйм H₂ и оставляли встряхиваться на 2 дня. Смесь фильтровали, промывая катализатор ДХМ, а потом EtOAc и метанолом, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением метил *рац*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-

гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (34 г, 95%). ^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7,05 (ддт, $J=9,1, 7,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,57 (ддд, $J=10,1, 9,0, 7,6$ Гц, 1H), 5,01 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J=8,5, 6,0$ Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,93 (г, $J=7,4$ Гц, 1H), 1,50 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 0,89 (дд, $J=7,6, 1,9$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 354,08905, получ. 353,6 (M-1) $^-$.

[00822] **Этап 2:**

[00823] 2-бромпропан (210 мкл, 2,24 ммоль) добавляли в раствор метил *рац*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (260 мг, 0,73 ммоль) и K_2CO_3 (305 мг, 2,21 ммоль) в ДМФ (3,7 мл). Реакционную смесь нагревали при 60 °С в течение 2 часов перед добавлением дополнительного количества 2-бромпропана (210 мкл, 2,24 ммоль). Еще через 2 часа, перемешивая при 60 °С, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили раствором NH_4Cl . Слои разделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил *рац*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (271 мг) в виде масла, который использовали без дополнительной очистки.

[00824] **Этап 3:**

[00825] В раствор метил *рац*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (270 мг, 0,68 ммоль) в *трет*-бутанол (5 мл), перемешиваемый при температуре окружающей среды, добавляли *трет*-бутоксид калия (155 мг, 1,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов перед разведением в EtOAc и гасили добавлением 1 М HCl . Слои разделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (246 мг, 94%) в виде желтого остатка. ИЭР-МС m/z расщ. 382,12036, получ. 381,6 (M-1) $^-$.

[00826] **Этап 4:**

[00827] В раствор *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (246 мг, 0,64 ммоль) в ДХМ (6 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли ДМФ (5 мкл, 0,065 ммоль) и оксалилхлорид (170 мкл, 1,95 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разводили в ДХМ (4 мл). Этот раствор по каплям добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (145 мг, 0,95 ммоль) и Et_3N (450 мкл, 3,229 ммоль) в ДХМ (2 мл), перемешиваемый при 0 °С. Добавляли ДМАП (7 мг, 0,057 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при этой температуре в течение 10 мин перед тем, как нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разводили ДХМ и промывали 1 М раствором HCl . Органические слои

сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме, непосредственно на силикагель. Очистка посредством флэш-хроматографии (24 г SiO_2 , 0-100% EtOAc в бензине) дала метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (133 мг, 40%). ИЭР-МС m/z расщ. 516,16833, получ. 517,7 ($\text{M}+1$)⁺; 515,8 ($\text{M}-1$)⁻.

[00828] **Этап 5:**

[00829] Метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (133 мг, 0,26 ммоль) перемешивали в метанольном аммиаке (8 мл 7 М, 56,00 ммоль) при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (130 мг, 100%). ИЭР-МС m/z расщ. 501,1687, получ. 502,6 ($\text{M}+1$)⁺.

[00830] **Этап 6:**

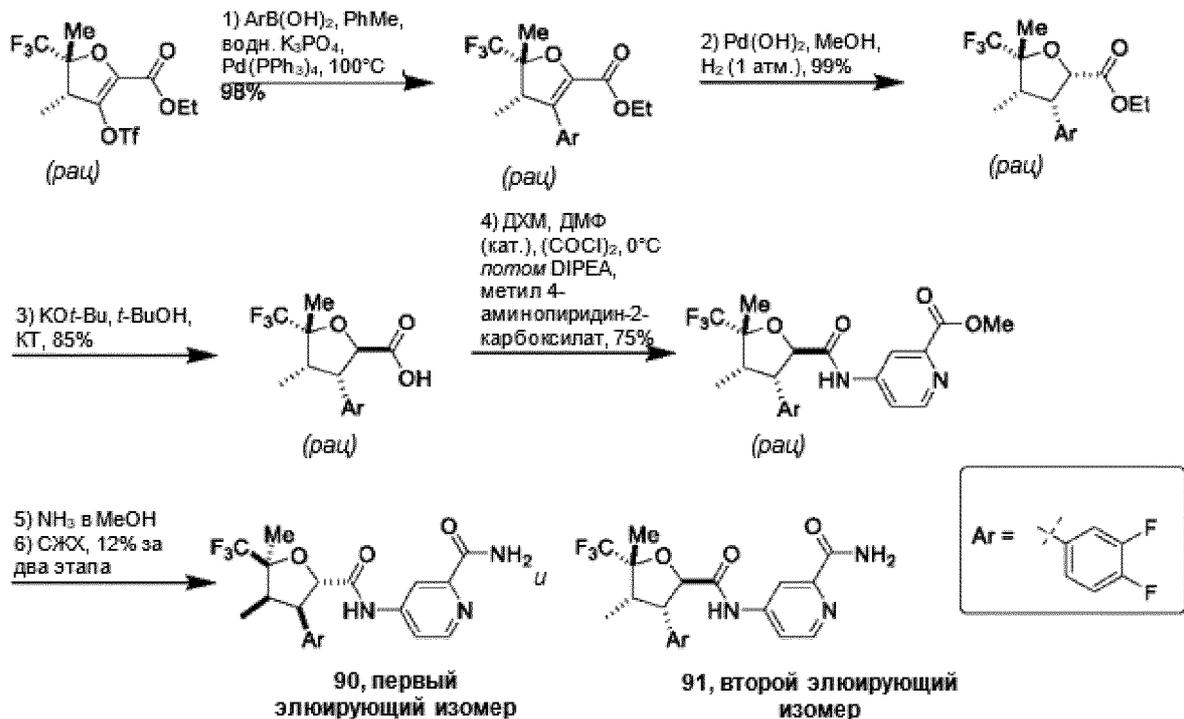
[00831] *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (130 мг, 0,26 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies на приборе Minigram SFC от Berger Instruments, получая:

[00832] **Первые элюирующиеся изомеры (rt=0,84 мин):** *rel*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**88**, 38 мг, 29%). ИЭР-МС m/z расщ. 501,1687, получ. 502,2 ($\text{M}+1$)⁺; 500,2 ($\text{M}-1$)⁻.

[00833] **Второй элюирующийся изомер (rt=1,29 мин):** *rel*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**89**, 34,2 мг, 26%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 5,09 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,62-4,51 (м, 1H), 4,30 (дд, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 2,74 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,35 (д, J=6,1 Гц, 3H), 1,22 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,71 (д, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 501,1687, получ. 502,2 ($\text{M}+1$)⁺; 500,2 ($\text{M}-1$)⁻.

Пример 15

rel-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**90**) и *rel*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**91**)



[00834] Этап 1:

[00835] В дегазированный раствор этил *rac*-(4R,5R)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (2 г, 4,85 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли K_3PO_4 (8,5 мл 2 М, 17,00 ммоль) и (3,4-дифторметил)бороновую кислоту (860 мг, 5,45 ммоль). Смесь дополнительно дегазировали в течение 10 мин перед добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (285 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов перед удалением растворителя в вакууме, а остаток разводили водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×100 мл), а объединенные органические слои сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 2-5% EtOAc в гексане) дала этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (1,7 г, 98%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55-7,38 (м, 2H), 7,21 (ддт, $J=8,4, 4,1, 1,6$ Гц, 1H), 4,20-3,98 (м, 2H), 3,78 (к, $J=7,3$ Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,08 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,02 (д, $J=5,64$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 350,0941, получ. 351,0 ($\text{M}+1$) $^+$.

[00836] Этап 2:

[00837] Pd/C (10 масс. % загрузка, 456 мг, 0,43 ммоль) добавляли в раствор этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (1,00 г, 2,86 ммоль) в EtOH (50 мл) и дегазировали смесь в вакууме. Колбу повторно наполняли водородом и барботировали баллонный водород через раствор в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере баллонного водорода при температуре окружающей среды в течение 3 часов перед тем, как баллон перезаряжали и повторяли барботирование. Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться в

атмосфере баллонного водорода в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, а фильтрат сушили в вакууме с получением этил *рац*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (1000 мг, 99%) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при отстаивании. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,11-7,02 (м, 1H), 6,97 (дт, J=10,0, 8,2 Гц, 1H), 6,94-6,89 (м, 1H), 4,76 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,96 (ттт, J=10,8, 7,1, 3,8 Гц, 2H), 3,60 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 2,71 (п, J=7,8 Гц, 1H), 1,50-1,40 (м, 3H), 0,89 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,79 (дк, J=7,6, 1,9 Гц, 3H) м. д.

[00838] **Этап 3:**

[00839] Раствор этил *рац*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,26 г, 3,58 ммоль) и КОt-Bu (801 мг, 7,14 ммоль) в *трет*-бутаноле (34 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разводили EtOAc и подкисляли до pH 2 с помощью 1 М HCl. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1,22 г, 76%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,17 (дт, J=10,0, 8,3 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=11,3, 7,4, 2,3 Гц, 1H), 6,97 (ддд, J=8,5, 3,9, 1,8 Гц, 1H), 4,93 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 2,64 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,29 (с, 3H), 0,85 (дк, J=7,4, 2,3 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 324,0785, получ. 323,1 (M-1) $^-$.

[00840] **Этап 4:**

[00841] Оксалилхлорид (28 мкл, 0,32 ммоль) добавляли в раствор *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ДМФ (5 мкл, 0,065 ммоль), перемешиваемый при 0 °C, и нагревали смесь до температуры окружающей среды в течение 30 мин перед тем, как концентрировали в вакууме. Остаток подвергали азеотропной перегонке, используя толуол, и растворяли остаток в ДХМ (1 мл). В этот новый раствор добавляли ДИПЭА (46 мкл, 0,26 ммоль) и метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (20,4 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали реакцию при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH и выпаривали смесь в вакууме. Очистка посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной элюент) дала метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (45 мг, 75%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,66 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,20 (дт, J=10,0, 8,3 Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 7,08-6,98 (м, 1H), 5,00 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,91 (дд, J=10,3, 8,5 Гц, 1H), 2,67 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,71 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,88 (дт, J=7,3, 2,4 Гц, 3H) м. д.; ^{19}F ЯМР (471 МГц, хлороформ-d) δ -74,42, -136,68 (д, J=21,4 Гц), -138,88 (д, J=21,4 Гц) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 458,1265, получ. 459,2 (M+1) $^+$.

[00842] **Этап 5:**

[00843] Метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (45 мг, 0,098 ммоль) растворяли в метанольном аммиаке (3 мл 7 М, 21,00 ммоль) и MeOH (2,5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,5 часа. Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 1 часа 40 мин перед добавлением дополнительного количества метанольного аммиака (3 мл 7 М, 21,00 ммоль). Еще через 20 мин реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Очистка посредством препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (основной элюент) дала *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (15 мг). ИЭР-МС *m/z* расщ. 443,12683, получ. 444,2 (M+1)⁺; 442,2 (M-1)⁻.

[00844] **Этап 6:**

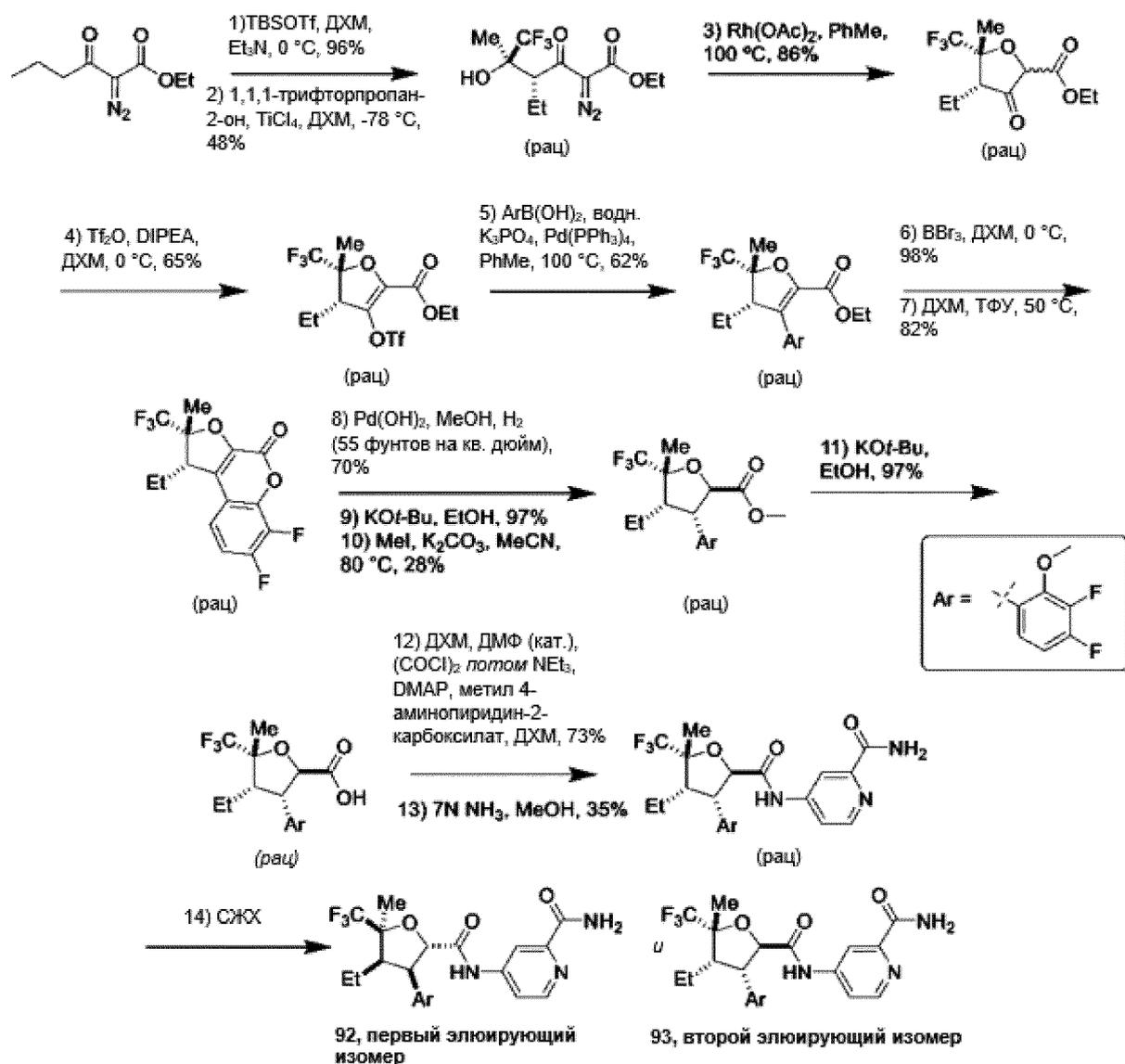
[00845] *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies с получением двух одиночных изомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

[00846] **Первый элюирующийся изомер (rt=0,64 мин):** *рел*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**90**, 2 мг, 5%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,63 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,71-7,55 (м, 1H), 7,48 (ддд, J=12,3, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=10,8, 8,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,11 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=9,7, 7,6 Гц, 1H), 2,76 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 0,83-0,64 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 443,12683, получ. 444,2 (M+1)⁺; 442,2 (M-1)⁻.

[00847] **Второй элюирующийся изомер (rt=1,29 мин):** *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифторметил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**91**, 3 мг, 7%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=12,1, 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=10,7, 8,6 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=9,5, 3,5 Гц, 1H), 5,12 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=9,7, 7,7 Гц, 1H), 2,76 (п, J=7,4 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 0,75 (дд, J=7,4, 2,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 443,12683, получ. 444,2 (M+1)⁺; 442,2 (M-1)⁻.

Пример 16

рел-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**92**) и *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**93**)



[00848] Этап 1:

[00849] В перемешиваемый раствор этил 2-диазо-3-оксогоксаноата (5 г, 24,47 ммоль) в ДХМ (50 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли ТЭА (6,5340 г, 9 мл, 64,57 ммоль). Очень медленно добавляли [*трет*-бутил(диметил)силил] трифторметансульфонат (8,6250 г, 7,5 мл, 32,63 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин при 0 °С. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл), а органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением этил (*Z*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-диазогекс-3-еноата (7 г, 96%), который использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 5,16 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,18 (к, J=7,1 Гц, 4H), 2,04-2,11 (м, 3H), 1,21 (т, J=8 Гц, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,12 (с, 6H) м. д.

[00850] Этап 2:

[00851] В перемешиваемый раствор 1,1,1-трифторпропан-2-она (70 г, 624,72 ммоль) в ДХМ (448 мл), перемешиваемый при -78 °С, очень медленно добавляли TiCl₄ (617 мл 1 M, 617,00 ммоль). Добавляли раствор этил (*Z*)-3-[*трет*-

бутил(диметил)силил]окси-2-диазогекс-3-еноата (150 г, 452,33 ммоль) в ДХМ (152 мл, предварительно высушенный над $MgSO_4$) и перемешивали реакцию в течение 1 часа при этой температуре. Реакционную смесь гасили водой (260 мл), слои разделяли, а органический слой промывали дополнительным количеством воды (200 мл), сушили ($MgSO_4$) и концентрировали в вакууме с получением этил *rac*-(4R,5R)-2-диазо-4-этил-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-5-метил-3-оксогексаноата (66 г, 48%) в виде светло-красной жидкости, которую использовали без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 6,17 (с, 1H), 4,21-4,27(м, 2H), 4,1(д, J=9,2 Гц, 1H), 1,77-1,82 (м, 1H) 1,64-1,68 (м, 1H), 1,29 (с, 3H), 1,24 (т, J=7 Гц, 3H), 0,83 (т, J=7,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 296,0984, получ. 297,1 (M+1)⁺.

[00852] **Этап 3:**

[00853] В перемешиваемый раствор ацетата родия (II) (985 мг, 2,23 ммоль) в толуоле (340 мл), перемешиваемый при 100 °С, медленно добавляли раствор этил *rac*-(4R,5R)-2-диазо-4-этил-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-5-метил-3-оксогексаноат (66 г, 219,23 ммоль) в толуоле (1320 мл) в течение 1 часа. После полного расхода исходного материала реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением этил *rac*-(4R,5R)-4-этил-5-метил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (53 г, 86%) в виде светло-желтой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 4,79 (с, 1H), 4,20-4,13 (м, 2H), 2,95 (т, J=4 Гц, 1H), 1,66 (с, 3H), 1,49-1,41(м, 2H), 1,20-1,14(м, 3H), 1,06 (т, J=3,7 Гц, 3H) м. д.

[00854] **Этап 4:**

[00855] В перемешиваемый раствор этил *rac*-(4R,5R)-4-этил-5-метил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (53 г, 187,71 ммоль) в ДХМ (340 мл), перемешиваемый при 0 °С, по каплям добавляли ДИПЭА (28,196 г, 38 мл, 218,16 ммоль), потом раствор трифторметансульфонового ангидрида (63,840 г, 38 мл, 226,27 ммоль) в ДХМ (190 мл) в течение 20 мин. После добавления реакцию смесь гасили добавлением холодной воды и разводили в гексане. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-1% EtOAc в гексане) дала этил *rac*-(4R,5R)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (50 г, 65%). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,36 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,01 (т, J=6,9 Гц, 1H), 1,92-1,75 (м, J=7,1 Гц, 2H), 1,64 (с, 3H), 1,35 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,07 (т, J=7,5 Гц, 3H) м. д.

[00856] **Этап 5:**

[00857] В перемешиваемый раствор (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (28 г, 148,99 ммоль) и этил *rac*-(4R,5R)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (50 г, 122,41 ммоль) в толуоле (1000 мл) добавляли K_3PO_4 (188 мл 2 M, 376,00 ммоль). Смесь дегазировали газообразным N_2 в течение 20 мин перед добавлением $Pd(PPh_3)_4$ (7,2 г, 6,23 ммоль) и

нагревали реакционную смесь до 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат разводили водой (500 мл), а водный слой экстрагировали EtOAc (2×750 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-2% EtOAc в гексане) дала этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (30,82 г, 62%) в виде светло-желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,91-6,76 (м, 2H), 4,12 (кк, J=6,8, 3,6 Гц, 2H), 3,90 (д, J=2,2 Гц, 3H), 3,32 (т, J=7,0 Гц, 1H), 1,72 (с, 3H), 1,63-1,68 (м, 1H), 1,46 (дк, J=14,6, 7,3 Гц, 1H), 1,11 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,78 (т, J=7,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 394,1204, получ. 395,2 (M+1)⁺.

[00858] **Этап 6:**

[00859] В раствор этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (30,8 г, 78,11 ммоль) в ДХМ (275 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли BBr₃ (100 мл 1 М, 100,0 ммоль) в течение 35 мин. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа, затем гасили при этой температуре медленным добавлением смеси воды (110 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (110 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ (2×100 мл), а объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (29,1 г, 98%) в виде оранжево-коричневого порошкообразного твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,85 (ддд, J=8,8, 5,7, 2,2 Гц, 1H), 6,77 (ддд, J=9,6, 8,8, 7,3 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,30-4,12 (м, 2H), 3,44-3,33 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 3H), 1,74-1,63 (м, 1H), 1,60-1,46 (м, 1H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 380,1047, получ. 381,2 (M+1)⁺; 379,0 (M-1)⁻.

[00860] **Этап 7:**

[00861] ТФУ (11,8 мл, 153,2 ммоль) добавляли в раствор этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (29,1 г, 76,52 ммоль) и растворяли в ДХМ (200 мл), перемешивая при температуре окружающей среды. Смесь нагревали при 50 °С в течение 1 часа 45 мин перед охлаждением до температуры окружающей среды и гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (800 мл). Слои разделяли, водный слой экстрагировали ДХМ (3×200 мл), а объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток перерастворяли в ДХМ (50 мл) и сверху добавляли слой гептана (100 мл). Смесь оставляли отстаиваться при температуре окружающей среды в течение ночи, а полученное твердое вещество выделяли путем фильтрации, промывая минимальным количеством гептана. Фильтрат концентрировали в вакууме, перерастворяли в ДХМ и добавляли сверху слой гептана. Смесь оставляли отстаиваться при температуре окружающей среды в течение ночи, а полученный второй сбор твердого

вещества выделяли путем фильтрации, промывая минимальным количеством гептана. Сборы объединяли с получением *rac*-(1S,2R)-1-этил-6,7-дифтор-2-метил-2-(трифторметил)-1H-фуоро[2,3-с]хромен-4-она (21,0 г, 82%) в виде рассыпчатого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,22-7,07 (м, 2H), 3,49 (дд, J=7,3, 4,5 Гц, 1H), 2,16-1,92 (м, 2H), 1,66 (к, J=1,1 Гц, 3H), 1,06-0,96 (м, 3H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (471 МГц, хлороформ-d) δ -74,15, -133,57 (д, J=20,1 Гц), -153,89 (д, J=20,1 Гц) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 334,06284, получ. 335,1 (M+1)⁺; 333,1 (M-1)⁻.

[00862] **Этап 8:**

[00863] Pd(OH)₂ (27 г 10% масс./масс., 19,23 ммоль) добавляли в сосуд Парра, содержащий раствор *rac*-(1S,2R)-1-этил-6,7-дифтор-2-метил-2-(трифторметил)-1H-фуоро[2,3-с]хромен-4-она (21 г, 62,83 ммоль) в MeOH (460 мл), который сначала обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин при 45 °C для внесения материала в раствор. Колбу три раза эвакуировали и повторно наполняли H₂ перед встряхиванием при давлении 55 фунт/кв. дюйм водорода в течение 24 ч. Катализатор удаляли путем фильтрации через целит под слоем азота, промывая EtOH. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением метил *rac*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (16,2 г, 70%) в виде рыхлого белого твердого вещества в смеси диастереомеров, также содержащей 5% кислотного побочного продукта. ИЭР-МС m/z расщ. 368,1047, получ. 368,9 (M+1)⁺; 367,2 (M-1)⁻.

[00864] **Этап 9:**

[00865] Метил *rac*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (1000 мг, 2,616 ммоль) растворяли в этаноле (35 мл) и добавляли KOt-Bu (1,21 г, 10,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи перед тем, как концентрировали в вакууме, а остаток разделяли между EtOAc и 1 M HCl. Слои разделяли, а органический слой пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (900 мг, 97%). ИЭР-МС m/z расщ. 354,08905, получ. 356,3 (M+1)⁺.

[00866] **Этап 10:**

[00867] В раствор *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1 г, 2,823 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли K₂CO₃ (1,65 г, 11,94 ммоль) и MeI (1,6 г, 11,27 ммоль). Смесь нагревали в герметично закрытом флаконе при 80 °C в течение 6 часов перед разведением ДХМ, фильтровали, а фильтрат аккуратно концентрировали в вакууме (баня с холодной водой). Очистка посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 10-55% EtOAc в гептане) дала метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (300 мг, 28%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,17-7,08 (м, 2H), 5,13 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=8,7, 6,1 Гц, 1H), 3,89 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,75 (ддд, J=10,5, 8,6, 4,2 Гц, 1H), 1,54-1,48 (м, 3H), 1,52-1,36 (м, 1H), 0,73

(т, J=7,3 Гц, 3H) м. д.

[00868] **Этап 11:**

[00869] В раствор этил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (300 мг, 0,78 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли KOt-Bu (363 мг, 3,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между EtOAc и 1 М HCl и разделяли слои. Органический слой пропускали через картридж фазового сепаратора, а фильтрат выпаривали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (300 мг), которую использовали без какой-либо дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,26-7,10 (м, 2H), 4,79 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,17 (т, J=9, 2 Гц, 1H), 3,92 (д, J=1, 9 Гц, 3H), 1,58-1,48 (м, 3H), 1,45-1,31 (м, 1H), 1,30-1,02 (м, 2H), 0,50 (т, J=7,3 Гц, 3H) м. д.

[00870] **Этап 12:**

[00871] В раствор *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (300 мг, 0,81 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ДМФ (6,4 мкл, 0,083 ммоль) и оксалилхлорид (216 мкл, 2,48 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток разводили в ДХМ (3 мл) и по каплям добавляли в раствор метил 4-аминобензоата (185 мг, 1,22 ммоль), ДМАП (5 мг, 0,041 ммоль) и NEt₃ (350 мкл, 2,51 ммоль) в ДХМ (5 мл), перемешиваемый при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение 16 часов, затем разводили в ДХМ (50 мл) и промывали 2 М HCl (50 мл). Органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали в вакууме с получением метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (300 мг, 73%), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 502,1527, получ. 503,2 (M+1)⁺.

[00872] **Этап 13:**

[00873] Метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (300 мг, 0,5971 ммоль) растворяли в метанольном аммиаке (500 мл 2 М, 1,00 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при температуре окружающей среды перед тем, как концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 0-100% EtOAc в гептане, загруженном в ДХМ) дала *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**116**, 107,1 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 4,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,34 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,91 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,63-2,60 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,47-1,41 (м, 1H), 1,27-1,21 (м, 1H),

0,54 (т, J=7,3 Гц, 3H) м. д.; ^{19}F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) δ -72,26, -138,00 (д, J=21,2 Гц), -154,96 (д, J=21,2 Гц) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 487,15305, получ. 488,4 (M+1)⁺.

[00874] **Этап 14:**

[00875] *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (245 мг, 0,480 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies с получением двух одиночных изомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

[00876] **Первый элюирующийся изомер (rt=0,96 мин):** *рел*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**92**, 78,6 мг, 67%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,50 (дд, J=5,5, 0,6 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,62-7,61 (м, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 4,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,34 (т, J=9,1 Гц, 1H), 3,91 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,48-1,39 (м, 1H), 1,28-1,19 (м, 1H), 0,54 (т, J=7,3 Гц, 3H) м. д.; ^{19}F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) δ -72,26, -138,00 (д, J=21,3 Гц), -154,96 (д, J=21,4 Гц) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 487,15305, получ. 488,5 (M+1)⁺.

[00877] **Второй элюирующийся изомер (rt=2,07 мин):** *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4-этил-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**93**, 87,5 мг, 74%). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,65 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,06 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 4,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,34 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,91 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,65-2,60 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,48-1,40 (м, 1H), 1,28-1,19 (м, 1H), 0,54 (т, J=7,3 Гц, 3H) м. д.; ^{19}F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) δ -72,26, -138,00 (д, J=21,2 Гц), -154,96 (д, J=21,4 Гц) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 487,15305, получ. 488,8 (M+1)⁺.

[00878] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 16, за исключением использования этил 4-циклопропил-2-диазо-3-оксобутаноата в качестве исходного материала вместо этил 2-диазо-3-оксогексаноата на этапе 1. На этапе 8 использовали давление водорода в 1 атм вместо 55 фунт/кв. дюйм. Условия, используемые для этапа сапонификации 11 аналогичны условиям, используемым в примере 3, этап 10 Очистку на этапе 14 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку Lux Cellulose-2, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Phenomenex, Inc. с получением двух одиночных изомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

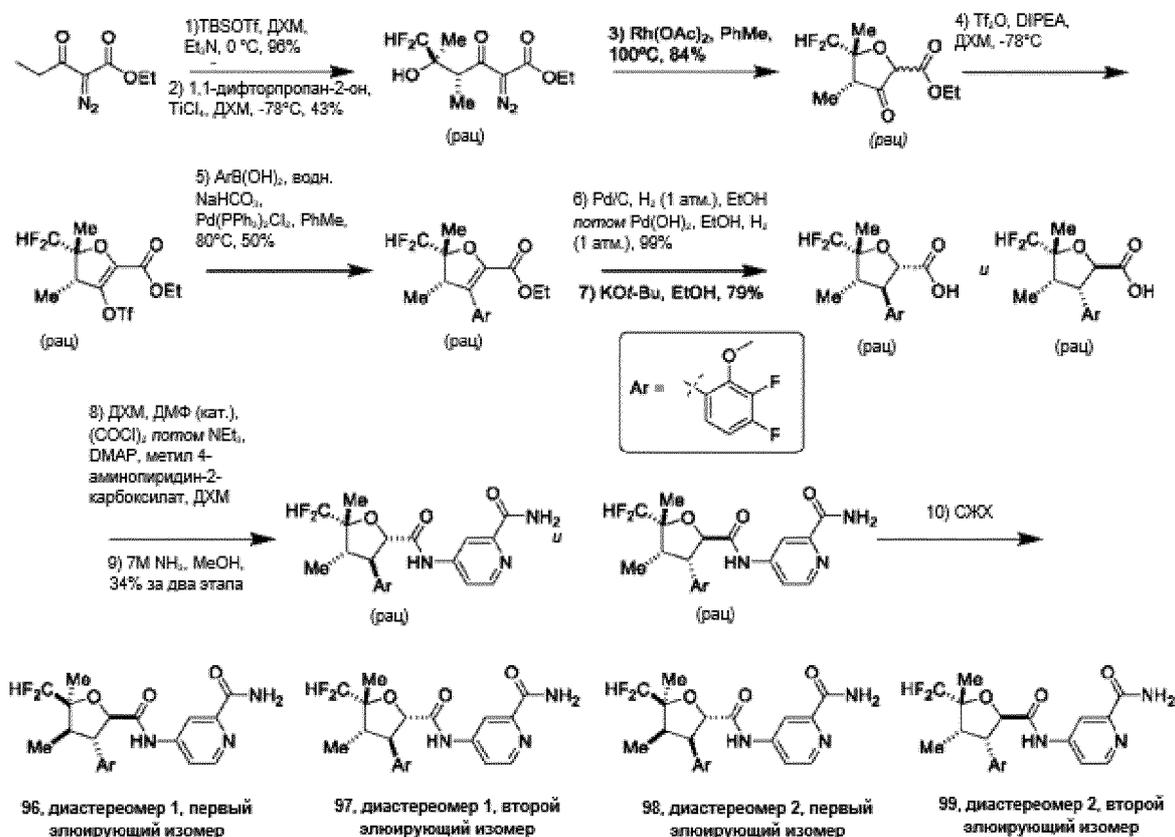
№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
94	<i>рел</i> -(2S,3R,4R,5S)-4-[[4-циклопропил-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-	ИЭР-МС m/z расщ. 499,15305, получ. 500,1 (M+1) ⁺ ; 498,2 (M-1) ⁻ ; время	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,69 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,1 Гц,

	<p>(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p> <p>(первый элюирующийся пик по СЖХ на колонке Lux Cellulose-2, $t_r=2,32$ мин)</p>	<p>удержания: 3,32 минуты</p>	<p>^1H), 8,05 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,24 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,20-7,11 (м, 1H), 5,14 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,31 (дд, $J=10,3$, 8,3 Гц, 1H), 3,92 (д, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,88 (дд, $J=11,6$, 8,2 Гц, 1H), 1,58 (с, 3H), 0,63 (с, 1H), 0,45 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 0,20 (к, $J=4,7$ Гц, 1H), -0,04 - -0,17 (м, 1H), -0,48 (дд, $J=9,6$, 5,0 Гц, 1H) м. д.</p>
95	<p><i>rel</i>-(2R,3S,4S,5R)-4-[[4-циклопропил-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид</p> <p>(второй элюирующийся пик по СЖХ на колонке Lux Cellulose-2, $t_r=3,59$ мин)</p>	<p>ИЭР-МС m/z расщ. 499,15305, получ. 500,6 ($M+1$)⁺; 498,7 ($M-1$)⁻;</p> <p>удержания: 3,32 минуты</p>	<p>^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,77 (с, 1H), 8,58 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=5,5$, 2,2 Гц, 1H), 7,69 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,32 (ддд, $J=8,1$, 5,8, 1,8 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 5,23 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,40 (дд, $J=10,4$, 8,2 Гц, 1H), 4,01 (д, $J=1,9$ Гц, 3H), 1,96 (дд, $J=11,7$, 8,3 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H), 0,71 (с, 1H), 0,51 (тд, $J=8,6$, 4,6 Гц, 1H), 0,28 (дт, $J=10,0$, 5,0 Гц,</p>

			1H), 0,06 - -0,06 (м, 1H), -0,40 (дд, J=9,7, 4,9 Гц, 1H) м. д.
--	--	--	--

Пример 17

рел-(2R,3S,4R,5S)- 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**96**), *рел*-(2S,3R,4S,5R)- 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**97**), *рел*-(2S,3R,4R,5S)- 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**98**) и *рел*-(2R,3S,4S,5R)- 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**99**)



[00879] Этап 1:

[00880] В раствор этил 2-диазо-3-оксопентаноата (30 г, 172,77 ммоль) в ДХМ (300 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли Et₃N (45,999 г, 64 мл, 450,03 ммоль). Медленно добавляли TBSOTf (55,223 г, 49 мл, 204,73 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин при той же температуре. Реакционную смесь разводили 30% водным раствором NaHCO₃ (200 мл), слои разделяли, а органический слой промывали водой (500 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением этил *рац*-(Z)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-диазопент-3-еноата (48 г, 98%), который использовали без

дополнительной очистки.

[00881] **Этап 2:**

[00882] В раствор 1,1-дифторпропан-2-она (14 г, 148,84 ммоль) в ДХМ (100 мл), перемешиваемый при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, по каплям добавляли TiCl_4 (28,545 г, 16,5 мл, 150,49 ммоль) и этил (*Z*)-3-[*трет*-бутил(диметил)силил]окси-2-диазопент-3-еноат (20 г, 73,964 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин перед разведением в воде. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2) дала этил *рац*-(4*R*,5*R*)-2-диазо-6,6-дифтор-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксогексаноат (8,5 г, 43%) в виде жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,74 (т, $J=56,12$ Гц, 1H), 4,31(к, $J=14,24$ Гц, 2H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,67 (с, 1H), 1,34 (д, $J=7,16$ Гц, 3H), 1,30 (с, 3H), 1,26-1,23 (м, 3H) м. д.

[00883] **Этап 3:**

[00884] Раствор ацетата родия (II) (3 мг, 0,0068 ммоль) в толуоле перемешивали при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин перед добавлением раствора этил *рац*-(4*R*,5*R*)-2-диазо-6,6-дифтор-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксогексаноата (120 мг, 0,45 ммоль) в толуоле. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 45 мин, затем охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил *рац*-(4*R*,5*R*)-5-(дифторметил)-4,5-диметил-3-оксотетрагидрофуран-2-карбоксилата (90 мг, 84%) в виде светло-коричневой жидкости, которую использовали без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,66 (т, $J=54,62$ Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,30-4,22 (м, 2H), 2,54-2,46 (м, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,38-1,28 (м, 6H) м. д.

[00885] **Этап 4:**

[00886] Трифлатный ангидрид (1,85 мл, 11,00 ммоль) по каплям добавляли в раствор этил *рац*-(4*R*,5*R*)-5-(дифторметил)-4,5-диметил-3-оксо-тетрагидрофуран-2-карбоксилата (2000 мг, 8,47 ммоль) и NEt_3 (3,55 мл, 25,47 ммоль) в ДХМ (40 мл) с перемешиванием при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 2 часа добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали в вакууме с получением этил *рац*-(4*R*,5*R*)-5-(дифторметил)-4,5-диметил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (3,8 г), содержащего некоторое количество NEt_3 , который использовали в таком виде на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 368,0353, получ. 369,2 ($M+1$)⁺.

[00887] **Этап 5:**

[00888] Смесь этил *рац*-(4*R*,5*R*)-5-(дифторметил)-4,5-диметил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (3250 мг, 8,83 ммоль), (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (2,0 г, 10,64 ммоль) и насыщенного водного раствора NaHCO_3 (в избытке) в диоксане (80 мл) дегазировали и повторно наполняли азотом. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (321 мг, 0,46 ммоль) и

дополнительно дегазировали смесь. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc, промывали водой и соевым раствором, а органический слой фильтровали через целит (10 г), промывая EtOAc, и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 20-40% EtOAc в гептане, загруженный в ДХМ) дала этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (1,6 г, 50%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,23-7,10 (м, 1H), 7,10-6,97 (м, 1H), 6,51-6,13 (м, 1H), 4,12-3,95 (м, 2H), 3,82 (дд, J=5,4, 1,8 Гц, 3H), 3,36 (м, 1H), 1,47 (д, J=1,4 Гц, 3H), 1,31-1,14 (м, 3H), 1,08-0,82 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 362,11414, получ. 363,3 (M+1)⁺.

[00889] **Этап 6:**

[00890] EtOH (20 мл) добавляли в колбу, содержащую этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметил-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (300 мг, 0,83 ммоль) и Pd/C (900 мг, 0,85 ммоль). Смесь дегазировали и затем перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали EtOH, а фильтрат концентрировали в вакууме. В остаток добавляли Pd(OH)₂/C (20% масс., 1 эквивалент) и EtOH (20 мл), а смесь дегазировали и перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением смеси изомеров этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксилата (300 мг, 99%). ИЭР-МС m/z расщ. 364,12976, получ. 365,1 (M+1)⁺.

[00891] **Этап 7:**

[00892] В раствор смеси изомеров этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксилата (300 мг, 0,82 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли KOt-Bu (380 мг, 3,39 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между EtOAc и 1 M HCl, слои разделяли, а органический слой пропускали через картридж фазового сепаратора. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением смеси изомеров 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (220 мг, 79%) в виде бесцветного масла. ИЭР-МС m/z расщ. 336,09848, получ. 335,1 (M-1)⁻.

[00893] **Этапы 8 и 9:**

[00894] В раствор смеси изомеров 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (220 мг, 0,65 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ДМФ (5 мкл, 0,065 ммоль) и оксалилхлорид (180 мкл, 2,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и по каплям добавляли в течение 5 мин в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (150 мг, 0,99

ммоль), ДМАП (4 мг, 0,033 ммоль) и NEt_3 (280 мкл, 2,01 ммоль) в ДХМ (5 мл), перемешиваемый при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение ночи, затем выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в метанольном аммиаке (7 М, 5 мл) и перемешивали раствор при температуре окружающей среды в течение ночи перед выпариванием в вакууме. Очистка посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной элюент) дала два диастереомера *rac*-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (всего 100 мг, 34%) в отношении 1:1. ИЭР-МС m/z расщ. 455,14682, получ. 456,1 ($\text{M}+1$)⁺; 454,1 ($\text{M}-1$)⁻.

[00895] **Этап 10:**

[00896] Каждый из двух разделенных диастереомеров *rac*-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (100 мг, 0,2196 ммоль) дополнительно очищали посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies с получением одиночных изомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

[00897] **Первый элюирующийся изомер диастереомера 1 (rt=4,45 мин):** *rel*- (2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**96**, 16,9 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,86 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,4 Гц, 2H), 6,79-6,67 (м, 2H), 5,87 (с, 1H), 5,80 (т, 1H), 4,92 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 4,04 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,55 (дк, J=13,8, 7,1 Гц, 1H), 1,65 (т, J=1,6 Гц, 3H), 1,12 (дд, J=7,0, 1,6 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 455,14682, получ. 456,1 ($\text{M}+1$)⁺; 454,1 ($\text{M}-1$)⁻

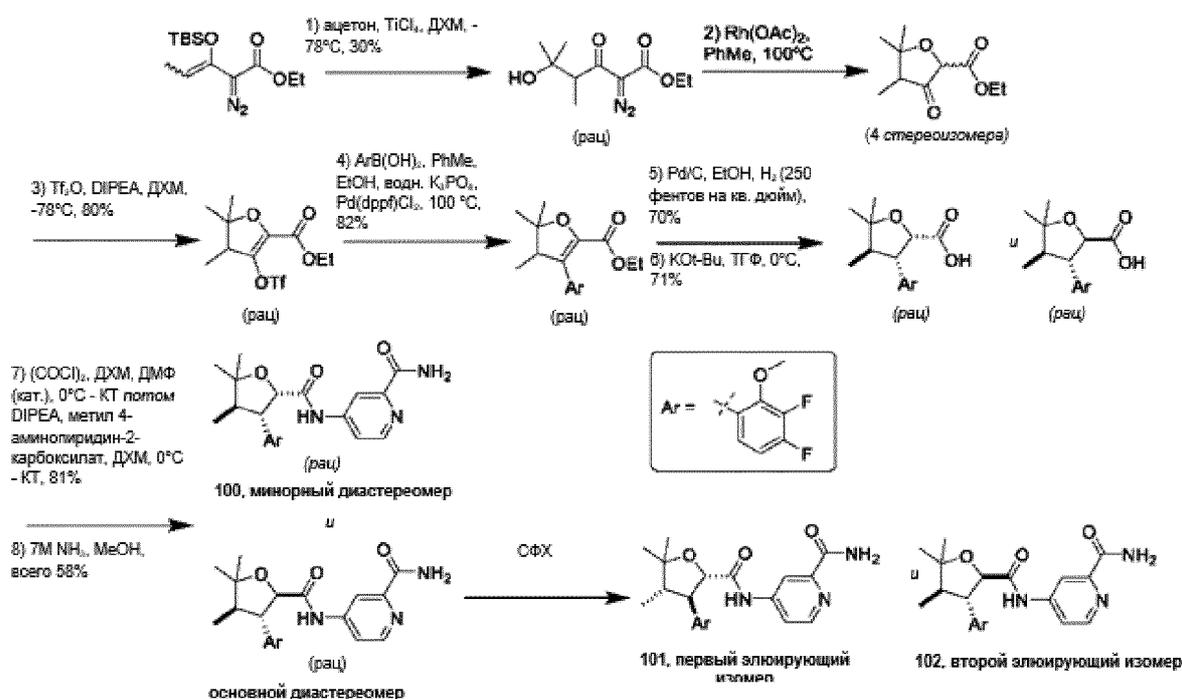
[00898] **Второй элюирующийся изомер диастереомера 1 (rt=5,00 мин):** *rel*- (2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**97**, 16,5 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,72 (с, 1H), 8,38 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,03 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 6,91-6,77 (м, 2H), 5,77 (т, J=54,4 Гц, 1H), 5,62 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,62 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,89 (д, J=2,3 Гц, 3H), 3,57 (ддд, J=12,1, 9,7, 2,2 Гц, 1H), 2,38 (дкд, J=14,3, 7,1, 2,8 Гц, 1H), 1,42 (д, J=1,7 Гц, 3H), 0,93 (дд, J=7,2, 1,2 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 455,14682, получ. 456,1 ($\text{M}+1$)⁺; 454,1 ($\text{M}-1$)⁻.

[00899] **Первый элюирующийся изомер диастереомера 2 (rt=3,34 мин):** *rel*- (2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**98**, 17,8 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,84 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=5,8, 2,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,2 Гц, 2H), 6,77-6,69 (м, 2H), 5,85 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,80 (т, J=54,5 Гц, 1H), 4,92 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,11 (т, J=11,1 Гц, 1H), 4,03 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,55 (дк, J=14,0, 7,1 Гц, 1H), 1,65 (т, J=1,6 Гц, 3H), 1,16-1,08 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 455,14682, получ. 456,1 ($\text{M}+1$)⁺; 454,1 ($\text{M}-1$)⁻.

[00900] **Второй элюирующийся изомер диастереомера 2 (rt=4,00 мин):** *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(дифторметил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**99**, 18,1 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,81 (с, 1H), 8,47 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,11 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=2,3, 0,6$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,01-6,86 (м, 2H), 5,80 (т, $J=54,3$ Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,71 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J=2,3$ Гц, 3H), 3,66 (ддд, $J=12,1, 9,7, 2,2$ Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,54-2,40 (м, 1H), 1,02 (дд, $J=7,2, 1,1$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расч. 455,14682, получ. 456,1 ($M+1$) $^+$; 454,1 ($M-1$) $^-$.

Пример 18

рац-(2S,3S,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**100**), *рел*-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**101**) и *рел*-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**102**)



[00901] Этап 1:

[00902] В раствор ацетона (5,3 мл, 71,54 ммоль) в ДХМ (100 мл), перемешиваемый при -78°C , по каплям добавляли TiCl_4 (12,90 г, 7,5 мл, 68,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин перед тем, как по каплям добавляли раствор этил (E)-3-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-дiazопент-3-еноата (15 г, 52,738 ммоль) в ДХМ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Смесь разводили ДХМ, слои разделяли, а органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-30% EtOAc в гексане) дала

этил *рац*-2-диазо-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксогексаноат в виде бледно-желтой жидкости (3,6 г, 30%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,29 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,69 (к, J=7,0 Гц, 1H), 3,46 (шир. с, 1H), 1,32 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,26 (с, 3H) 1,24-1,15 (м, 6H) м. д.

[00903] Этап 2:

[00904] Раствор ацетата родия (II) (64 мг, 0,14 ммоль) в толуоле (36 мл) нагревали при 100 °С в течение 10 минут, затем нагревание прекращали и по каплям добавляли раствор этил *рац*-2-диазо-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксогексаноата (6,58 г, 28,83 ммоль) в толуоле (95 мл). Реакционную смесь нагревали при рефлюксе в течение 1 часа, затем фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил *рац*-4,5,5-триметил-3-оксотетрагидрофуран-2-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки.

[00905] Этап 3:

[00906] В раствор этил *рац*-4,5,5-триметил-3-оксотетрагидрофуран-2-карбоксилата (2,83 г, 14,13 ммоль) в ДХМ (5 мл), перемешиваемый при -78 °С, добавляли ДИПЭА (3,1 мл, 17,80 ммоль). Раствор трифлатного ангидрида (4,20 г, 2,5 мл, 14,89 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли в течение 20 мин. После завершения добавления реакционную смесь разводили ДХМ и водой, слои разделяли, а органический слой сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением этил *рац*-2,2,3-триметил-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (3,76 г, 80%) в виде коричневой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,33 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,93 (к, J=7,1 Гц, 1H), 1,45 (с, 3H), 1,38-1,30 (м, 6H), 1,14 (д, J=7,1 Гц, 3H) м. д.

[00907] Этап 4:

[00908] В раствор этил *рац*-2,2,3-триметил-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (3,1 г, 8,03 ммоль) в толуоле (19 мл) и EtOH (9,5 мл) добавляли (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (2,1 г, 11,17 ммоль) и K_3PO_4 (13 мл 2 M, 26,00 ммоль). Реакционную смесь продували аргоном в течение 20 мин перед добавлением [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (197 мг, 0,24 ммоль) и перемешивали смесь при 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток разводили в EtOAc (150 мл). Слои разделяли, а органический слой концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-50% EtOAc в гексане) дала этил *рац*-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,2,3-триметил-3H-фуран-5-карбоксилат (2,16 г, 82%) в виде светло-желтой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,89-6,72 (м, 2H), 4,26-4,01 (м, 2H), 3,88 (д, J=1,9 Гц, 3H), 3,07 (к, J=7,2 Гц, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,10 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,89 (д, J=7,2 Гц, 3H) м. д.

[00909] Этап 5:

[00910] Раствор этил *рац*-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,2,3-триметил-3H-фуран-5-карбоксилата (1 г, 3,06 ммоль) в EtOH (40 мл) дегазировали в течение 10 мин перед добавлением Pd/C (500 мг, 4,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при давлении водорода 250 фунт/кв. дюйм в течение 16 часов при температуре окружающей

среды, затем фильтровали через целит, а фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 5% этилацетата в гексане) дала смесь изомеров этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксилата (700 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,84-6,73 (м, 2H), 4,70 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,03 (д, $J=2,3$ Гц, 3H), 3,83-3,70 (м, 2H), 3,45-3,26 (м, 1H), 2,46 (к, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,88-0,76 (м, 6H) м. д.

[00911] **Этап 6:**

[00912] В раствор смеси изомеров этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксилата (600 мг, 1,83 ммоль) в ТГФ (10 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли KOt-Bu (862 мг, 7,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 9 часов, затем гасили добавлением 2 н. HCl. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc и водой. Органический слой сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-100% EtOAc в гексане) дала смеси изомеров 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (390 мг, 71%).

[00913] **Этап 7:**

[00914] Оксалилхлорид (105 мкл, 1,20 ммоль) добавляли в раствор смеси изомеров 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (120 мг, 0,40 ммоль) и ДМФ (5 мкл, 0,065 ммоль) в ДХМ (3 мл), перемешиваемый при 0 °С. Смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (2 мл) и охлаждали раствор до 0 °С перед добавлением метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,66 ммоль) и ДИПЭА (235 мкл, 1,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, оставляли нагреваться до температуры окружающей среды, затем гасили водой (20 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×20 мл), а объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (12 г SiO_2 , 0-15% MeOH в ДХМ) дала метил 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (140 мг, 81%) в виде бесцветного масла, содержащего неразделимую смесь диастереомеров. ИЭР-МС m/z расщ. 434,1653, получ. 435,5 ($M+1$)⁺; 433,5 ($M-1$)⁻.

[00915] **Этапы 8 и 9:**

[00916] Раствор смеси диастереомеров метил 4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (140 мг, 0,32 ммоль) в метанольном аммиаке (9 мл 7 М, 63,00 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-10% MeOH в ДХМ) и последующей обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной элюент) дала два диастереомера:

[00917] **Первый элюирующийся минорный диастереоизомер:** *rac*-(2R,3R,4S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**100**, 17 мг, 12%). ^1H ЯМР (500 МГц,

хлороформ-d) δ 8,68 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,67 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,60 (дд, J=9,0, 6,1 Гц, 2H), 5,58 (с, 1H), 4,57 (д, J=10,1 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,85 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,83 (д, J=6,8 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 419,16565, получ. 420,5 (M+1)⁺; 418,5 (M-1)⁻.

[00918] **Второй элюирующийся основной диастереомер:** *рац*-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (62 мг, 46%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,80 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 1H), 6,90 (ддд, J=8,8, 5,7, 2,1 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,43 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,91-3,84 (м, 3H), 3,47 (дд, J=11,9, 9,7 Гц, 1H), 2,15 (дк, J=11,9, 6,9 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,75 (д, J=6,9 Гц, 3H) м. д.

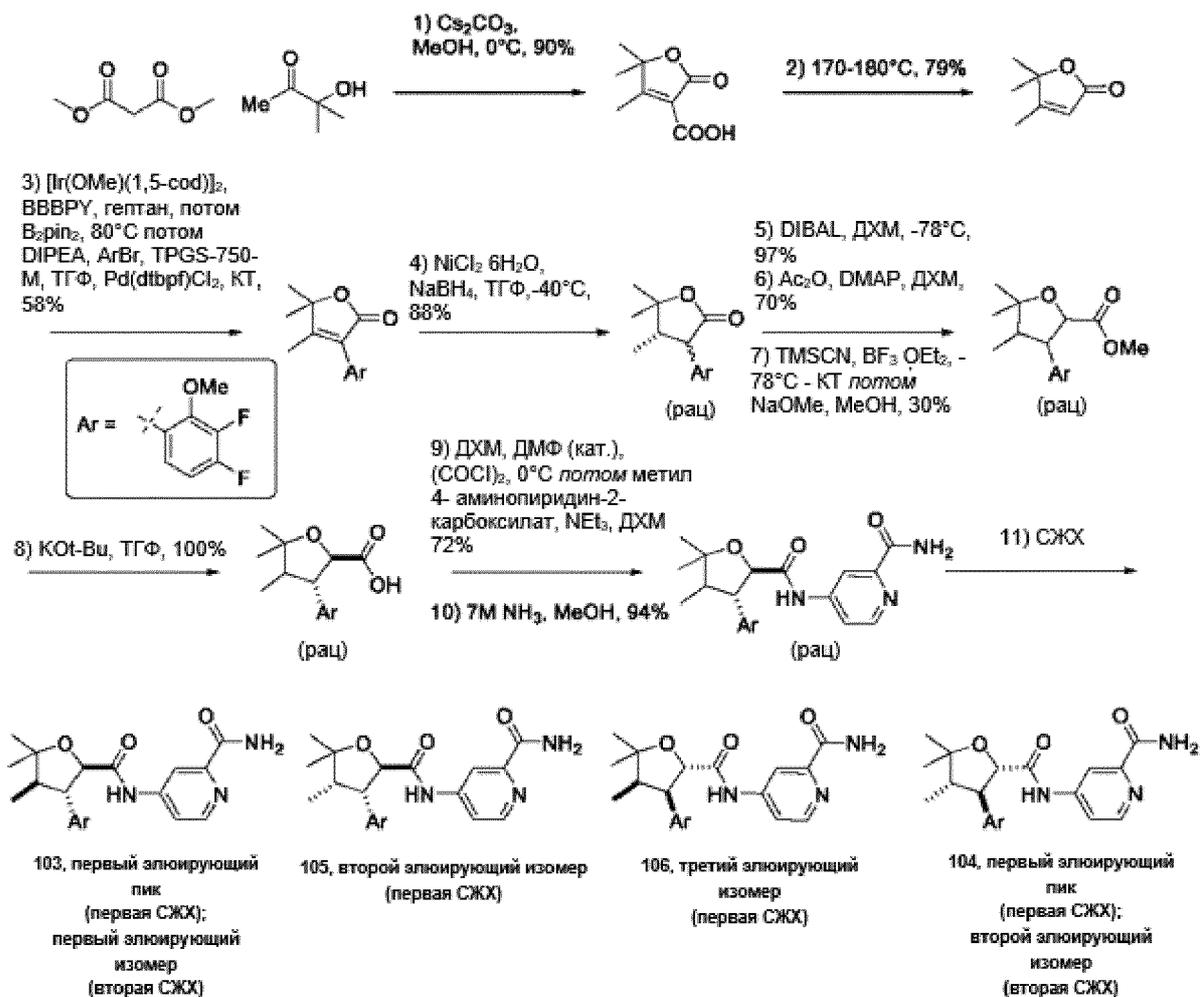
[00919] Энантиомеры основного диастереомера *рац*-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (62 мг, 0,15 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments с получением двух одиночных изомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

[00920] **Первый элюирующийся изомер (rt=2,09 мин):** *рел*-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**101**, 19 мг, 31%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,80 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 1H), 6,90 (ддд, J=8,8, 5,7, 2,1 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,43 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,91-3,84 (м, 3H), 3,47 (дд, J=11,9, 9,7 Гц, 1H), 2,15 (дк, J=11,9, 6,9 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,75 (д, J=6,9 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 419,16565, получ. 420,3 (M+1)⁺; 418,3 (M-1)⁻.

[00921] **Второй элюирующийся изомер (rt=2,87 мин):** *рел*-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**102**, 16 мг, 26%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,80 (с, 1H), 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,81-7,73 (м, 1H), 6,90 (ддд, J=8,8, 5,7, 2,1 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,43 (д, J=9,7 Гц, 1H), 3,91-3,84 (м, 3H), 3,47 (дд, J=11,9, 9,7 Гц, 1H), 2,15 (дк, J=11,9, 6,9 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,75 (д, J=6,9 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 419,16565, получ. 420,3 (M+1)⁺; 418,3 (M-1)⁻.

Пример 19

рел-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**103**), *рел*-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**104**), *рел*-(2R,3S,4S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**105**) и *рел*-(2S,3R,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**106**)



[00922] Этап 1:

[00923] Раствор 3-гидрокси-3-метил-бутан-2-она (39 г, 381,86 ммоль) и диметил пропандиоата (25 г, 21,74 мл, 189,23 ммоль) в MeOH (550 мл) охлаждали до 0 °C и перемешивали в атмосфере азота. Добавляли Cs_2CO_3 (127 г, 389,79 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Реакционную смесь, затем охлаждали до 0 °C и добавляли HCl (630 мл 1 М, 630,00 ммоль). Реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH, а затем добавляли EtOAc (800 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×500 мл), а объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с n-пентаном с получением 4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновой кислоты (29 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,13 (с, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,42 (с, 6H) м. д.

[00924] Этап 2:

[00925] 4,5,5-триметил-2-оксофуран-3-карбоновую кислоту (17 г, 99,904 ммоль) нагревали при 170 °C-180 °C в течение 4 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 15% EtOAc в гексане) дала 4,5,5-триметилфуран-2-он (10 г, 79%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5,81 (с, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,38 (с, 6H) м. д. ИЭР-

МС m/z расщ. 126,0681, получ. 127,6 (M+1)⁺.

[00926] **Этап 3:**

[00927] Смесь димера (1,5-циклооктадин)(метокси)иридия (I) (1,2 г, 1,81 ммоль) и 4,4-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (1,6 г, 5,96 ммоль) в *n*-гептане (50 мл) дегазировали и перемешивали в течение 15 мин в атмосфере азота. Раствор 4,5,5-триметилфуран-2-она (15 г, 118,90 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (31,8 г, 125,23 ммоль) в *n*-гептане (190 мл) дегазировали и перемешивали в атмосфере азота в течение 5 мин, а затем добавляли в первый раствор. Полученную реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды. ДИПЭА (46,75 г, 63 мл, 361,69 ммоль) добавляли в раствор 1-бром-3,4-дифтор-2-метоксибензола (39,8 г, 178,46 ммоль) в TPGS-750-M (40,0 г, 40 мл 2% масс./об., 69,59 ммоль) и ТГФ (240 мл) и смесь дегазировали и перемешивали в атмосфере азота в течение 10 мин. Ее добавляли в охлажденную реакционную смесь, потом PdCl₂(dtbpf) (3 г, 4,60 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь разводили водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×700 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 3-5% EtOAc в гексане) дала 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилфуран-2-он (19 г, 58%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,25-7,23 (м, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 3,81 (д, J=1,72 Гц, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,49 (с, 6H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 268,0911, получ. 269,2 (M+1)⁺.

[00928] **Этап 4:**

[00929] В раствор 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилфуран-2-она (4,2 г, 15,66 ммоль) в MeOH (170 мл) и ТГФ (34 мл), перемешиваемый при -40 °С, добавляли NiCl₂·6H₂O (3,8 г, 15,99 ммоль) и NaBH₄ (3 г, 79,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин перед добавлением дополнительного количества NiCl₂·6H₂O (3,8 г, 15,99 ммоль) и NaBH₄ (3 г, 79,30 ммоль). После полного преобразования реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl, а водный слой экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением *рац*-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-он (3,72 г, 88%) в виде 1:1,4 смеси диастереомеров. ИЭР-МС m/z расщ. 270,10675, получ. 271,4 (M+1)⁺.

[00930] **Этап 5:**

[00931] В раствор *рац*-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-она (3,8 г, 14,06 ммоль) в ДХМ (55 мл), перемешиваемый при -78 °С, добавляли DIBAL (17 мл 1 М, 17,00 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре до наблюдения завершения реакции, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (20 мл) и сегнетовой соли (30% масс./масс. раствор). Смесь разводили ДХМ (20 мл) и интенсивно перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Слои разделяли, а органические слои сушили (MgSO₄) и

концентрировали в вакууме с получением *рац*-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-ола (3,70 г, 97%), который использовали без дополнительной очистки.

[00932] **Этап 6:**

[00933] В раствор *рац*-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-ола (3,7 г, 13,59 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли ДМАП (850 мг, 6,96 ммоль) и уксусный ангидрид (5,3 мл, 56,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем гасили добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл). Смесь интенсивно перемешивали в течение 30 мин, затем слои разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (20 мл), а объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂) дала *рац*-[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-ил]ацетат (3,0 г, 70%) в виде смеси стереоизомеров. Данные для необходимого диастереомера: ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,91 (д, J=1,4 Гц, 1H), 6,86-6,76 (м, 2H), 3,91 (д, J=1,7 Гц, 3H), 2,92 (кд, J=7,0, 1,4 Гц, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,91-0,86 (м, 1H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 314,13297, получ. 256,6 (M-OAc)⁺.

[00934] **Этап 7:**

[00935] В раствор *рац*-[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-ил]ацетата (3 г, 9,544 ммоль) в ДХМ (90 мл), перемешиваемый при -78 °С, добавляли триметилсилилцианид (3,3 мл, 24,75 ммоль) и диэтилоксопио(трифтор)борануид (3,7 мл, 29,98 ммоль). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин, затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. После завершения смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, слои разделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ и фильтровали через целит, затем концентрировали в вакууме. NaOMe (30 мл 0,5 М в метаноле, 15,00 ммоль) добавляли в остаток, а полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи перед гашением добавлением насыщенного раствора лимонной кислоты. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды до наблюдения полного преобразования амидата, затем экстрагировали ДХМ (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением метил *рац*-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксилата (900 мг, 30%), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 314,13297, получ. 315,6 (M+1)⁺.

[00936] **Этап 8:**

[00937] В раствор метил *рац*-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоксилата (440 мг, 1,40 ммоль) в ТГФ (5,4 мл) добавляли KOt-Bu (630 мг, 5,61 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды.

После завершения реакцию смесь гасили добавлением воды, а водный слой промывали ДХМ. Водную фазу подкисляли с помощью 1 М HCl и экстрагировали ДХМ. Органический слой выпаривали в вакууме с получением *rac*-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (420 мг, 100%) в 1:1,4 соотношении диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расщ. 300,1173, получ. 299,6 (M-1)⁻.

[00938] **Этап 9:**

[00939] В раствор *rac*-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (105 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (1,2 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли ДМФ (3 мкл, 0,039 ммоль) и оксалилхлорид (65 мкл, 0,75 ммоль). Смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (600 мкл), а полученный раствор добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (64 мг, 0,42 ммоль) и NEt₃ (68 мкл, 0,49 ммоль) в ДХМ (600 мкл), перемешиваемый при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды в течение 2 часов, гасили добавлением воды (1 капля) и MeOH (2 мл) и концентрировали раствор в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂) дала метил *rac*-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (110 мг, 72%). ИЭР-МС *m/z* расщ. 434,1653, получ. 435,5 (M+1)⁺; 433,6 (M-1)⁻.

[00940] **Этап 10:**

[00941] Метил *rac*-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (110 мг, 0,2532 ммоль) растворяли в метанольном аммиаке (6 мл 4 М, 24,00 ммоль) и перемешивали раствор при температуре окружающей среды. После полного преобразования смесь концентрировали в вакууме с получением *rac*-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (100 мг, 94%) в виде смеси диастереомеров. ИЭР-МС *m/z* расщ. 419,16565, получ. 420,5 (M+1)⁺; 418,7 (M-1)⁻.

[00942] **Этап 11:**

[00943] *rac*-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (85 мг, 0,20 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Lux i-Cellulose-5, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Phenomenex, Inc., получая:

[00944] **Первые элюирующиеся изомеры (rt=4,84 мин):** смесь *rel*-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**103**) и *rel*-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**104**), для которой было необходимо дополнительное разделение.

[00945] **Второй элюирующийся изомер (rt=5,23 мин):** *rel*-(2R,3S,4S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-

карбоксамид (**105**, 10,2 мг). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,46 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,08-8,05 (м, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,22-7,11 (м, 2H), 4,87 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,22 (т, J=8,1 Гц, 1H), 3,91 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,35 (п, J=7,4 Гц, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,59 (д, J=7,3 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 419,16565, получ. 420,6 (M+1) $^+$; 418,5 (M-1) $^-$.

[00946] **Третий элюирующийся изомер (rt=5,67 мин):** *рел*-(2S,3R,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**106**, 14,4 мг). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,32 (шир. с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,34 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,26-7,11 (м, 2H), 4,87 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,22 (т, J=8,1 Гц, 1H), 3,91 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,35 (п, J=7,3 Гц, 1H), 1,40 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,59 (д, J=7,3 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 419,16565, получ. 420,6 (M+1) $^+$; 418,6 (M-1) $^-$.

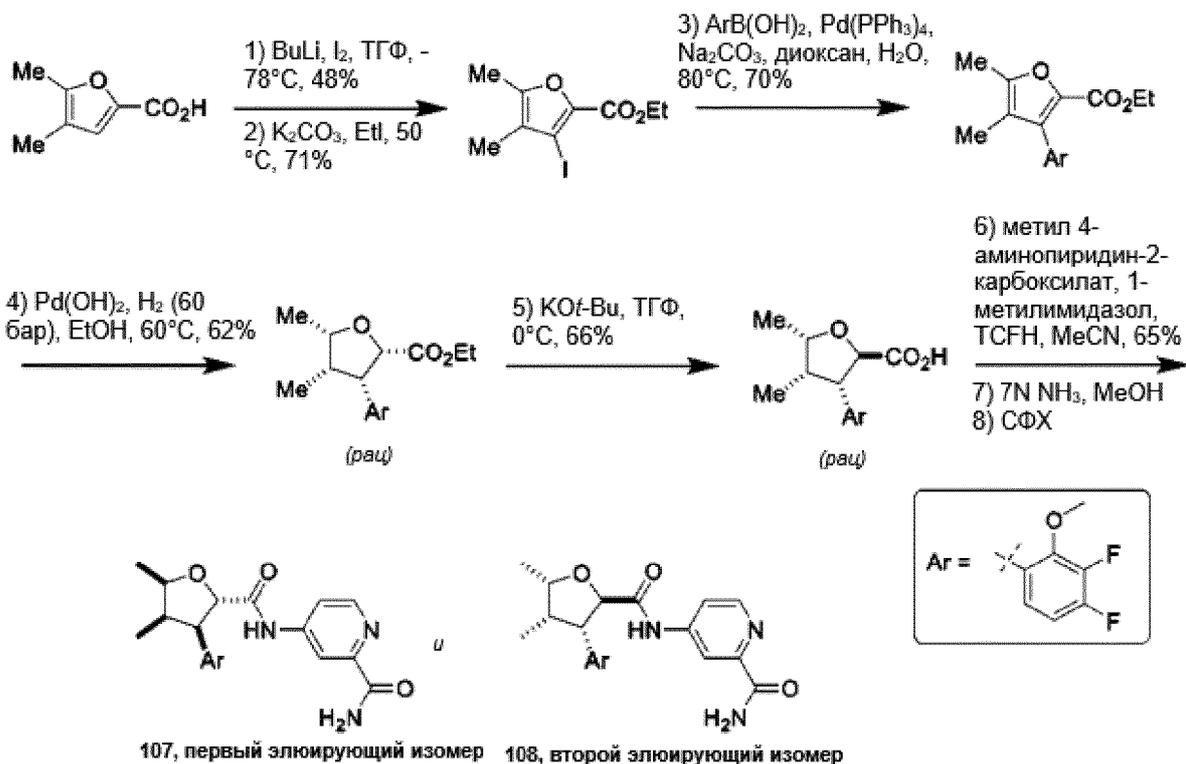
[00947] Первый элюирующийся пик дополнительно разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

[00948] **Первый элюирующийся изомер (rt=2,27 мин):** *рел*-(2R,3S,4R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**103**, 6 мг). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,87 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,26 (ддд, J=8,3, 5,9, 1,9 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=9,4, 7,5 Гц, 1H), 4,53-4,44 (м, 1H), 3,83 (д, J=1,4 Гц, 3H), 3,70-3,59 (м, 1H), 2,19 (дк, J=11,8, 6,8 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,20 (с, 3H), 0,78 (д, J=6,8 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 419,16565, получ. 420,6 (M+1) $^+$; 418,5 (M-1) $^-$.

[00949] **Второй элюирующийся изомер (rt=3,22 мин):** *рел*-(2S,3R,4S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5,5-триметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**104**, 5,4 мг). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,19 (с, 1H), 8,46 (дд, J=5,7, 1,7 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,86 (дт, J=5,7, 1,9 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,26 (дд, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 1H), 4,46 (дд, J=9,4, 1,6 Гц, 1H), 3,83 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,63 (ддд, J=11,2, 9,3, 1,7 Гц, 1H), 2,19 (дтд, J=12,6, 7,6, 5,9 Гц, 1H), 1,37 (д, J=1,7 Гц, 3H), 1,20 (д, J=1,7 Гц, 3H), 0,77 (дд, J=6,9, 1,7 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 419,16565, получ. 420,6 (M+1) $^+$; 418,5 (M-1) $^-$.

Пример 20

рел-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**107**) и *рел*-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**108**)



[00950] Этап 1:

[00951] В раствор 4,5-диметилфуран-2-карбоновой кислоты (1 г, 7,14 ммоль) в ТГФ (15 мл), перемешиваемый при -78 °С, по каплям добавляли n-BuLi (6,56 мл 2,5 М, 16,40 ммоль). Раствор перемешивали при этой температуре в течение 30 мин перед добавлением раствора I₂ (2,35 г, 9,26 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь нагревали до температуры окружающей среды затем разделяли между МТБЭ (30 мл) и водой (30 мл). Органический слой сливали, а водный слой подкисляли до рН 2 добавлением 1 н. НСl и экстрагировали МТБЭ (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением 3-йод-4,5-диметилфуран-2-карбоновой кислоты (950 мг, 48%), которую использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 265,944, получ. 265,3 (M-1)⁻.

[00952] Этап 2:

[00953] В раствор 3-йод-4,5-диметилфуран-2-карбоновой кислоты (900 мг, 3,38 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли K₂CO₃ (1,40 г, 10,13 ммоль) и йодэтан (811 мкл, 10,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 часов перед охлаждением до температуры окружающей среды и разделяли между МТБЭ (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (20 мл), а объединенные органические фракции промывали солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) дала этил 3-йод-4,5-диметилфуран-2-карбоксилат (800 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расщ. 293,97528, получ. 295,3 (M+1)⁺.

[00954] Этап 3:

[00955] В раствор этил 3-йод-4,5-диметилфуран-2-карбоксилата (700 мг, 2,38 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (492 мг, 2,62 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (343 мг, 0,30 ммоль), Na₂CO₃ (3,57 мл 2 М, 7,14 ммоль) и воду (2 мл). Смесь нагревали до 80 °С в течение 2 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (50 мл), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-100% EtOAc в петролейном эфире) дала этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-фуран-2-карбоксилат (520 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,97-6,82 (м, 2H), 4,22 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,81 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,37 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,80 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 310,10165, получ. 311,4 (M+1)⁺.

[00956] Этап 4:

[00957] Раствор этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилфуран-2-карбоксилата (350 мг, 1,128 ммоль) в этаноле (2 мл) прокачивали через 70 мм картридж с катализатором Pd(OH)₂ на аппарате H-cube при 60 °С при давлении водорода 60 бар в течение 48 часов перед тем, как концентрировали в вакууме с получением этил *рац*-(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксилата (245 мг, 62%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,19-7,08 (м, 1H), 6,72 (тд, J=9,3, 7,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,25 (дк, J=9,1, 6,6 Гц, 1H), 4,19-4,02 (м, 1H), 4,02-3,81 (м, 5H), 2,79 (ддт, J=16,4, 8,9, 7,4 Гц, 1H), 1,27-1,04 (м, 3H), 0,86 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,55 (д, J=7,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 314,13297, получ. 315,4 (M+1)⁺.

[00958] Этап 5:

[00959] В раствор этил *рац*-(2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоксилата (400 мг, 1,27 ммоль) в ТГФ (5 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли KOt-Bu (428 мг, 3,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин перед разведением в МТБЭ (5 мл) и гасили добавлением 1 М HCl. Водный слой экстрагировали МТБЭ (5 мл), а объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (270 мг, 66%) в виде масла. ИЭР-МС m/z расщ. 286,10165, получ. 285,4 (M-1)⁻.

[00960] Этап 6:

[00961] В раствор *рац*-(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,3493 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (63 мг, 0,41 ммоль), 1-метилимидазол (100 мкл, 1,26 ммоль) и TCFH (117 мг, 0,42 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов, затем разводили EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением метил *рац*-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-

диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (95 мг, 65%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 420,1497, получ. 421,5 (M+1)⁺.

[00962] **Этапы 7 и 8:**

[00963] В раствор метил *рац*-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (95 мг, 0,23 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли метанольный аммиак (322 мкл 7 M, 2,25 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов перед тем, как концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид.

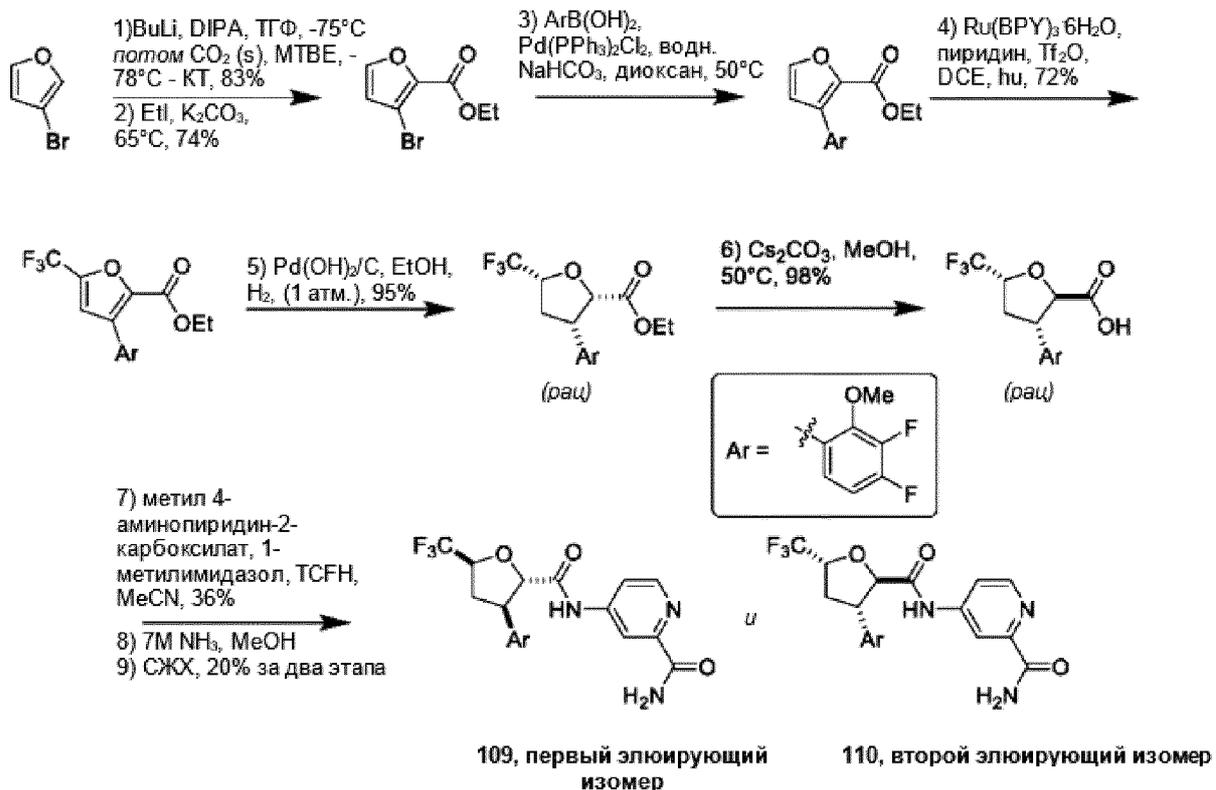
[00964] *рац*-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

[00965] **Первый элюирующийся изомер (rt=1,84 мин):** *рел*-(2S,3R,4R,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**107**, 28 мг, 29%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,96 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,12-7,09 (м, 1H), 7,02-6,83 (м, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,86 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,57-4,41 (м, 1H), 4,10-3,84 (м, 4H), 2,56 (дт, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,35 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,67 (д, J=7,2 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 405,15002, получ. 406,3 (M+1)⁺.

[00966] **Второй элюирующийся изомер (rt=3,28 мин):** *рел*-(2R,3S,4S,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**108**, 28 мг, 30%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,96 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,12-7,09 (м, 1H), 7,02-6,83 (м, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,86 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,57-4,41 (м, 1H), 4,10-3,84 (м, 4H), 2,56 (дт, J=13,5, 6,8 Гц, 1H), 1,35 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,67 (д, J=7,2 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 405,15002, получ. 406,3 (M+1)⁺.

Пример 21

рел-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**109**) и *рел*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**110**)



[00967] Этап 1:

[00968] В раствор диизопропиламина (2,3 мл, 16,41 ммоль) в ТГФ (15 мл), перемешиваемый при -78 °С, добавляли бутиллитий (6 мл 2,5 М, 15,00 ммоль), поддерживая температуру ниже -65 °С. Реакционную смесь перемешивали при -75 °С в течение 30 мин перед тем, как по каплям добавляли раствор 3-бромфурана (2 г, 13,61 ммоль) в ТГФ (10 мл), снова поддерживая температуру ниже -65 °С. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 мин перед медленным добавлением в предварительно охлажденную (до -78 °С) смесь сухого льда (600 мг, 13,63 ммоль) и МТБЭ (25 мл). Во время добавления добавляли дополнительное количество сухого льда. Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение 2 часов перед аккуратным добавлением в воду (50 мл). Слои разделяли, а водную фазу экстрагировали МТБЭ (x 2). Водную фазу подкисляли до pH 3 с помощью 1 М HCl и снова экстрагировали МТБЭ (x 3). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бромфуран-2-карбоновой кислоты (2,17 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,66 (д, J=1,8 Гц, 1H) м. д.

[00969] Этап 2:

[00970] В раствор 3-бромфуран-2-карбоновой кислоты (2,17 г, 11,36 ммоль) в ДМФ (25 мл) добавляли карбонат калия (4,7 г, 34,01 ммоль) и этилийодид (2,7 мл, 33,76 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 40 мин, затем оставляли охлаждаться и перемешивали в течение выходных. Реакционную смесь фильтровали, промывая EtOAc, а фильтрат затем разводили водой. Слои разделяли, а водный слой экстрагировали EtOAc.

Объединенные органические слои промывали водой (x 5), затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и адсорбировали на диатомитовой земле (Telos nm). Очистка посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 0-50% EtOAc в гептане) дала этил 3-бромфуран-2-карбоксилат (1,8322 г, 74%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,50 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,60 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,40 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. д.

[00971] Этап 3:

[00972] Смесь этил 3-бромфуран-2-карбоксилата (1,55 г, 7,08 ммоль), (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (1,45 г, 7,72 ммоль), Pd(PPh₃)Cl₂ (98 мг, 0,14 ммоль) и NaHCO₃ (5 мл) в диоксане (20 мл) нагревали при 50 °С в течение 1 часа перед охлаждением до температуры окружающей среды и разводили EtOAc и водой. Слои разделяли, а водную фазу экстрагировали EtOAc (4 x). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc и адсорбировали на диатомитовой земле (Telos nm). Очистка посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 0-20% EtOAc в гептане) дала этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)фуран-2-карбоксилат (1,5105 г, 76%) в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,59 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,8, 5,9, 2,3 Гц, 1H), 6,90 (ддд, J=9,6, 8,8, 7,3 Гц, 1H), 6,57 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,27 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,82 (д, J=2,0 Гц, 3H), 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 282,07037, получ. 283,4 (M+1)⁺.

[00973] Этап 4:

[00974] В раствор этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)фуран-2-карбоксилата (200 мг, 0,71 ммоль) в ДХЭ (25 мл) добавляли трис(2,2'-бипиридил)дихлоррутения (II) гексагидрат (11 мг, 0,015 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом и по каплям добавляли пиридин (172 мкл, 2,13 ммоль), а потом трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (358 мкл, 2,13 ммоль) в течение 10 мин. Смесь облучали синими светодиодами (фотохимический реактор Penn PhD M2 и Blue LED Hepatochem) в течение 2 часов, перемешивая при температуре окружающей среды (100 об/мин). Этот процесс повторяли 13 раз, а неочищенные смеси объединяли для обработки. Объединенную смесь промывали водой и солевым раствором, а органический слой сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 0-20% EtOAc в гептане) дала этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)фуран-2-карбоксилат (2,39 г, 72%) в виде прозрачного масла, которое затвердевает при отстаивании. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,07 (ддд, J=8,8, 5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,97-6,87 (м, 2H), 4,31 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,88 (д, J=2,5 Гц, 3H), 1,28 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 350,05774, получ. 351,4 (M+1)⁺.

[00975] Этап 5:

[00976] Раствор этил 3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)фуран-2-карбоксилат (2,29 г, 6,538 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли в Pd(OH)₂/C (920 мг 20% масс./масс., 1,310 ммоль) и дегазировали смесь азотом. Смесь перемешивали при

давлении баллонного водорода в течение 18 часов перед добавлением дополнительного количества Pd(OH)₂ (920 мг 20% масс./масс., 1,310 ммоль), смесь дегазировали азотом и затем перемешивали при давлении баллонного водорода в течение 18 часов. Смесь фильтровали через целит, промывая этанолом, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением этил *rac*-(2S,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (3,2 г, 95%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,91-6,75 (м, 2H), 4,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,49 (дп, J=11,9, 6,0 Гц, 1H), 4,15-4,03 (м, 4H), 3,88-3,70 (м, 2H), 2,66 (тд, J=12,5, 10,7 Гц, 1H), 2,31 (дт, J=11,9, 5,9 Гц, 1H), 0,93 (т, J=7,1 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 354,08905, получ. 355,0 (M+1)⁺.

[00977] **Этап 6:**

[00978] В раствор этил *rac*-(2S,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (3,2 г, 6,233 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли карбонат цезия (4 г, 12,28 ммоль). Смесь нагревали при 50 °C в течение 16 часов перед тем, как концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между EtOAc и 1 M HCl, слои разделяли, а органический слой пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1,9947 г, 98%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,96 (ддд, J=8,8, 5,5, 2,2 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=9,1, 7,2 Гц, 1H), 4,70-4,59 (м, 2H), 4,00 (д, J=2,7 Гц, 3H), 3,92-3,78 (м, 1H), 2,68-2,54 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 1H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 326,05774, получ. 325,0 (M-1)⁻.

[00979] **Этап 7:**

[00980] В раствор *rac*-(2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0,25 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (44 мг, 0,29 ммоль). Добавляли 1-метилимидазол (70 мг, 0,8526 ммоль) и TCFH (82 мг, 0,29 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл), слои разделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением метил *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (70 мг, 36%), который использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 460,10577, получ. 461,6 (M+1)⁺.

[00981] **Этапы 8 и 9:**

[00982] В раствор метил *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли метанольный аммиак (155 мкл 7 M, 1,1 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ночи перед тем, как концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-

карбоксамида.

[00983] *рац*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксаимид разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies с получением двух одиночных энантиомеров с неизвестной абсолютной конфигурацией:

[00984] **Первый элюирующийся изомер (rt=0,75 мин):** *рел*-(2S,3R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксаимид (**109**, 5 мг, 10%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,57 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=5,5, 2,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,11-7,00 (м, 1H), 6,99-6,84 (м, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,76 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,73-4,56 (м, 1H), 4,02 (д, J=2,6 Гц, 3H), 3,83 (к, J=10,4 Гц, 1H), 2,70 (дт, J=13,0, 7,7 Гц, 1H), 2,42 (тд, J=12,1, 8,8 Гц, 1H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 445,1061, получ. 446,5 (M+1)⁺.

[00985] **Второй элюирующийся изомер (rt=1,15 мин):** *рел*-(2R,3S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксаимид (**110**, 5 мг, 10%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,58 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,03 (т, J=6,4 Гц, 1H), 6,93 (к, J=8,8 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 4,76 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,69 (к, J=7,3 Гц, 1H), 4,02 (д, J=2,6 Гц, 3H), 3,91-3,70 (м, 1H), 2,70 (дт, J=13,0, 7,7 Гц, 1H), 2,42 (тд, J=12,2, 8,8 Гц, 1H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 445,1061, получ. 446,5 (M+1)⁺.

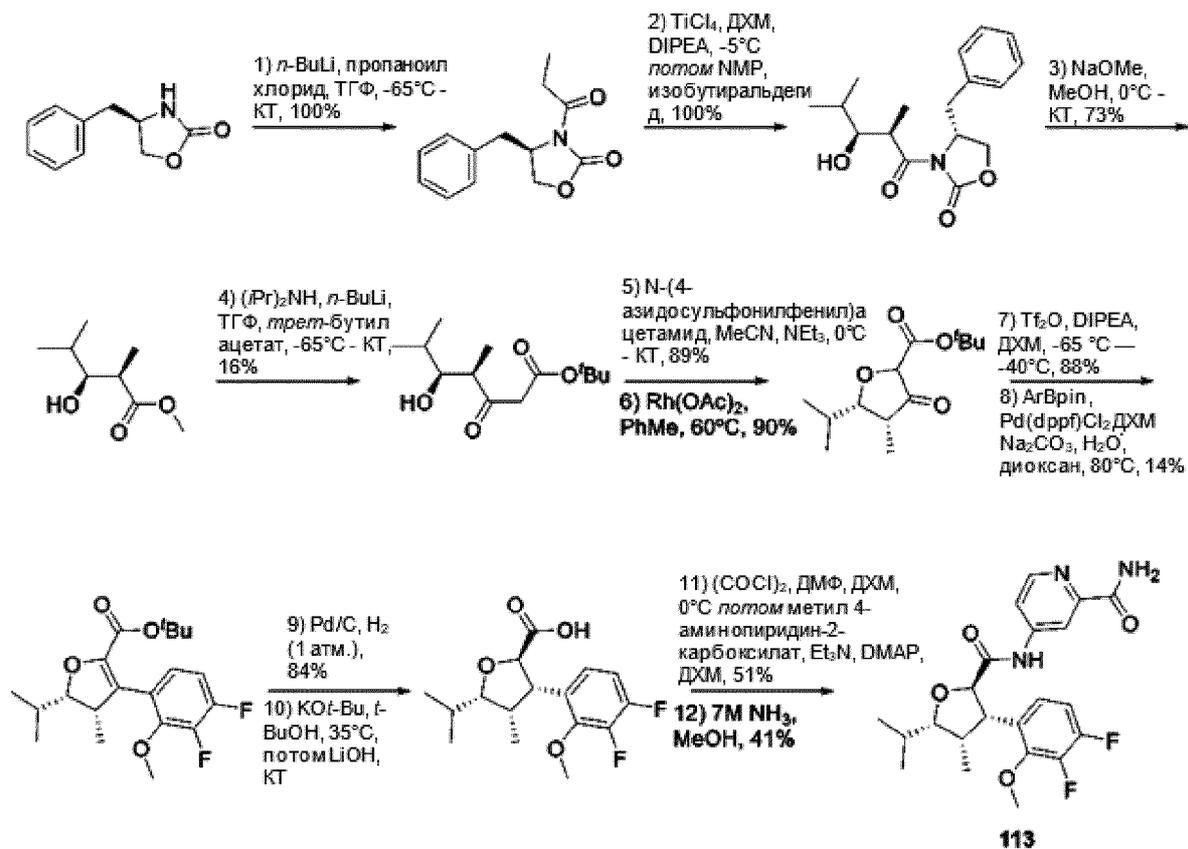
[00986] Следующие соединения получали, используя метод, описанный в примере 21, за исключением того, что использовали (4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)бороновую кислоту в качестве партнера по сопряжению на этапе сопряжения Сузуки 3, а условия, используемые для этапа образования амида 7, были аналогичными используемым в примере 14, этап 4:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
111	<i>рел</i> -(2S,3R,5S)-4-[[3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксаимид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке (R, R)-Whelk-O1, rt=0,82 мин)	ИЭР-МС m/z расщ. 441,13116, получ. 442,5 (M+1) ⁺ ; 440,6 (M-1) ⁻ ; время удержания: 2,95 минуты	

<p>112</p>	<p><i>rel</i>-(2R,3S,5R)-4-[[3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке (R, R)-Whelk-O1, $t_r=1,38$ мин)</p>	<p>ИЭР-МС m/z расщ. 441,13116, получ. 442,3 ($M+1$)⁺; 440,3 ($M-1$)⁻; время удержания: 2,96 минуты</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,53 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,7, 6,5 Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,8 Гц, 1H), 5,03-4,91 (м, 1H), 4,59 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,77 (дт, J=12,5, 7,4 Гц, 1H), 2,16-2,04 (м, 4H) м. д.</p>
-------------------	---	---	--

Пример 22

4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-изопропил-4-метилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**113**)



[00987] Этап 1:

[00988] В раствор (4R)-4-бензилоксазолидин-2-она (29,7 г, 164,26 ммоль) в ТГФ (297 мл), охлажденный до -65 °С, по каплям добавляли *n*-BuLi (65,7 мл 2,5 М, 164,2 ммоль), поддерживая температуру на -65 °С. Полученную смесь перемешивали при -65 °С в течение 30 мин перед тем, как по каплям добавляли пропаноилхлорид (17,059 г, 16,247 мл, 180,69 ммоль). Смесь перемешивали при -65 °С в течение 1 часа и затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение ночи. Смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (300 мл), а водный слой экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (300 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали в вакууме с получением (4R)-4-бензил-3-пропаноилоксазолидин-2-она (39 г, 100%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46-7,14 (м, 5H), 4,69 (ддт, J=9,5, 6,9, 3,4 Гц, 1H), 4,27-4,15 (м, 2H), 3,32 (дд, J=13,4, 3,3 Гц, 1H), 2,98 (кд, J=7,3, 5,9 Гц, 2H), 2,80 (дд, J=13,4, 9,6 Гц, 1H), 1,23 (т, J=7,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* рассч. масса 233,105, получ. 233,95 [M+1]⁺.

[00989] Этап 2:

[00990] В раствор (4R)-4-бензил-3-пропаноилоксазолидин-2-она (13,12 г, 56,25 ммоль) в ДХМ (130 мл), охлажденный до 0 °С, добавляли тетрахлорид титана (59 мл 1 М в ДХМ, 59,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 15 мин перед добавлением ДИПЭА (8,1620 г, 11 мл, 63,15 ммоль) и перемешивали смесь при этой

температуре в течение 40 мин. Добавляли NMP (5,5512 г, 5,4 мл, 55,999 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 10 мин при температуре окружающей среды перед добавлением изобутиральдегида (4,2660 г, 5,4 мл, 59,16 ммоль) и перемешивали смесь при 0 °С в течение 1 часа, а затем при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь гасили смесью воды (50 мл) и насыщенного водного раствора NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-20% EtOAc в гексане) дала (4R)-4-бензил-3-[(2R,3S)-3-гидрокси-2,4-диметилпентаноил]оксазолидин-2-он (16 г, 86%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,44-7,16 (м, 5H), 4,72 (ддт, J=9,4, 6,9, 3,3 Гц, 1H), 4,30-4,17 (м, 2H), 3,99 (кд, J=7,0, 2,6 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=13,4, 3,4 Гц, 1H), 2,90 (д, J=3,4 Гц, 1H), 2,81 (дд, J=13,4, 9,4 Гц, 1H), 1,75 (дп, J=8,5, 6,6 Гц, 1H), 1,27 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,06 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,93 (д, J=6,7 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 305,1627, получ. 306,05 (M+1)⁺.

[00991] **Этап 3:**

[00992] В раствор (4R)-4-бензил-3-[(2R,3S)-3-гидрокси-2,4-диметилпентаноил]оксазолидин-2-она (100 г, 301,27 ммоль) в MeOH (750 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли метоксид натрия (19,609 г, 83 мл 25% масс./масс. в метаноле, 90,74 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды перед гашением насыщенным водным раствором NH₄Cl (300 мл), а водный слой экстрагировали ДХМ (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, 10-20% диэтилового эфира в гексане) дала метил (2R,3S)-3-гидрокси-2,4-диметилпентаноат (40,24 г, 73%) в виде бесцветной жидкости, содержащей 12% гексана по массе. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 3,73 (с, 3H), 3,59 (дт, J=7,9, 3,9 Гц, 1H), 2,70 (кд, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 2,45 (дд, J=4,1, 1,8 Гц, 1H), 1,69 (ддд, J=13,3, 8,0, 6,7 Гц, 1H), 1,21 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,03 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,8 Гц, 3H) м. д.

[00993] **Этап 4:**

[00994] В раствор диизопропиламина (67,146 г, 93 мл, 663,56 ммоль) в ТГФ (1 л), охлажденный до -65 °С, добавляли n-BuLi (228 мл 2,5 М в гексанах, 570 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -65 °С перед тем, как по каплям добавляли раствор *трет*-бутил ацетата (66,143 г, 77 мл, 569,42 ммоль) в ТГФ (100 мл), а потом раствор метил (2R,3S)-3-гидрокси-2,4-диметилпентаноата (40 г, 189,75 ммоль) в ТГФ (100 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа при -50 °С, а затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (800 мл) и экстрагировали ДХМ (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл), водой (2×500 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали в вакууме. Очистка посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (SiO₂ C18, ацетонитрил/вода 0-60%) дала *трет*-бутил (4R,5S)-5-гидрокси-4,6-диметил-3-оксогептаноат (7,95 г, 16%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300

МГц, хлороформ-d) δ 3,62 (дт, J=8,7, 3,2 Гц, 1H), 3,54-3,39 (м, 2H), 2,88 (кд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 2,57 (д, J=3,7 Гц, 1H), 1,71 (ддт, J=13,3, 8,6, 6,7 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,17 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,05 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,8 Гц, 3H) м. д.

[00995] **Этап 5:**

[00996] В раствор N-(4-азидосульфониленил)ацетамида (10,33 г, 43,00 ммоль) в ацетонитриле (160 мл) добавляли *трет*-бутил (4R,5S)-5-гидрокси-4,6-диметил-3-оксогептаноат (7,9 г, 30,72 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли триэтиламин (9,29 г, 12,8 мл, 91,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи перед тем, как концентрировали. Очистка посредством флэш-хроматографии дала *трет*-бутил (4R,5S)-2-диазо-5-гидрокси-4,6-диметил-3-оксогептаноат (7,58 г, 89%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 3,78 (кд, J=7,1, 2,5 Гц, 1H), 3,54 (дт, J=8,6, 2,7 Гц, 1H), 3,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 1,81-1,66 (м, 1H), 1,55 (с, 9H), 1,16 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,05 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,92 (д, J=6,8 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 270,158, получ. 271,1 (M+1)⁺.

[00997] **Этап 6:**

[00998] В суспензию ацетата родия (II) (134 мг, 0,30 ммоль) в толуоле (25 мл), перемешиваемую при 60 °С, добавляли раствор *трет*-бутил (4R,5S)-2-диазо-5-гидрокси-4,6-диметил-3-оксогептаноата (8,63 г, 30,33 ммоль) в толуоле (78 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 часа, затем охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через фильтровальную бумагу и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил (4R,5S)-5-изопропил-4-метил-3-оксотетрагидрофуран-2-карбоксилата (7,34 г, 90%) в виде светло-желтого масла.

[00999] **Этап 7:**

[001000] В раствор *трет*-бутил (4R,5S)-5-изопропил-4-метил-3-оксотетрагидрофуран-2-карбоксилата (500 мг, 2,06 ммоль) в ДХМ (15 мл), перемешиваемый при охлаждении до -65 °С, добавляли ДИПЭА (1,1 мл, 6,32 ммоль) и трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (0,45 мл, 2,67 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -65 °С перед добавлением дополнительного количества трифторметилсульфонил трифторметансульфоната (0,45 мл, 2,66 ммоль). Смесь перемешивали при -60 °С в течение 1 часа, а затем добавляли дополнительное количество ДИПЭА (0,4 мл, 2,30 ммоль) и трифторметилсульфонил трифторметансульфоната (0,45 мл, 2,66 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 часа при -60 °С и 1 часа при -40 °С. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл), а водный слой экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали 1 М HCl (3×30 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил (2S,3R)-2-изопропил-3-метил-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,3-дигидрофуран-5-карбоксилата (676 мг, 88%) в виде коричневого масла, который использовали без дополнительной очистки.

[001001] **Этап 8:**

[001002] Смесь неочищенного *трет*-бутил (2S,3R)-2-изопропил-3-метил-4-(трифторметилсульфонилокси)-2,3-дигидрофуран-5-карбоксилата (676 мг, 1,81 ммоль), 2-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (731 мг, 2,71 ммоль) и карбоната натрия (478 мг, 4,51 ммоль) в диоксане (13,5 мл) и воде (3,5 мл) в толстостенном стеклянном реакторе дегазировали путем барботирования через нее аргона в течение 15 мин. Потом добавляли Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (206 мг, 0,2523 ммоль) и герметично закрывали реактор. Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение ночи перед охлаждением до температуры окружающей среды, разводили EtOAc (20 мл), фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии дала *трет*-бутил (2S,3S)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2-изопропил-3-метил-2,3-дигидрофуран-5-карбоксилат (107 мг, 14%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,98-6,74 (м, 2H), 4,14 (дд, J=10,2, 8,0 Гц, 1H), 3,92 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,18-2,99 (м, 1H), 2,14 (дп, J=10,1, 6,4 Гц, 1H), 1,30 (с, 9H), 1,19 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,97 (дд, J=7,8, 6,8 Гц, 6H) м. д.; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -136,92 - -137,21 (м), -155,04 - -155,40 (м) м. д.

[001003] **Этап 9:**

[001004] Этанол (3,5 мл) добавляли в смесь *трет*-бутил (2S,3S)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2-изопропил-3-метил-2,3-дигидрофуран-5-карбоксилата (118 мг, 0,32 ммоль) и Pd/C (Degussa, влажный, 350 мг, 0,33 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 4 дней перед тем, как фильтровали через целит, промывая EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил (2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-изопропил-4-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилата (100 мг, 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,11-7,03 (м, 1H), 6,83-6,75 (м, 1H), 4,45 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,23 (т, J=8,3 Гц, 1H), 3,93 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,49 (дд, J=9,9, 6,9 Гц, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 1,97-1,83 (м, 1H), 1,15 (с, 9H), 1,13 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,70 (д, J=7,4 Гц, 3H) м. д.

[001005] **Этап 10:**

[001006] *Трет*-бутил (2S,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-изопропил-4-метилтетрагидрофуран-2-карбоксилат (100 мг, 0,27 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (60 мг, 0,53 ммоль) смешивали в *трет*-бутаноле (2,6 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. Через 1 час реакционную смесь нагревали до 35 °С. Через 2 часа при этой температуре реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли LiOH (400 мкл 2 М, 0,80 ммоль) и перемешивали реакцию при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc и гасили 1 М водным раствором HCl. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-изопропил-4-метилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (100 мг) в виде белого твердого вещества, которую использовали без дополнительной очистки.

[001007] **Этап 11:**

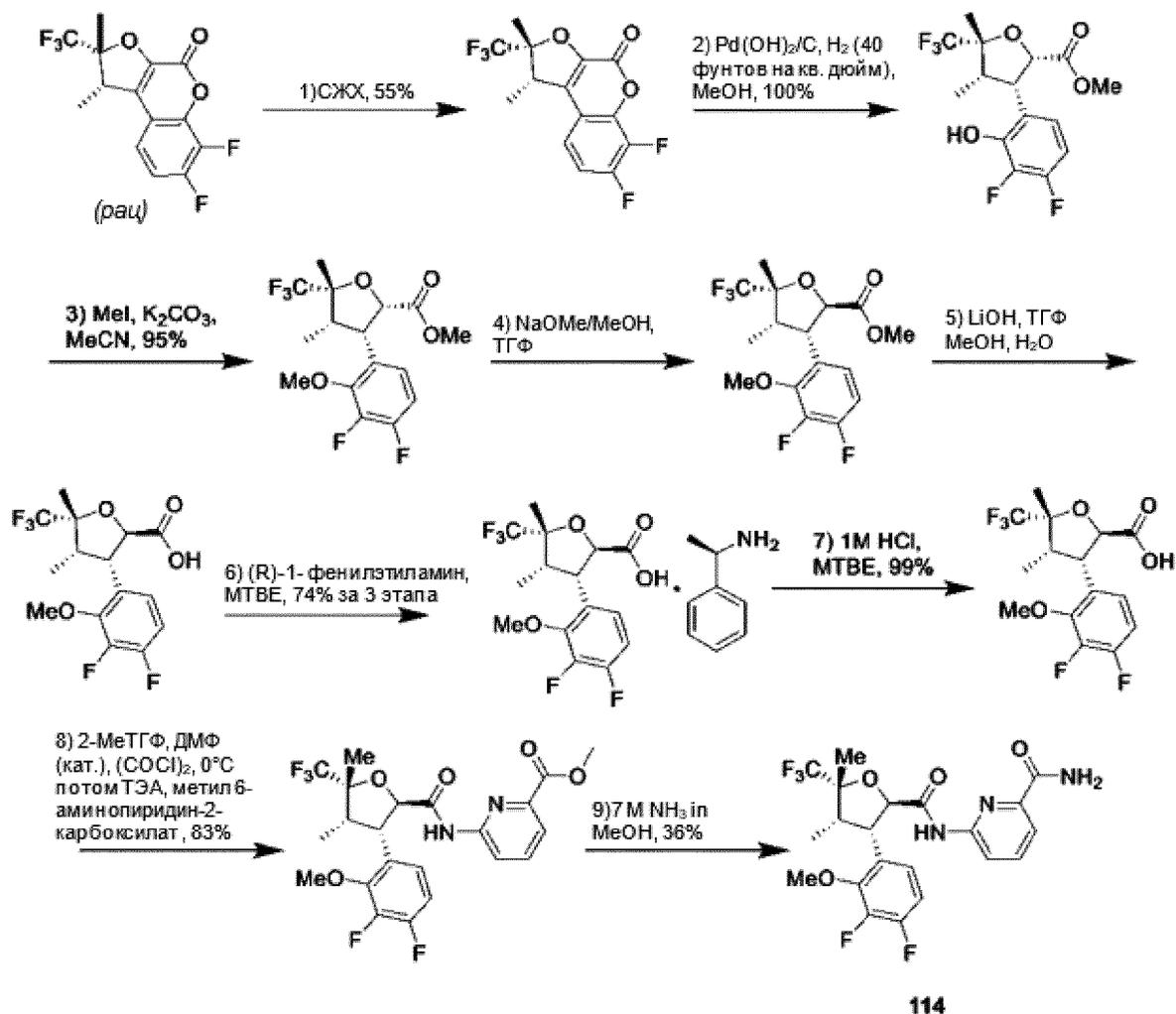
[001008] В раствор (2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-изопропил-4-метилтетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,3181 ммоль) в ДХМ (3 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли ДМФ (5 мкл, 0,065 ммоль) и оксалилхлорид (90 мкл, 1,03 ммоль). Через 30 мин реакцию смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили в ДХМ (2 мл) и раствор по каплям добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (75 мг, 0,4929 ммоль) и Et₃N (300 мкл, 2,15 ммоль) в ДХМ (1,5 мл), перемешиваемый при 0 °С. Добавляли ДМАП (5 мг, 0,041 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при этой температуре в течение 10 мин перед тем, как нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили ДХМ и промывали 1 М раствором HCl, органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме непосредственно на силикагель. Очистка посредством флэш-хроматографии (24 г SiO₂, 0-100% EtOAc в бензине) дала метил 4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-изопропил-4-метилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (73 мг, 51%). ИЭР-МС m/z расщ. 448,18097, получ. 449,2 (M+1)⁺; 447,3 (M-1)⁻.

[001009] **Этап 12:**

[001010] Метил 4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-изопропил-4-метилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (73 мг, 0,1628 ммоль) перемешивали в метанольном аммиаке (5 мл 7 М, 35,00 ммоль) при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H (размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм от Daicel) на СЖХ-приборе Minigram от Berger Instruments для удаления минорного диастереомера, с получением 4-[[[(2R,3S,4S,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-изопропил-4-метилтетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**113**, 30,5 мг, 41%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,34 (с, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,59 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,25-7,10 (м, 2H), 4,87 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=10,2, 5,8 Гц, 1H), 3,95-3,84 (м, 4H), 3,29 (с, 1H), 1,78-1,61 (м, 1H), 1,07 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,86 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,58 (д, J=7,0 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 433,1813, получ. 434,2 (M+1)⁺; 432,3 (M-1)⁻.

Пример 23

6-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**114**)



[001011] **Этап 1:**

[001012] *rac*-(1S,2R)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4H-фууро[2,3-с]хромен-4-он (1348 г, 4,366 моль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 15 см x 3 см, от Regis Technologies на приборе MultiGram III SFC от Berger Instruments, получая:

[001013] **Первый элюирующийся изомер (rt=1,85 мин):** (1R,2S)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4H-фууро[2,3-с]хромен-4-она (был получен только аналитический образец). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,57 (ддд, J=9,0, 5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (ддд, J=10,3, 9,0, 7,0 Гц, 1H), 4,03 (к, J=7,2 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,45 (дт, J=6,9, 2,2 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 320,04718, получ. 321,3 (M+1)⁺; 319,4 (M-1)⁻.

[001014] **Второй элюирующийся изомер (rt=2,38 мин):** (1S,2R)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4H-фууро[2,3-с]хромен-4-он (366,99 г, 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,57 (ддд, J=9,0, 5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J=10,3, 9,0, 7,0 Гц, 1H), 4,03 (к, J=7,2 Гц, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,45 (дт, J=6,9, 2,2 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 320,04518, получ. 321,4 (M+1)⁺; 319,4 (M-1)⁻.

[001015] **Этап 2:**

[001016] Раствор (1S,2R)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-

4Н-фуоро[2,3-с]хромен-4-она (0,89 кг, 2,78 моль) и 20% гидроксида палладия на углероде (50% влажный, 0,39 кг, 0,278 моль) в MeOH (12 л) перемешивали при давлении водорода 40 фунт/кв. дюйм в течение ночи. Наблюдали повышение температуры реакции до 37 °С после протекания реакции в течение ночи и охлаждали смесь до 24 °С и продолжали гидрогенизацию в целом в течение 48 часов. Смесь фильтровали через целит, промывая MeOH (20 л), а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в толуоле (4 л) и концентрировали в вакууме, и повторяли этот процесс. Остаток сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением метил (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,0 кг с чистотой 91%, 100%) в виде бежевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 10,20 (шир. с, 1H), 6,94 (br t, J=7,4 Гц, 1H), 6,79-6,69 (м, 1H), 5,10 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=6,1, 8,2 Гц, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,94 (квин., J=7,7 Гц, 1H), 1,46 (с, 3H), 0,77 (шир. д, J=6,8 Гц, 3H) м. д.

[001017] Этап 3:

[001018] Карбонат калия (2,0 кг, 14,4 моль) и йодометан (800 мл, 12,8 моль) последовательно добавляли в раствор метил (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,0 кг, 2,82 моль) в ацетонитриле (10 л) в атмосфере азота, перемешивая при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительное количество йодометана (120 мл, 2 ммоль). После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительное количество йодометана (60 мл, 0,85 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 дней. Реакционную смесь разводили МТБЭ (30 л), обрабатывали целитом (1 кг) и фильтровали через слой целита (1 кг), промывая МТБЭ (10 л). Фильтрат фильтровали второй раз через целит (1 кг), промывая МТБЭ (4 л), а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в толуоле (4 л) и концентрировали в вакууме, и повторяли этот процесс. Остаток сушили в вакууме при 40 °С в течение ночи с получением метил (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (0,99 кг с чистотой 90%, 95%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,14-7,00 (м, 2H), 5,14 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=6,2, 8,4 Гц, 1H), 3,88 (д, J=1,7 Гц, 3H), 2,97 (квин., J=7,8 Гц, 1H), 1,48 (с, 3H), 0,72 (шир. д, J=6,6 Гц, 3H) м. д.

[001019] Этапы 4 и 5:

[001020] Метоксид натрия (25% в метаноле, 65 мл, 0,28 моль) добавляли в раствор метил (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (0,98 кг, 2,66 моль) в ТГФ (10 л), перемешиваемый при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Через 5 часов последовательно добавляли MeOH (1 л), воду (1 л) и моногидрат гидроксида лития (0,168 кг, 4,0 моль) и перемешивали смесь в течение ночи. Реакционную смесь вливали в 1 М HCl (4,4 л, 4,4 моль), затем экстрагировали МТБЭ (20 л). Водный слой дополнительно экстрагировали МТБЭ (2×5 л), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 л), сушили (Na₂SO₄), затем обрабатывали активированным углем (50 г, 5% масс./масс.) с

перемешиванием в течение 1 ч. Смесь фильтровали через целит, промывая МТБЭ (2×4 л), а фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в толуоле (4 л) и концентрировали в вакууме, затем растворяли в МТБЭ (4 л) и снова концентрировали в вакууме с получением (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1,06 кг с чистотой 77,7%) в виде янтарного масла, которую использовали без дополнительной очистки.

[001021] Этап 6:

[001022] Неочищенную (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (2,09 кг с чистотой 77%, 4,54 моль) растворяли в МТБЭ (25 л) в 100 л реакторе Chemglass, затем перемешивали при 84 об/мин при температуре окружающей среды. Смесь (R)-1-фенилэтиламина (0,704 кг, 5,81 моль) и МТБЭ (2 л) добавляли в реактор с последующим дополнительным добавлением МТБЭ с получением общего объема в реакторе 30 л. Через 2 часа в реакционную смесь добавляли дополнительное количество МТБЭ (2 л) и через 3,5 часа смесь фильтровали, промывая МТБЭ (2 л). Реактор промывали МТБЭ (4 л), который использовали для промывки твердых веществ, которые затем прессовали и сушили на воронке Бюхнера в течение 2 часов. Твердый осадок продукта разрыхляли, затем сушили в потоке азота и в вакууме в течение ночи на воронке Бюхнера. Выделенные твердые вещества сушили в конвекционной печи при 40 °С в течение 24 часов с получением (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (соль R)-1-фенилэтан-1-амина (1,86 кг с чистотой 95,7%, 74% за 3 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР, 400 МГц, ДМСО-d₆) 8,34 (шир. с, 2H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,16-7,11 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 4,58 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,23 (к, J=6,7 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=7,8, 9,8 Гц, 1H), 3,90 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,60 (квин., J=7,5 Гц, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,71-0,59 (м, 3H) м. д.

[001023] Этап 7:

[001024] В суспензию (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (соль 1R)-1-фенилэтанамина (10,6 г, 22,29 ммоль) в МТБЭ (250 мл) добавляли HCl (200 мл 2 M, 400,0 ммоль). Слои разделяли, а органический слой промывали водой (200 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (8,4 г, 99%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,96 (ддд, J=7,9, 5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=9,2, 7,3 Гц, 1H), 4,96 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=10,5, 8,0 Гц, 1H), 4,02 (д, J=2,8 Гц, 3H), 2,74 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,64 (т, J=1,2 Гц, 3H), 0,79 (дк, J=7,4, 2,3 Гц, 3H) м. д.

[001025] Этап 8:

[001026] В ледяной раствор (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (63 мг, 0,1672 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (0,6 мл) добавляли ДМФ (1,8880 мг, 2 мкл, 0,0258 ммоль), а потом аккуратно добавляли оксалилхлорид (37,830 мг, 26 мкл, 0,2980 ммоль).

Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (0,6 мл). Туда добавляли метил 6-аминопиридин-2-карбоксилат (25 мг, 0,1643 ммоль) и триэтиламин (34,122 мг, 47 мкл, 0,3372 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и разделяли с этилацетатом (10 мл). Слои разделяли, а органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка посредством флэш-хроматографии (Biotage Isolera, 12 г SiliaSep 25 мкм флэш-картридж Silicycle, 0-100% этилацетата в гептане) дала метил 6-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (72 мг, 83%) в виде бледно-желтого глянцевого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,04 (с, 1H), 8,37 (дд, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,84-7,75 (м, 1H), 7,09-7,04 (м, 1H), 6,88 (тд, J=9,2, 7,5 Гц, 1H), 5,00 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,12-4,06 (м, 1H), 3,99 (д, J=3,4 Гц, 3H), 3,97 (д, J=3,0 Гц, 3H), 2,76-2,68 (м, 1H), 1,69 (с, 3H), 0,82-0,69 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 488,1371, получ. 489,14 (M+1)⁺.

[001027] **Этап 9:**

[001028] Раствор метил 6-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (72 мг, 0,1388 ммоль) в аммиаке (7 М в метаноле) (1 мл 7 М, 7,0000 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме с получением бесцветного масла. Очистка посредством флэш-хроматографии (Biotage Isolera, 12 г SiliaSepC18 мономерный 25 мкм флэш-картридж Silicycle, 30-90% ацетонитрила, содержащего 0,1% гидроксида аммония, в воде, содержащей 0,1% гидроксида аммония). Фракции, содержащие продукт, сушили замораживанием с получением 6-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (114, 24,5 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,85 (с, 1H), 8,31 (дд, J=8,2, 0,7 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,84 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 6,90 (тд, J=9,2, 7,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 5,03 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=10,9, 8,1 Гц, 1H), 3,99 (д, J=2,7 Гц, 3H), 2,79-2,70 (м, 1H), 1,71 (с, 3H), 0,81-0,78 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 473,1374, получ. 474,15 (M+1)⁺.

[001029] Следующие соединения получали, используя метод, описанный в примере 23, за исключением использования разных партнеров по сопряжению на этапе амидного сопряжения 8:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
117	6-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-	ИЭР-МС m/z рассч. 474,1326, получ. 475,48 (M+1) ⁺ ; время	^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,64 (с, 1H), 9,17 (д, J=0,5

	(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиразин-2-карбоксамид	удержания: 2,4 минуты	Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,92 (тд, J=9,2, 7,4 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,07 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=11,0, 8,2 Гц, 1H), 4,01 (д, J=3,0 Гц, 3H), 2,81-2,73 (м, 1H), 1,71 (с, 3H), 0,81-0,78 (м, 3H) м. д.
118	5-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-3-карбоксамид	ИЭР-МС m/z рассч. 473,1374, получ. 474,46 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,24 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,88 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,80 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,49 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,90 (тд, J=9,2, 7,5 Гц, 1H), 6,32 (шир. с, 1H), 5,88 (шир. с, 1H), 5,04 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=11,1, 8,1 Гц, 1H), 4,01 (д, J=3,0 Гц, 3H), 2,80-2,70 (м, 1H), 1,69 (с, 3H), 0,80-0,74 (м, 3H) м. д.
119	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z рассч. 487,153, получ. 488,13 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,54 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,89 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 6,90 (тд, J=9,2, 7,5 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,05 (д, J=11,0 Гц, 1H),

			4,08 (дд, J=11,0, 7,8 Гц, 1H), 4,00 (д, J=3,0 Гц, 3H), 2,80-2,72 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 1,68 (д, J=0,7 Гц, 3H), 0,78 (тд, J=4,9, 2,4 Гц, 3H) м. д.
120	2-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-4-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 473,1374, получ. 474,1 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,37 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,05 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,55 (дд, J=5,0, 1,6 Гц, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,03 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,10 (дд, J=11,0, 8,2 Гц, 1H), 3,99 (д, J=3,0 Гц, 3H), 2,78-2,70 (м, 1H), 1,69 (с, 3H), 0,80-0,77 (м, 3H) м. д.
121	6-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиримидин-4-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 474,1326, получ. 475,17 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,3 минуты	¹ HNMR (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,22 (шир. с, 1H), 8,67 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,81 (шир. с, 1H), 7,07-7,03 (м, 1H), 6,90 (дд, J=16,9, 8,7 Гц, 1H), 5,85 (шир. с, 1H), 5,02 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=11,0, 8,7 Гц, 1H), 3,99 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,77-2,69 (м,

			¹ H), 1,69 (с, 3H), 0,78 (д, J=6,4 Гц, 3H) м. д.
--	--	--	---

[001030] Следующее соединение получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 23, за исключением использования этил 4-амино-5-фторпиридин-2 карбоксилата в качестве партнера по сопряжению на этапе образования амида 8 вместо метил 6-аминопиридин-2-карбоксилата, а на этапе 9 продукт дополнительно очищали посредством MDAP (XBridge C18, 19×150 мм, 5 мкм), используя ацетонитрил и воду, содержащие 0,1% гидроксида аммония (30-80% за 10 минут), перед сушкой замораживанием:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
122	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-фторпиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 491,128, получ. 492,1 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,57 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,10 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,05 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=10,8, 8,0 Гц, 1H), 4,00 (д, J=3,0 Гц, 3H), 2,76 (т, J=7,8 Гц, 1H), 1,68 (с, 3H), 0,80-0,77 (м, 3H) м. д.

[001031] Следующее соединение получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 23, за исключением пропуска этапа 9 и использования 5-амино-2-фторбензамида в качестве партнера по сопряжению на этапе 8:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
123	(2R,3S,4S,5R)-N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 490,1327, получ. 491,43 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,5 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (с, 1H), 8,16 (кд, J=4,5, 3,0 Гц, 1H), 7,89 (к, J=3,2 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,88 (тд, J=9,2, 7,6 Гц, 1H),

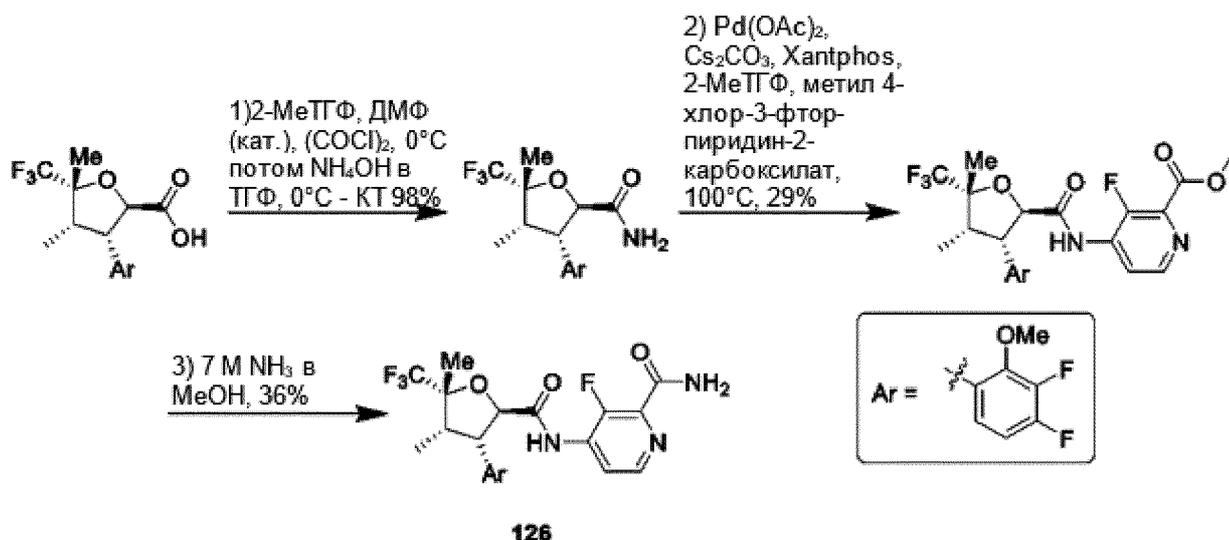
			6,77-6,69 (м, 1H), 5,92 (с, 1H), 5,00 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=10,9, 8,1 Гц, 1H), 3,99 (д, J=2,7 Гц, 3H), 2,77-2,70 (м, 1H), 1,68 (с, 3H), 0,79-0,76 (м, 3H) м. д.
--	--	--	---

[001032] Следующее соединение получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 23, за исключением использования метил 5-дейтерио-4-аминопиридин-2-карбоксилата вместо метил 6-аминопиридин-2-карбоксилата на этапе 8. Очистку проводили посредством нормально-фазовой хроматографии (Biotage Isolera, 12 г, SiliaSep 25 мкм флэш-картридж Silicycle), используя гептан-этилацетат (0-100%).

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
124	5-дейтерио-4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z рассч. 474,1437, получ. 475,15 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,51 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (шир. с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,88 (шир. с, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,93-6,87 (м, 1H), 5,63 (шир. с, 1H), 5,02 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=11,0, 8,2 Гц, 1H), 3,99 (д, J=2,7 Гц, 3H), 2,79-2,71 (м, 1H), 1,68 (с, 3H), 0,80-0,77 (м, 3H) м. д.

Пример 24

4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-3-фторпиридин-2-карбоксамид (**126**)

[001033] **Этап 1:**

[001034] В ледяной раствор (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (99 мг, 0,2571 ммоль) (смотрите пример 23, этап 7) в 2-метилтетрагидрофуране (1 мл) добавляли ДМФ (1,8880 мг, 2 мкл, 0,0258 ммоль), а потом аккуратно добавляли оксалилхлорид (58,200 мг, 40 мкл, 0,4585 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (0,4 мл). Туда добавляли гидроксид аммония (28% масс./масс.) (360,00 мг, 0,4 мл 28% масс./об., 10,272 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и разделяли с этилацетатом (15 мл). Слои разделяли, а органическую фазу промывали соевым раствором (10 мл), сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (105 мг, 98%) в виде бледно-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,51 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 4,82 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,06-4,00 (м, 1H), 3,93 (д, J=2,3 Гц, 3H), 2,69-2,62 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 0,67 (дд, J=7,3, 2,1 Гц, 3H) м. д.

[001035] **Этап 2:**

[001036] (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (100 мг, 0,2354 ммоль), метил 4-хлор-3-фторпиридин-2-карбоксилат (144 мг, 0,2583 ммоль), Pd(OAc)₂ (11 мг, 0,0490 ммоль), карбонат цезия (153 мг, 0,4696 ммоль) и Xantphos (55 мг, 0,0951 ммоль) суспендировали в 2-МеТНФ (2 мл) и нагревали до 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (5 мл) и промывали водой (5 мл), а потом соевым раствором (5 мл). Органический слой сушили (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (Biotage Isolera, 12 г SiliaSep 25 мкм флэш-картридж Silicycle, загруженный из ДХМ, 0-100% этилацетат в гептане) с получением

метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-3-фторпиридин-2-карбоксилата (42 мг, 29%) в виде бледно-желтого масла. ИЭР-МС m/z рассч. 506,1276, получ. 507,5 (M+1)⁺.

[001037] **Этап 3:**

[001038] Смесь метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-3-фторпиридин-2-карбоксилата (37 мг, 0,0599 ммоль) и аммиака (7 М в метаноле) (1 мл 7 М, 7,0000 ммоль) в метаноле (0,5 мл) перемешивали в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Очистка посредством MDAР (XBridge C18, 19×150 мм, 5 мкм) с использованием ацетонитрила и воды, содержащих 0,1% гидроксида аммония (30-80% за 10 минут) дала 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-3-фторпиридин-2-карбоксамид (**126**, 5,9 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,09 (шир. с, 1H), 8,46 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,69 (шир. с, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,53 (шир. с, 1H), 5,04 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,06 (дд, J=11,3, 7,7 Гц, 1H), 4,00 (д, J=2,7 Гц, 3H), 2,79-2,71 (м, 1H), 1,68 (с, 3H), 0,80-0,78 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 491,128, получ. 492,13 (M+1)⁺.

[001039] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 24, за исключением использования разных партнеров по сопряжению на этапе амидного сопряжения 2 и, в случае соединений **128** и **127**, очистку на этапе 3 проводили посредством обращенно-фазовой хроматографии (Biotage Isolera, 12 г, SiliaSepC18 мономерный 25 мкм флэш-картридж Silicycle), используя градиент ацетонитрила, содержащий 0,1% гидроксида аммония, и воду, содержащую 0,1% гидроксида аммония, перед сушкой замораживанием:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
128	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-6-метилпиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z рассч. 487,153, получ. 488,12 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,58 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,75 (с, 1H), 8,08 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,78 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,11-7,07 (м, 1H), 6,90 (тд, J=9,2, 7,5 Гц, 1H), 5,68 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,02 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=11,2, 8,0 Гц, 1H), 4,00 (д, J=2,7 Гц,

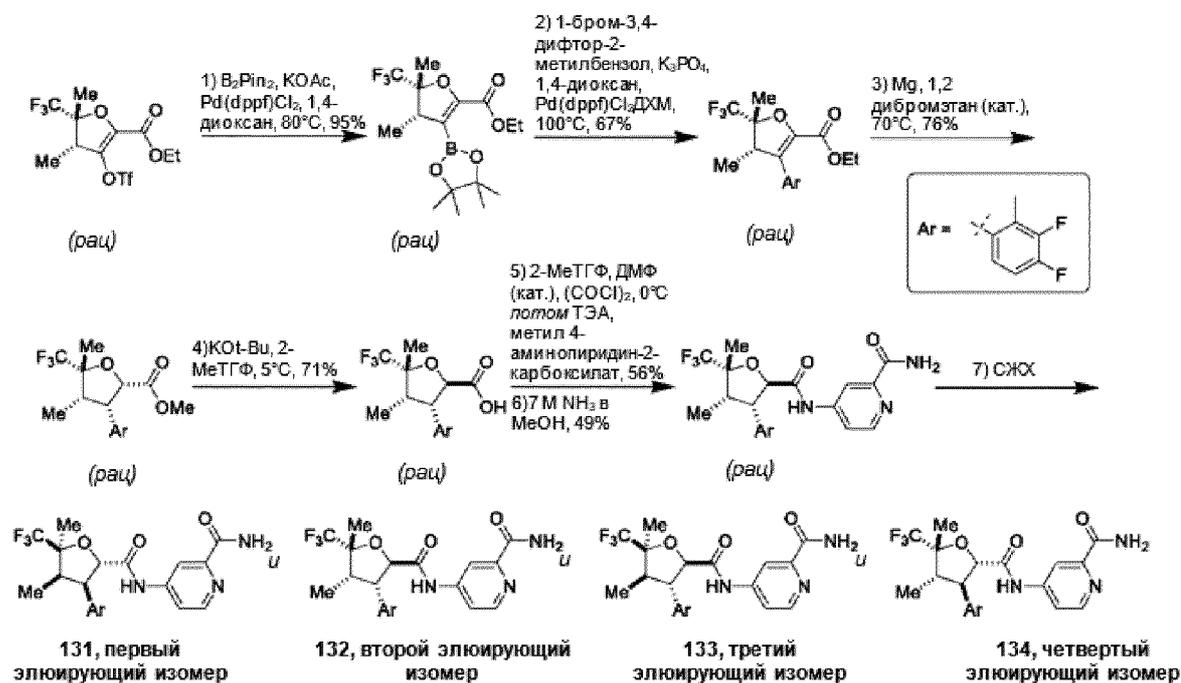
			3H), 2,79-2,71 (м, 1H), 2,50 (д, J=4,4 Гц, 3H), 1,69 (с, 3H), 0,80-0,78 (м, 3H) м. д.
127	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-6-фторпиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 491,128, получ. 492,41 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,66 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,77 (шир. с, 1H), 7,91 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,51 (шир. с, 1H), 7,08-7,04 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,56 (шир. с, 1H), 5,02 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,06 (дд, J=11,2, 8,0 Гц, 1H), 4,00 (д, J=2,7 Гц, 3H), 2,79-2,71 (м, 1H), 1,68 (с, 3H), 0,80-0,77 (м, 3H) м. д.
128	4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-3-метилпиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 487,153, получ. 488,17 (M+1) ⁺ ; время удержания: 2,42 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,88 (шир. с, 1H), 8,37 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,93 (шир. с, 1H), 7,12-7,08 (м, 1H), 6,91 (дд, J=16,7, 8,9 Гц, 1H), 5,54 (шир. с, 1H), 5,06 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=11,0, 7,8 Гц, 1H), 4,00 (д, J=2,7 Гц, 3H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 1,69 (с, 3H), 0,80 (дд, J=7,3, 1,8 Гц, 3H) м. д.
129	3-дейтерио-4-	ИЭР-МС m/z расщ.	¹ H ЯМР (400 МГц,

	[[<i>(2R,3S,4S,5R)</i> -3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	474,1437, получ. 475,21 (<i>M</i> +1) ⁺ ; время удержания: 2,48 минуты	хлороформ- <i>d</i>) δ 8,77 (с, 1H), 8,44 (дд, <i>J</i> =10,8, 4,8 Гц, 1H), 8,18-8,12 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,90 (тд, <i>J</i> =9,2, 7,3 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,02 (д, <i>J</i> =11,0 Гц, 1H), 4,08 (дд, <i>J</i> =11,0, 8,2 Гц, 1H), 3,99 (д, <i>J</i> =2,7 Гц, 3H), 2,79-2,70 (м, 1H), 1,68 (с, 3H), 0,80-0,77 (м, 3H) м. д.
130	6-дейтерио-4- [[<i>(2R,3S,4S,5R)</i> -3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> рассч. 474,1437, получ. 475,19 (<i>M</i> +1) ⁺ ; время удержания: 2,5 минуты	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ- <i>d</i>) δ 8,67 (шир. с, 1H), 8,15 (д, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 7,93 (д, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 7,84 (шир. с, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,90 (тд, <i>J</i> =9,2, 7,3 Гц, 1H), 5,59 (шир. с, 1H), 5,01 (д, <i>J</i> =11,0 Гц, 1H), 4,07 (дд, <i>J</i> =11,2, 8,0 Гц, 1H), 3,99 (д, <i>J</i> =2,7 Гц, 3H), 2,78-2,71 (м, 1H), 1,68 (с, 3H), 0,80-0,77 (м, 3H) м. д.

Пример 25

рел-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**131**), *рел*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**132**), *рел*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**133**) и *рел*-

(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**134**)



[001040] Этап 1:

[001041] В 3-горлую 1-литровую колбу, оснащенную термометром и воздушным конденсатором, добавляли этил *рац*-(4R,5R)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (42 г, 108,7 ммоль) и 1,4-диоксан (500 мл). Смесь перемешивали, дегазировали и продували азотом. Добавляли KOAc (32 г, 326,1 ммоль), а потом бис(пинаколато)дифторид (32 г, 126,0 ммоль). Реакционную смесь эвакуировали и обратно наполняли азотом (x3). Pd(dppf)Cl₂ (4 г, 5,467 ммоль) добавляли в эту реакционную смесь, которую сначала нагревали до 60 °С, затем после достижения стабильного состояния, температуру повышали до 80 °С (чтобы избежать экзотермы). Реакции позволяли продолжаться с перемешиванием при 80 °С в атмосфере азота в течение 20 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (300 мл) и водой (100 мл). Смесь фильтровали через слой целита, несколько раз промывая этилацетатом до прекращения поступления продукта (5×100 мл). Затем фильтрат разделяли, а водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои сушили и фильтровали, используя фильтровальную бумагу для гидрофобного фазового сепаратора Whatman IPS. Фильтраты концентрировали в вакууме с получением 47 г коричневого масла. Неочищенный продукт (47 г) абсорбировали на диатомитовой земле (Telos nm) и пропускали через слой флоризила (силикат магния), промывая 100% гептаном до прекращения поступления продукта (всего 4 фракции). Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме с получением этил *рац*-(4S,5R)-4,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-

карбоксилата (47 г, 95%) в виде плотного вязкого желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 4,33-4,23 (м, 2H), 3,27-3,18 (м, 1H), 1,55 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,32 (с, 12H), 1,28 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 1,24 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 364,1669, получ. 365,3 ($M+1$) $^+$.

[001042] **Этап 2:**

[001043] В раствор гас-(4S,5R)-4,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (3 г, 7,414 ммоль), 1-бром-3,4-дифтор-2-метилбензола (1,4 г, 6,763 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (350 мг, 0,4286 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл), добавляли водный раствор K_3PO_4 (8 мл 2 М, 16,00 ммоль). Смесь дегазировали и помещали в атмосферу азота. Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 часов. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой 3 раза экстрагировали этилацетатом. Органические вещества объединяли, сушили и фильтровали, используя фильтровальную бумагу для гидрофобного фазового сепаратора Whatman 1PS. Фильтраты концентрировали в вакууме с получением коричневого масла. Очистка посредством флэш-хроматографии (система RF combiflash companion, 24 г предварительно упакованная золотая колонка с силикагелем, 0-100% EtOAc в гептане) дала этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (2,21 г, 67%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7,10 (дт, $J=10,3, 8,4$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,14-4,00 (м, 2H), 3,54 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 2,19 (д, $J=2,7$ Гц, 3H), 1,70 (д, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,09 (дк, $J=7,5, 2,4$ Гц, 3H), 1,05 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 364,10977, получ. 365,2 ($M+1$) $^+$.

[001044] **Этап 3:**

[001045] В толстостенную пробирку загружали порошок магния (200 мг, 8,229 ммоль) и продували азотом. В реакционный сосуд добавляли раствор этил *rac*-(4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (2,02 г, 5,545 ммоль) в MeOH (30 мл). Смесь дегазировали и помещали в атмосферу азота. Добавляли несколько капель 1,2-дибромэтана (5 мкл, 0,05802 ммоль). Реакционную смесь интенсивно перемешивали и нагревали при 70 °С в течение 6 ч.

[001046] Последовательно добавляли 3 дополнительные части порошка магния (200 мг, 8,229 ммоль), а потом каплю 1,2-дибромэтана (5 мкл, 0,05802 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С в течение 88 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С перед открытием реакционного сосуда. Охлажденную смесь по каплям добавляли в охлажденный химический стакан, содержащий 1 М HCl. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 минут до растворения всего твердого Mg. Смесь концентрировали в вакууме для удаления MeOH. Оставшийся водный раствор экстрагировали этилацетатом (x3). Объединенные органические экстракты сушили и фильтровали, используя фильтровальную бумагу для гидрофобного фазового сепаратора Whatman 1PS. Фильтраты концентрировали в вакууме с получением метил *rac*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,487 г, 76%) как основного диастереомера в виде бесцветного масла. ИЭР-МС m/z расщ. 352,10977, получ. 353,0

(M+1)⁺.

[001047] **Этап 4:**

[001048] В охлажденный раствор метил *rac*-(2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,487 г, 4,221 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (20 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (1,4 г, 12,48 ммоль) (внутренняя температура повысилась до ~ 5 °С) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционная смесь становилась желтой при добавлении *t*-бутоксид калия. Реакционную смесь разводили этилацетатом и 1 н. NaOH. Водный слой отделяли. Органические вещества промывали дополнительным количеством 1 М NaOH (x2). Объединенные органические слои сушили и фильтровали, используя фильтровальную бумагу для гидрофобного фазового сепаратора Whatman 1PS. Фильтраты концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1,01 г, 71%) как основного диастереомера в виде бесцветного масла. ИЭР-МС *m/z* расщ. 338,09415, получ. 337,0 (M-1)⁻.

[001049] **Этап 5:**

[001050] В раствор *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,591 ммоль) и ДМФ (2 мкл, 0,026 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (4,8 мл), перемешиваемый при 0 °С, в атмосфере азота добавляли оксалилхлорид (154,2 мг, 106,0 мкл, 1,215 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в 2-метилтетрагидрофуране (4,8 мл). Этот раствор добавляли в ледяной раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (110,7 мг, 0,728 ммоль) и ТЭА (278,6 мг, 383,7 мкл, 2,753 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (4,8 мл). Полученную смесь перемешивали и нагревали до температуры окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили и фильтровали, используя фильтровальную бумагу для гидрофобного фазового сепаратора Whatman 1PS. Фильтраты концентрировали в вакууме с получением масла. Очистка посредством флэш-хроматографии (RF combiflash companion, 4 г предварительно упакованная силикагелевая колонка, 0-50% EtOAc:EtOH (3:1), содержащий 2% NH₄OH в гептане) дала метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (235 мг, 59%) как основной диастереомер. ИЭР-МС *m/z* расщ. 472,14215, получ. 473,3 (M+1)⁺; 471,3 (M-1)⁻.

[001051] **Этап 6:**

[001052] Метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (235 мг, 0,4975 ммоль) растворяли в растворе аммиака (1 мл 7 М, 7,000 ммоль) в метаноле (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь

концентрировали в вакууме с получением *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (221,4 мг, 49%) как основного диастереомера в виде желтого масла. ИЭР-МС m/z расщ. 457,1425, получ. 458,4 (M+1)⁺; 456,4 (M-1)⁻.

[001053] **Этап 7:**

[001054] *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (221,4 мг, 49%) очищали посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak IG, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments, а потом посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС, используя колонку X-bridge C18 OBD (150 × 19 мм, размер частиц 5 мм) от Waters (используя элюирование градиентом в течение 16,0; подвижная фаза А=H₂O (0,1% гидроксид аммония), подвижная фаза В=CH₃CN. Скорость потока=19 мл/мин; объем введения=< 2000 мкл, температура колонки=25 °С), получая:

[001055] **Первый элюирующийся изомер (rt=3,93 мин):** *рел*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**131**, 4,1 мг, 14%). ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,71 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,81 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,26 (к, J=9,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=9,0, 4,3 Гц, 1H), 5,16 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 2,85 (п, J=7,5 Гц, 1H), 2,28 (д, J=2,1 Гц, 3H), 1,64 (с, 3H), 0,71-0,66 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 457,1425, получ. 458,2 (M+1)⁺; 456,2 (M-1)⁻.

[001056] **Второй элюирующийся изомер (rt=4,33 мин):** *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**132**, 3,6 мг, 13%). ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,26 (к, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,9, 4,3 Гц, 1H), 5,16 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 2,85 (п, J=7,5 Гц, 1H), 2,27 (д, J=2,2 Гц, 3H), 1,63 (с, 3H), 0,73-0,62 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 457,1425, получ. 458,2 (M+1)⁺; 456,2 (M-1)⁻.

[001057] **Третий элюирующийся изомер (rt=5,05 мин):** *рел*-(2R,3S,4R,5S)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**133**, 2,4 мг, 8%). ИЭР-МС m/z расщ. 457,1425, получ. 458,2 (M+1)⁺; 456,2 (M-1)⁻.

[001058] **Четвертый элюирующийся изомер (rt=6,87 мин):** *рел*-(2S,3R,4S,5R)-4-[[3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**134**, 2,2 мг, 8%). ИЭР-МС m/z расщ. 457,1425, получ. 458,2 (M+1)⁺; 456,2 (M-1)⁻.

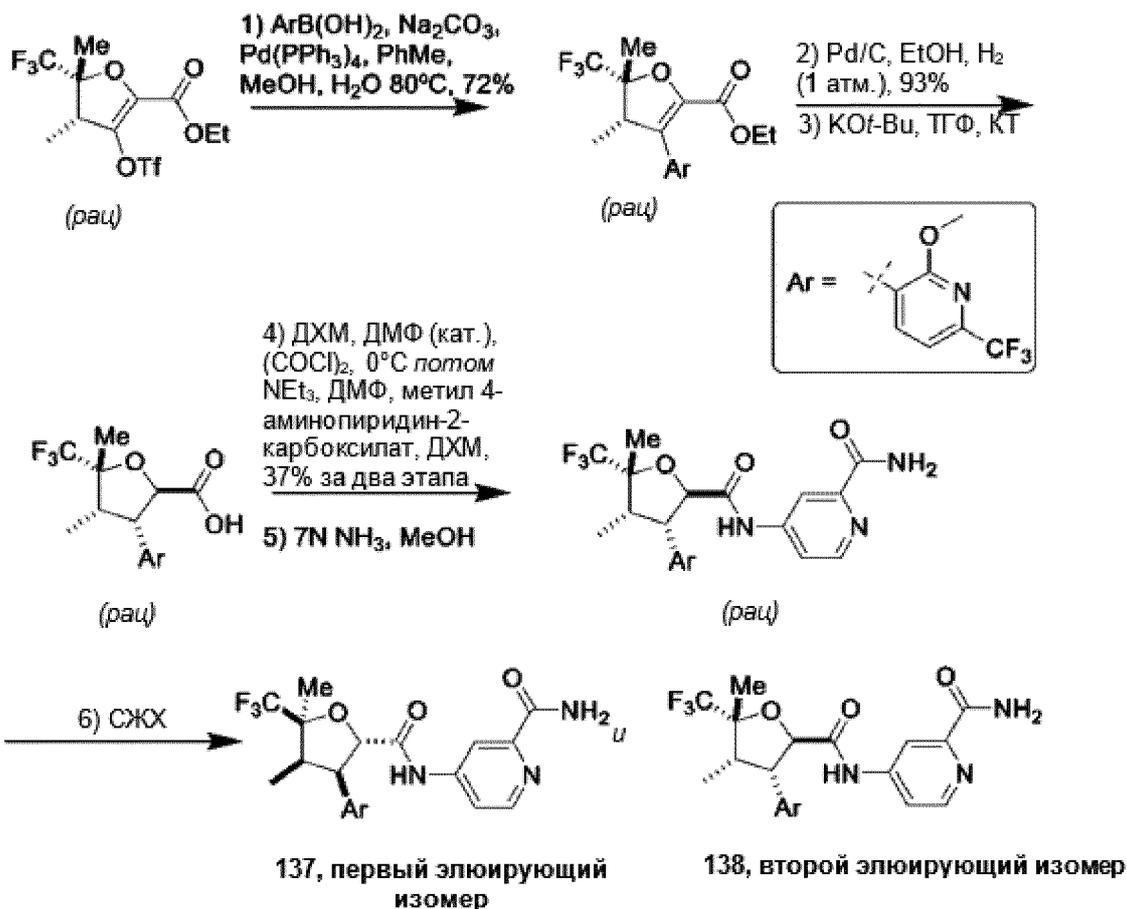
[001059] Следующие соединения получали, используя метод, описанный в примере 25, за исключением того, что условия, используемые на этапе сопряжения Сузуки 2, были аналогичными используемым в примере 11, этап 3, начиная с 1-бром-4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксибензола. Восстановление на этапе 3 проводили с Pd(OH)₂, используя

атмосферное давление водорода, в условиях, аналогичным описанным в примере 11, этап 4. Очистку на этапе 7 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralart Amylose-SA, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, от YMC Co., Ltd на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
135	<i>рел</i> -(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксифенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Chiralart Amylose-SA, $t_r=3,36$ мин)	ИЭР-МС m/z расщ. 505,14362, получ. 506,3 (M+1) ⁺ ; 504,3 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,28 минуты	
136	<i>рел</i> -(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксифенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся изомер по СЖХ на колонке Chiralart Amylose-SA, $t_r=4,40$ мин)	ИЭР-МС m/z расщ. 505,14362, получ. 506,3 (M+1) ⁺ ; 504,3 (M-1) ⁻ ; время удержания: 3,28 минуты	

Пример 26

рел-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**137**) и *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**138**)

[001060] **Этап 1:**

[001061] Смесь этил *рац*-(4R,5R)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (3,48 г, 9,00 ммоль), [2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]бороновой кислоты (1,977 г, 8,95 ммоль), Na_2CO_3 (1,9 г, 17,93 ммоль) и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (520 мг, 0,45 ммоль) в PhMe (50 мл), MeOH (5 мл) и воде (5 мл) дегазировали перед нагреванием при 80°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили EtOAc . Органический слой промывали соевым раствором, сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (40 г SiO_2 , 0-30% EtOAc в бензине) дала этил *рац*-(4S,5R)-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (2,67 г, 72%) в виде бесцветного масла. ИЭР-МС m/z расщ. 413,10617, получ. 414,6 ($\text{M}+1$)⁺.

[001062] **Этап 2:**

[001063] EtOH (50 мл) добавляли в *рац*-(4S,5R)-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (2,16 г, 5,226 ммоль) и Pd/C (влажный, Degussa, 5,2 г, 4,89 ммоль). Смесь дегазировали и перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 16 часов перед тем, как фильтровали через целит, промывая метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Pd/C (влажный, Degussa, 5,2 г, 4,89 ммоль) добавляли в остаток и

ресуспендировали смесь в EtOH (50 мл). Смесь дегазировали и перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 16 часов перед тем, как фильтровали через целит, промывая метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением смеси диастереомеров, содержащей этил *rac*-(2S,3S,4S,5R)-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (2,01 г, 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расщ. 415,12183, получ. 416,7 (M+1)⁺.

[001064] **Этап 3:**

[001065] В раствор этил *rac*-(2S,3S,4S,5R)-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата, полученного на этапе 2 (2,01 г, 4,84 ммоль), в ТГФ (32 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (1,63 г, 14,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней, затем разводили EtOAc и гасили 1 М HCl. Водный слой экстрагировали EtOAc, а объединенные органические слои сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением смеси диастереомеров, содержащей *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (2,09 г), которую использовали без дополнительной очистки.

[001066] **Этап 4:**

[001067] В раствор *rac*-(2R,3S,4S,5R)-3-(2-метокси-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты, полученной на этапе 3 (500 мг, 1,29 ммоль), в ДХМ (11 мл), перемешиваемый при 0 °С, добавляли ДМФ (10 мкл, 0,13 ммоль) и оксалилхлорид (340 мкл, 3,90 ммоль). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в ДХМ (8 мл) и по каплям добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (300 мг, 1,97 ммоль) и Et₃N (1000 мкл, 7,18 ммоль) в ДХМ (4 мл), перемешиваемый при 0 °С. Добавляли ДМАП (15 мг, 0,1228 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при этой температуре в течение 10 мин перед тем, как нагревали до температуры окружающей среды. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разводили в ДХМ и промывали 1 М раствором HCl. Органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме непосредственно на силикагель. Очистка посредством флэш-хроматографии (40 г SiO₂, 0-100% EtOAc в бензине) дала смесь диастереомеров, содержащую метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (252 мг, 37%). ИЭР-МС *m/z* расщ. 521,13855, получ. 522,6 (M+1)⁺; 520,7 (M-1)⁻.

[001068] **Этап 5:**

[001069] Метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат, полученный на этапе 4 (252 мг, 0,4833 ммоль), растворяли в метанольном аммиаке (15 мл 7 М, 105,0 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением смеси диастереомеров, содержащей *rac*-

(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (250 мг).

[001070] **Этап 6:**

[001071] *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид, полученный на этапе 5 (250 мг, 0,4937 ммоль), разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку (R, R)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, от Regis Technologies, получая:

[001072] **Первые элюирующиеся изомеры (rt=1,04 мин и 1,10 мин):** смесь двух стереоизомеров 4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид, которую дополнительно не очищали.

[001073] **Вторые элюирующиеся изомеры (rt=1,28 мин и 1,34 мин):** смесь двух стереоизомеров 4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид.

Дополнительные этапы разделения приведены ниже.

[001074] **Третий элюирующийся изомер (rt=1,52 мин):** стереоизомер 4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид, который дополнительно не характеризовали.

[001075] **Четвертый элюирующийся изомер (rt=1,93 мин):** *rel*-(2R,3S,4S,5R)- 4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**138**, 26,4 мг, 10%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,64 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,25 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,22 (т, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,93 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 0,76-0,66 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 506,1389, получ. 507,6 (M+1)⁺; 505,7 (M-1)⁻.

[001076] Второй элюирующийся пик дополнительно разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments, получая:

[001077] **Первый элюирующийся изомер (rt=3,01 мин):** *rel*-(2S,3R,4R,5S)- 4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**137**, 18,4 мг, 7%). ИЭР-МС m/z расщ. 506,1389, получ. 507,5 (M+1)⁺; 505,5 (M-1)⁻.

[001078] **Второй элюирующийся изомер (rt=4,09 мин):** стереоизомер 4-[[3-[2-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид, который дополнительно не характеризовали.

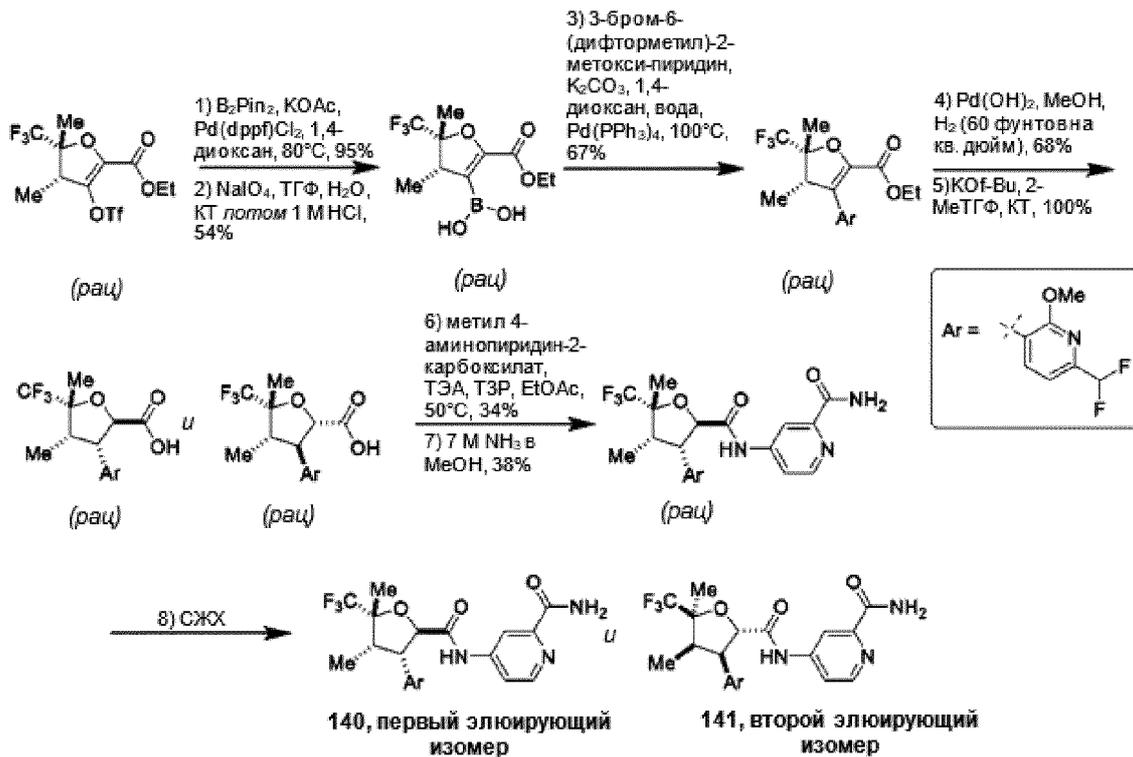
[001079] Следующее соединение получали, используя метод, описанный выше, за исключением того, что условия, используемые на этапе сопряжения Сузуки 1, были аналогичными используемым в примере 13, этап 4, начиная с 4-метокси-5-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина. Этап восстановления 2 проводили, используя давление водорода 5 атм. Этап разделения 6 посредством хиральной СЖХ не проводили и выделяли продукт в виде пары энантиомеров:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
139	<i>rac</i> -(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[4-метокси-6-(трифторметил)-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 506,1389, получ. 507,1 ($M+1$) ⁺ ; время удержания: 2,327 минуты	¹ H ЯМР (301 МГц, хлороформ-d) δ 8,71 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=5,5, 2,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,84 (шир. с, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,63 (шир. с, 1H), 5,24 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=10,8, 8,1 Гц, 1H), 3,97 (д, J=5,2 Гц, 3H), 2,85 (т, J=7,6 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H), 0,80 (д, J=5,5 Гц, 3H) м. д.

Пример 27

rel-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**140**) и *rel*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**141**)



[001080] **Этап 1:** В 3-горлую 1-литровую колбу, оснащенную термометром и воздушным конденсатором, добавляли этил *рац*-(4R,5R)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (42 г, 108,7 ммоль) и 1,4-диоксан (500 мл). Смесь перемешивали, дегазировали и продували азотом. Добавляли KOAc (32 г, 326,1 ммоль), а потом бис(пинаколато)дибор (32 г, 126,0 ммоль). Реакционную смесь эвакуировали и обратно наполняли азотом (x3). Pd(dppf)Cl₂ (4 г, 5,467 ммоль) добавляли в эту реакционную смесь, которую сначала нагревали до 60 °C, затем после достижения стабильного состояния, температуру повышали до 80 °C (чтобы избежать экзотермы). Реакции позволяли продолжаться с перемешиванием при 80 °C в атмосфере азота в течение 20 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (300 мл) и водой (100 мл). Смесь фильтровали через слой целита, несколько раз промывая этилацетатом до прекращения поступления продукта (5×100 мл). Затем фильтрат разделяли, а водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои сушили и фильтровали, используя фильтровальную бумагу для гидрофобного фазового сепаратора Whatman 1PS. Фильтраты концентрировали в вакууме с получением 47 г коричневого масла. Неочищенный продукт (47 г) абсорбировали на диатомитовой земле (Telos nm) и пропускали через слой флоризила (силикат магния), промывая 100% гептаном до прекращения поступления продукта (всего 4 фракции). Фильтраты объединяли и концентрировали в вакууме с получением этил *рац*-(4S,5R)-4,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (47 г, 95%) в виде плотного вязкого желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц,

хлороформ-d) δ 4,33-4,23 (м, 2H), 3,27-3,18 (м, 1H), 1,55 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,32 (с, 12H), 1,28 (д, J=2,3 Гц, 2H), 1,24 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 364,1669, получ. 365,3 (M+1)⁺.

[001081] **Этап 2:**

[001082] этил *rac*-(4S,5R)-4,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (47 г) растворяли в 1:2 смеси воды (50 мл) и ТГФ (100 мл). Добавляли периодат натрия (50 г, 233,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли 1 М HCl (60 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 60 мин (белое твердое вещество выпадало в осадок). Смесь разводили водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Белое твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали тиосульфатом натрия (интенсивно встряхивая при каждой промывке для удаления следов йода) (3×50 мл), а потом соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме (поддерживая водяную баню при комнатной температуре). Кремное твердое вещество (23 г) получали и растирали с холодным гептаном с получением *rac*-((4S,5R)-2-(этоксикарбонил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-3-ил)бороновой кислоты (16,66 г, 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,84 (с, 2H), 4,38 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,18 (к, J=7,3 Гц, 1H), 1,51 (д, J=1,2 Гц, 3H), 1,39 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (дк, J=7,2, 2,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 282,08865, получ. 281,2 (M-1)⁻.

[001083] **Этап 3:**

[001084] В раствор *rac*-((4S,5R)-2-(этоксикарбонил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-3-ил)бороновой кислоты (902 мг, 3,79 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (82 мг, 0,071 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли водный раствор K₂CO₃ (3,5 мл 2 М, 7,000 ммоль). Реакционную смесь сначала перемешивали при 100 °С в течение 2 часов, затем при 115 °С в течение 3 часов. Добавляли еще 30 мг Pd(PPh₃)₄ и перемешивали смесь еще в течение 30 мин при рефлюксе. Смесь разделяли между водой и этилацетатом. Водный слой еще два раза промывали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-25% EtOAc в гептане) дала этил *rac*-(4S,5R)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (1,05 г, 75%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,61 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,52 (т, J=55,6 Гц, 1H), 4,23-4,07 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,63 (к, J=7,4 Гц, 1H), 1,70 (д, J=1,1 Гц, 3H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (дк, J=7,3, 2,2 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 395,1156, получ. 396,3 (M+1)⁺.

[001085] **Этап 4:**

[001086] Раствор этил *rac*-(4S,5R)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (250 мг, 0,632 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли в Pd(OH)₂ (475 мг 20% масс./масс., 0,67 ммоль) в атмосфере азота в колбе Парра. Колбу подсоединяли к шейкеру Парра и помещали в атмосферу водорода

(60 фунт/кв. дюйм, 4 бара). Реакционную смесь встряхивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь аккуратно фильтровали через слой целита. Собранные фильтраты концентрировали в вакууме с получением ~ 1:1 смеси диастереомеров этил *rac*-(4S,5R)-3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (170 мг, 68%). ИЭР-МС m/z расщ. 397,13126, получ. 398,2 (M+1)⁺.

[001087] **Этап 5:**

[001088] В раствор этил *rac*-(4S,5R)-3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (160 мг, 0,4027 ммоль) в 2-МеТНФ (6 мл) добавляли KOt-Bu (95 мг, 0,8466 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили добавлением 2 М раствора HCl. Добавляли этилацетат. Отделенный органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rac*-(4S,5R)-3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (150 мг, 100%) в виде бесцветного масла, при этом один из диастереомеров был основным компонентом. ИЭР-МС m/z расщ. 369,09995, получ. 368,1 (M-1)⁻.

[001089] **Этап 6:**

[001090] В раствор *rac*-(4S,5R)-3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,4062 ммоль) и метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (79 мг, 0,5192 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли ТЭА (170 мкл, 1,220 ммоль) и ТЗР (325 мкл 50% масс./масс., 0,5460 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь разводили водой и этилацетатом. Водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 75% EtOAc в гептане) дала основной диастереомер метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (70 мг, 34%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,58 (д, J=10,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,52 (т, J=55,6 Гц, 1H), 5,10 (д, J=11,1 Гц, 1H), 4,05 (дд, J=11,1, 7,8 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 2,92 (к, J=7,6 Гц, 1H), 1,72 (д, J=2,9 Гц, 3H), 0,77 (дт, J=7,5, 2,3 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 503,14795, получ. 504,4 (M+1)⁺; 502,3 (M-1)⁻.

[001091] **Этап 7:**

[001092] *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (70 мг, 0,1390 ммоль) растворяли в метанольном аммиаке (3 мл 7 М, 21,00 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(дифторметил)-2-

метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (26 мг, 38%). ИЭР-МС m/z расщ. 488,1483, получ. 489,3 (M+1)⁺; 487,3 (M-1)⁻.

[001093] **Этап 8:**

[001094] *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (26 мг, 0,053 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Lux i-Cellulose-5, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Phenomenex, Inc. на приборе Minigram SFC от Berger Instruments, получая:

[001095] **Первый элюирующийся изомер (rt=4,12 мин):** *рел*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**140**, 8,2 мг). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,48 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,59 (т, J=55,5 Гц, 1H), 5,19 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,26 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,95 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,67 (с, 3H), 0,79 (дд, J=7,7, 2,6 Гц, 3H) м. д.; протоны NH и NH₂ амида не наблюдали. ИЭР-МС m/z расщ. 488,1483, получ. 489,4 (M+1)⁺; 487,3 (M-1)⁻.

[001096] **Второй элюирующийся изомер (rt=4,71 мин):** *рел*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[6-(дифторметил)-2-метокси-3-пиридил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**141**, 10,1 мг). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=5,8, 2,2 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,59 (т, J=55,5 Гц, 1H), 5,22 (д, J=10,1 Гц, 1H), 4,33-4,23 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 2,96 (п, J=7,6 Гц, 1H), 1,68 (д, J=1,4 Гц, 3H), 0,80 (дк, J=7,4, 2,3 Гц, 3H) м. д.; протоны NH и NH₂ амида не наблюдали. ИЭР-МС m/z расщ. 488,1483, получ. 489,3 (M+1)⁺; 487,3 (M-1)⁻.

[001097] Следующие соединения получали, используя метод, аналогичный описанному в примере 27, за исключением того, что использовали 2-бром-3-метоксипиридин вместо 3-бром-6-(дифторметил)-2-метокси-пиридина на этапе 3, а условия, используемые на этапе восстановления 4, были аналогичными используемым в примере 1, этап 2. Очистку на этапе 8 проводили посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak IC для **142** и **143** и используя колонку Chiralcel OD-H для **144** и **145**, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments:

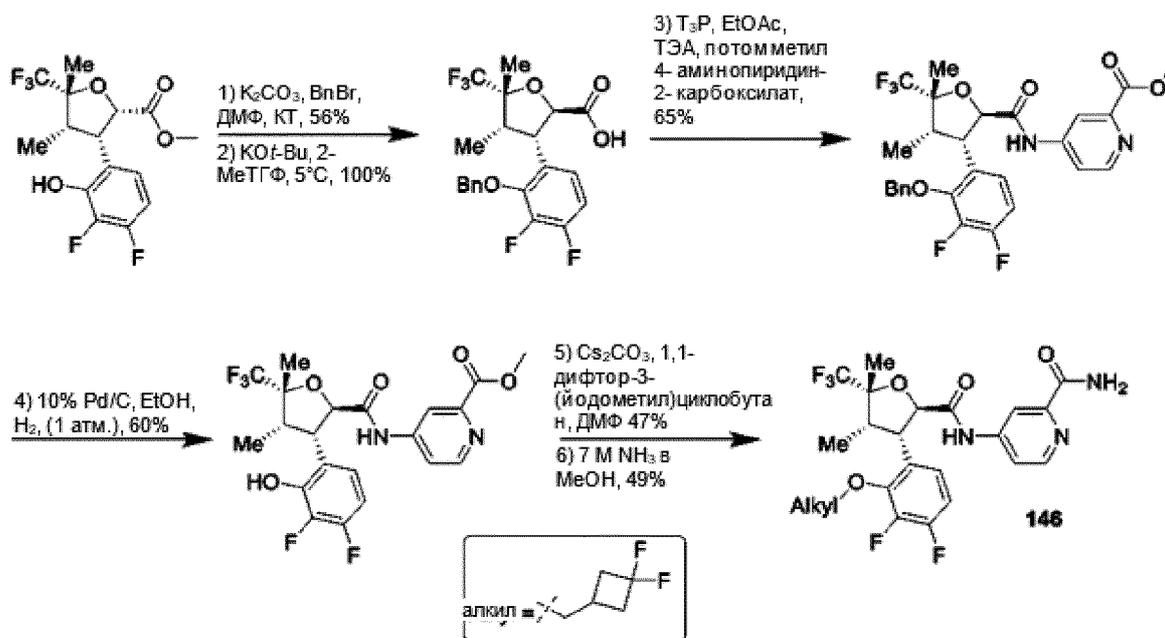
№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
142	<i>рел</i> -(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-метокси-2-пиридил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидро	ИЭР-МС m/z расщ. 438,1515, получ. 440,3 (M+1) ⁺ ; 437,2 (M-1) ⁻ ; время	¹ H ЯМР (500 МГц, метанол-d ₄) δ 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,13

	фуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (первый элюирующийся пик по СЖХ на колонке Chiralpak IC, $t_r=1,84$ мин)	удержания: 2,84 минуты	(дд, $J=4,8, 1,3$ Гц, 1Н), 7,88 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1Н), 7,38 (дд, $J=8,3, 1,4$ Гц, 1Н), 7,28 (дд, $J=8,3, 4,8$ Гц, 1Н), 5,61 (д, $J=10,4$ Гц, 1Н), 4,39 (дд, $J=10,4, 7,6$ Гц, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 3,01 (п, $J=7,5$ Гц, 1Н), 1,62 (д, $J=1,4$ Гц, 3Н), 0,73 (дк, $J=7,6, 2,4$ Гц, 3Н) м. д.
143	<i>рел</i> -(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-метокси-2-пиридил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся пик по СЖХ на колонке Chiralpak IC, $t_r=2,20$ мин)	ИЭР-МС m/z расщ. 438,1515, получ. 440,1 ($M+1$) ⁺ ; 437,2 ($M-1$) ⁻ ; время удержания: 2,84 минуты	¹ Н ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 8,46 (д, $J=5,5$ Гц, 1Н), 8,22 (д, $J=2,2$ Гц, 1Н), 8,13 (дд, $J=4,8, 1,3$ Гц, 1Н), 7,88 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1Н), 7,38 (дд, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1Н), 7,28 (дд, $J=8,3, 4,8$ Гц, 1Н), 5,61 (д, $J=10,4$ Гц, 1Н), 4,39 (дд, $J=10,4, 7,5$ Гц, 1Н), 3,91 (с, 3Н), 3,01 (п, $J=7,5$ Гц, 1Н), 1,62 (д, $J=1,5$ Гц, 3Н), 0,73 (дк, $J=7,5, 2,3$ Гц, 3Н) м. д.
144	<i>рел</i> -(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-(3-метокси-2-метил-4-пиридил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид	ИЭР-МС m/z расщ. 452,16714, получ. 453,2 ($M+1$) ⁺ ; 451,3 ($M-1$) ⁻ ; время удержания: 2,64 минуты	¹ Н ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ 8,68 (с, 1Н), 8,50 (д, $J=5,5$ Гц, 1Н), 8,36 (д, $J=5,3$ Гц, 1Н), 8,21-8,12 (м, 1Н), 7,98 (т, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,32

	(первый элюирующийся пик по СЖХ на колонке Chiralcel OD-H, $t_r=4,26$ мин)		(с, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,07 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,22 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,83 (д, $J=1,9$ Гц, 3H), 2,86 (п, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,72 (с, 3H), 0,94-0,74 (м, 3H) м. д.
145	<i>рел</i> -(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-(3-метокси-2-метил-4-пиридил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (второй элюирующийся пик по СЖХ на колонке Chiralcel OD-H, $t_r=5,04$ мин)	ИЭР-МС m/z рассч. 452,16714, получ. 453,3 ($M+1$) ⁺ ; 451,3 ($M-1$) ⁻ ; время удержания: 2,64 минуты	¹ H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,62 (с, 1H), 8,41 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,04 (дд, $J=5,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,52 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 2,79 (п, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 0,75 (дт, $J=7,3, 2,4$ Гц, 3H) м. д.

Пример 28

4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**146**)

[001098] **Этап 1:**

[001099] В перемешиваемую смесь метил (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (13,5 г, 38,107 ммоль) и карбоната калия (6,85 г, 49,564 ммоль) в N, N-диметилформамиде (50 мл) при комнатной температуре добавляли бензилбромид (9,7784 г, 6,8 мл, 57,172 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дополнительную часть бензилбромида (3,3074 г, 2,3 мл, 19,338 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 6 ч. Добавляли дополнительную часть карбоната калия (2,6 г, 18,812 ммоль) и бензилбромида (3,3074 г, 2,3 мл, 19,338 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-50% EtOAc в гептане) дала 2:3 смесь метил и бензил (2S,3S,4S,5R)-3-(2-бензилокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (12,2 г) в виде желтого масла, которую использовали без дополнительной очистки на следующем этапе.

[001100] **Этап 2:**

[001101] В перемешиваемую смесь 2:3 метил и бензил (2S,3S,4S,5R)-3-(2-бензилокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,5 г, 1,3007 ммоль) в 2-метил тетрагидрофуране (5 мл), добавляли *tert*-бутоксид калия (438 мг, 3,9033 ммоль) при 0 °C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 15 мин, затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разводили диэтиловым эфиром (20 мл) и подкисляли с помощью

водной хлористоводородной кислоты (2 М раствор). Водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (20 мл), а объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (Biotage Isolera, 120 г, SiliaSep C18 мономерный 25 мкм флэш-картридж Silicycle) с использованием ацетонитрила, содержащего 0,1% гидроксид аммония, и воды, содержащей 0,1% гидроксид аммония (0:100-100:0) дала (2R,3S,4S,5R)-3-(2-бензилокси-3,4-дифтор-фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (760 мг) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,37-7,33 (м, 5H), 6,99-6,87 (м, 2H), 5,23 (д, J=11,0 Гц, 1H), 5,07 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,83 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,91 (дд, J=11,0, 7,8 Гц, 1H), 2,44 (дд, J=15,3, 7,6 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 0,66 (дд, J=7,3, 2,3 Гц, 3H) м. д.; ОН спирта не наблюдали. ИЭР-МС m/z расщ. 430,1204, получ. 429,04 (M-1)⁻.

[001102] Этап 3:

[001103] В раствор (2R,3S,4S,5R)-3-(2-бензилокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (3,3 г, 5,378 ммоль) в этилацетате (20 мл) добавляли метил 4-аминопиридин-2-карбоксилат (1,22 г, 8,018 ммоль), ТЭА (2,24 мл, 16,07 ммоль) и ТЗР (6,4 мл, 21,52 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и водой (60 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (1×50 мл) и солевым раствором (1×20 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (24 г предварительно упакованная колонка SiO_2 , и 0-100% EtOAc/петролейного эфира) дала продукт метил 4-[[2R,3S,4S,5R)-3-(2-бензилокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (2,3 г, 65%) в виде масла. ИЭР-МС m/z расщ. 564,16833, получ. 565,1 (M+1)⁺.

[001104] Этап 4:

[001105] Смесь метил 4-[[2R,3S,4S,5R)-3-(2-бензилокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (1,5 г, 2,438 ммоль) и палладия на углеводе 10% (75 мг, 0,705 ммоль) в этаноле (20 мл) перемешивали в атмосфере газообразного водорода (1 атм, баллон) в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества, которое растирали с гептаном, фильтровали и сушили в вакууме. Твердое вещество растворяли в дихлорметане/метаноле (9:1, 50 мл) и насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия (50 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном/метанолом (9:1, 2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Твердое вещество растирали с гептаном с получением метил 4-[[2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидрокси-фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (1,07 г, 60%) в виде бежевого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,23 (шир. с, 1H), 10,82 (шир. с, 1H), 8,52 (д,

$J=5,3$ Гц, 1H), 8,29 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,78 (к, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,17 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,14 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,81-2,72 (м, 1H), 1,55 (с, 3H), 0,67 (д, $J=6,9$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 474,1214, получ. 475,15 (M+1)⁺.

[001106] **Этап 5:**

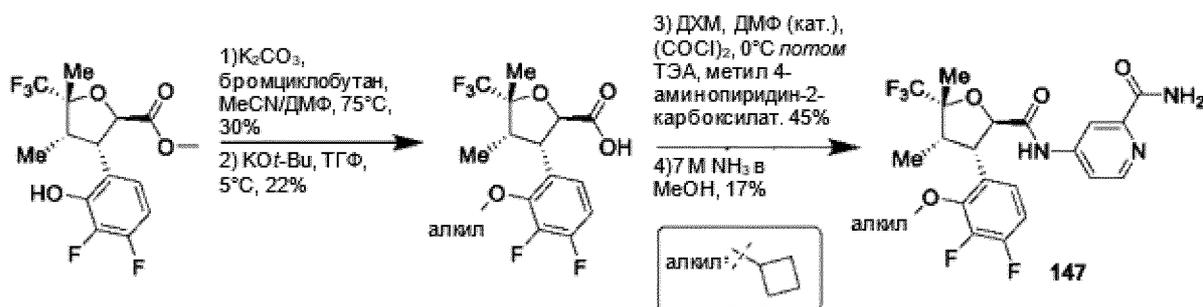
[001107] В раствор метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,2108 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли 1,1-дифтор-3-(йодометил)циклобутан (244 мг, 1,052 ммоль) и карбонат цезия (103 мг, 0,3161 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Реакционную смесь разделяли между ТБМЭ (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали ТБМЭ (10 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (80 мг, 47%). ИЭР-МС m/z расщ. 578,16516, получ. 579,2 (M+1)⁺.

[001108] **Этап 6:**

[001109] В раствор метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (80 мг, 0,1383 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли метанольный аммиак (500 мкл 7 М, 3,500 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и очищали продукт посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной элюент) с получением 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-[(3,3-дифторциклобутил)метокси]-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**146**, 39 мг, 49%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,50 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=5,5, 2,2$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 5,12 (д, $J=10,3$ Гц, 1H), 4,26 (дт, $J=10,4, 6,5$ Гц, 2H), 4,14 (дд, $J=9,8, 6,5$ Гц, 1H), 2,79-2,66 (м, 3H), 2,65-2,45 (м, 3H), 1,61 (с, 3H), 0,76-0,64 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 563,1655, получ. 564,2 (M+1)⁺.

Пример 29

4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(циклобутоксид)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**147**)



[001110] **Этапы 1 и 2:**

[001111] В раствор метил (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (200 мг, 0,5645 ммоль) в смеси MeCN (2 мл) и ДМФ (1 мл) добавляли K₂CO₃ (250 мг, 1,809 ммоль) и бромциклобутан (200 мг, 1,481 ммоль). Смесь нагревали до 75 °С в герметично закрытом флаконе в течение 90 мин. После завершения смесь разводили ДХМ и разделяли водой. Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии дала метил (2R,3S,4S,5R)-3-[2-(циклобутокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (70 мг, 30%). Его незамедлительно растворяли в ТГФ (1 мл) и добавляли *трет*-бутоксид калия (60 мг, 0,5347 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь разводили ДХМ (10 мл) и разделяли насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл). Органические вещества разделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2R,3S,4S,5R)-3-[2-(циклобутокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (50 мг, 22%), которую использовали без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 394,12036, получ. 393,5 (M-1)⁻.

[001112] **Этапы 3 и 4:**

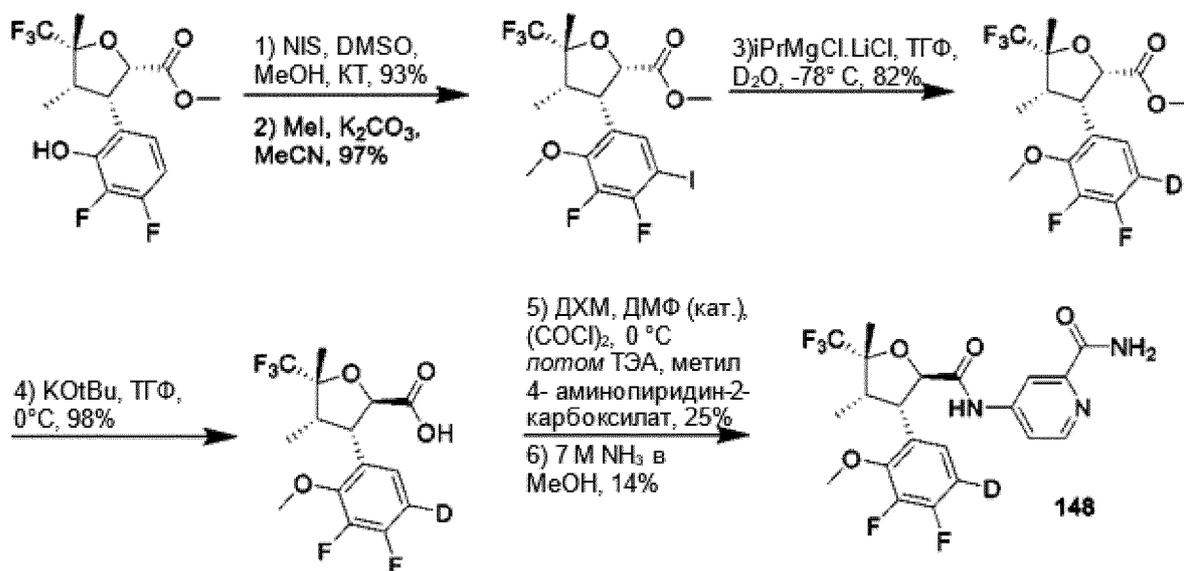
[001113] Оксалилхлорид (30 мкл, 0,3439 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор (2R,3S,4S,5R)-3-[2-(циклобутокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,1268 ммоль) и ДМФ (2 мкл, 0,02583 ммоль) в ДХМ (500 мкл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение 30 мин. После завершения образования кислого хлорида раствор концентрировали в вакууме, а остаток растворяли в ДХМ (300 мкл). Полученный раствор добавляли в перемешиваемый раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (25 мг, 0,1643 ммоль) и ТЭА (30 мкл, 0,2152 ммоль) в ДХМ (300 мкл) при температуре окружающей среды и оставляли перемешиваться на 2 ч. Смесь гасили 100 мкл метанола и очищали посредством флэш-хроматографии с получением метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(циклобутокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилата (30 мг, 45%). ИЭР-МС m/z расщ. 528,16833, получ. 527,6 (M+1)⁺.

[001114] Остаток растворяли в метанольном аммиаке (4 мл 7 М, 28,00 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды до полного преобразования. Очистка посредством флэш-хроматографии дала 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(циклобутокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**147**, 13 мг, 17%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,73 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,15 (т, J=6,4 Гц, 2H), 5,09 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,65 (п, J=7,3 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 2,77 (г, J=7,8 Гц, 1H), 2,36-2,22 (м, 2H), 2,14 (ддт, J=35,2, 19,5, 10,2 Гц, 2H), 1,70 (дд, J=11,7, 9,0 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,48 (дтд, J=18,2,

10,3, 7,8 Гц, 1H), 0,72 (д, J=7,1 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 513,1687, получ. 514,6 (M+1)⁺ и 512,5 (M-1)⁻.

Пример 30

4-[[*(2R,3S,4S,5R)*-3-(5-дейтерио-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**148**)



[001115] Этап 1:

[001116] ДМСО (80 мкл, 1,127 ммоль) и NIS (1,7 г, 7,556 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор метил (*(2S,3S,4S,5R)*-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (2,2 г, 6,210 ммоль) в MeOH (20 мл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды на воздухе в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии дала метил (*(2S,3S,4S,5R)*-3-(3,4-дифтор-2-гидрокси-5-йодфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (2,78 г, 93%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,49 (дт, J=6,4, 2,1 Гц, 1H), 5,56 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,81 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=8,3, 5,9 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,75 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,45 (д, J=1,2 Гц, 3H), 0,90-0,85 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 479,9857, получ. 481,1 (M+1)⁺ и 479,1 (M-1)⁻.

[001117] Этап 2:

[001118] K₂CO₃ (2,5 г, 18,09 ммоль) и MeI (1 мл, 16,06 ммоль) добавляли в раствор метил (*(2S,3S,4S,5R)*-3-(3,4-дифтор-2-гидрокси-5-йод-фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (2,8 г, 5,831 ммоль) в MeCN (25 мл). Смесь нагревали до 75 °С в герметично закрытом флаконе в течение 90 мин. Смесь разводили в ДХМ и разделяли водным насыщенным раствором NaCl. Органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил (*(2S,3S,4S,5R)*-3-(3,4-дифтор-5-йод-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (2,8 г, 97%). ¹H ЯМР (500 МГц,

хлороформ-d) δ 7,53 (дк, J=6,5, 1,5 Гц, 1H), 4,80 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 3,88 (д, J=2,4 Гц, 3H), 3,56 (с, 3H), 2,73 (п, J=8,4, 7,8 Гц, 1H), 1,45 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,80 (дд, J=7,4, 1,9 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 494,00134, получ. 495,2 (M+1)⁺.

[001119] **Этап 3:**

[001120] iPrMgCl.LiCl (100 мкл, 1,3 М, 0,1300 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор метил (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-5-йод-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (70 мг, 0,1416 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при -78 °С. Полученную смесь перемешивали при -78 °С в течение 10 мин. Полученную смесь гасили при -78 °С раствором D₂O (0,1 мл, 5,542 ммоль) в ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды, разводили ДХМ и разделяли солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил (2S,3S,4S,5R)-3-(5-дейтерио-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (43 мг, 82%). ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,87 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=8,6, 6,1 Гц, 1H), 3,94 (д, J=2,0 Гц, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,82 (п, J=7,8 Гц, 1H), 1,53 (с, 3H), 0,86 (дт, J=7,6, 1,9 Гц, 3H) м. д.

[001121] **Этап 4:**

[001122] трет-бутоксид калия (120 мг, 1,069 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор метил (2S,3S,4S,5R)-3-(5-дейтерио-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (100 мг, 0,2708 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 5 минут смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (3 мл) и разводили ДХМ (3 мл). Водную фазу промывали ДХМ (5 мл), подкисляли с помощью 1 н. HCl до pH 0 и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2R,3S,4S,5R)-3-(5-дейтерио-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (95 мг, 99%), которую использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС m/z расщ. 355,09534, получ. 354,2 (M-1)⁻.

[001123] **Этапы 5 и 6:**

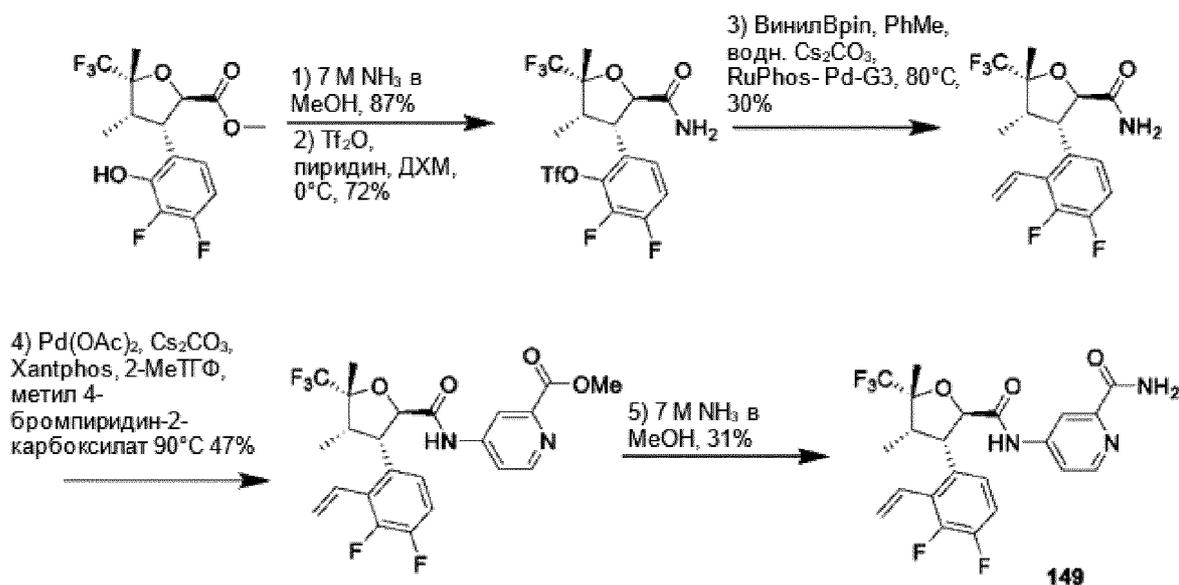
[001124] Оксалилхлорид (70 мкл, 0,8024 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор (2R,3S,4S,5R)-3-(5-дейтерио-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0,2533 ммоль) и ДМФ (3 мкл, 0,03874 ммоль) в ДХМ (1000 мкл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения активации смесь концентрировали в вакууме и перерастворяли в ДХМ (500 мкл). Этот полученный раствор добавляли в перемешиваемый раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (50 мг, 0,3286 ммоль) и триэтиламина (50 мкл, 0,3587 ммоль) в ДХМ (500 мкл) при температуре окружающей среды. После завершения преобразования смесь гасили 0,1 мл MeOH. Очистка посредством флэш-хроматографии дала метил 4-[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-дейтерио-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-

(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (31 мг, 25%), который использовали в полученном виде на следующем этапе. ИЭР-МС m/z расщ. 489,14334, получ. 490,4 ($M+1$)⁺; 488,4 ($M-1$)⁻.

[001125] Метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-дейтерио-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (31 мг) разводили в метанольном растворе аммиака (8,5 мл 7 М, 59,50 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды до полного преобразования в соответствующий амид. Конечное соединение лиофилизировали из 3:1 смеси MeCN:вода с получением 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-дейтерио-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**148**, 17,4 мг, 14%, 93% изотропной чистоты для D). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,70 (с, 1H), 8,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,83 (дд, J=5,6, 2,2 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 5,10 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=10,2, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (д, J=2,0 Гц, 3H), 2,77 (п, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 0,73 (д, J=7,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 474,14368, получ. 475,4 ($M+1$)⁺; 473,4 ($M-1$)⁻.

Пример 31

4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-винилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамида (**149**)



[001126] Этап 1:

[001127] В раствор метил (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,3 г, 3,670 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли метанольный аммиак (10 мл 7 М, 70,00 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (1,2 г, 87%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расщ. 339,0894, получ. 340,2 ($M+1$)⁺.

[001128] Этап 2:

[001129] В раствор (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (1,2 г, 3,537 ммоль) в ДХМ (10 мл), охлажденный на ледяной бане, частями добавляли пиридин (572 мкл, 7,072 ммоль), а потом трифторметилсульфонил трифторметансульфонат (4,59 мл 1 М, 4,590 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и разделяли между ДХМ (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-100% EtOAc в гептане) дала [6-[(2R,3S,4S,5R)-2-карбамоил-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]-2,3-дифторфенил] трифторметансульфонат (1,2 г, 72%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расщ. 471,03867, получ. 472,2 (M+1)⁺.

[001130] Этап 3:

[001131] Смесь [6-[(2R,3S,4S,5R)-2-карбамоил-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил]-2,3-дифторфенил] трифторметансульфоната (200 мг, 0,4243 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (130 мг, 0,8441 ммоль), карбоната цезия (276 мг, 0,8471 ммоль) и RuPhos-Pd-G3 (35 мг, 0,04185 ммоль) суспендировали в толуоле (2 мл) и воде (0,2 мл). Суспензию дегазировали (N₂/вак., 3 цикла) и нагревали до 80 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между ТБМЭ (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали ТБМЭ (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (12 г SiO₂, 0-100% EtOAc в гептане) дала (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-винилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (50 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,13 (ddd, J=17,3, 8,3, 3,3 Гц, 2H), 6,63-6,51 (м, 2H), 5,75-5,63 (м, 3H), 4,94 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=10,7, 8,1 Гц, 1H), 2,62 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,61 (с, 3H), 0,76 (д, J=7,6 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 349,1101, получ. 350,2 (M+1)⁺.

[001132] Этап 4:

[001133] Метил 4-бромпиридин-2-карбоксилат (35 мг, 0,1620 ммоль), Xantphos (20 мг, 0,03457 ммоль), карбонат цезия (85 мг, 0,2609 ммоль), Pd(OAc)₂ (4 мг, 0,01782 ммоль) и (2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-винилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (30 мг, 0,08589 ммоль) объединяли в диоксане (3 мл). Суспензию дегазировали (N₂/вак., 3 цикла) и нагревали при 90 °С в атмосфере азота в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между ТБМЭ (10 мл) и водой (10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали ТБМЭ (10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством колоночной хроматографии (12 g SiO₂,

0-100% EtOAc в гептане дала метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-винилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (20 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расщ. 484,14215, получ. 485,4 (M+1)⁺.

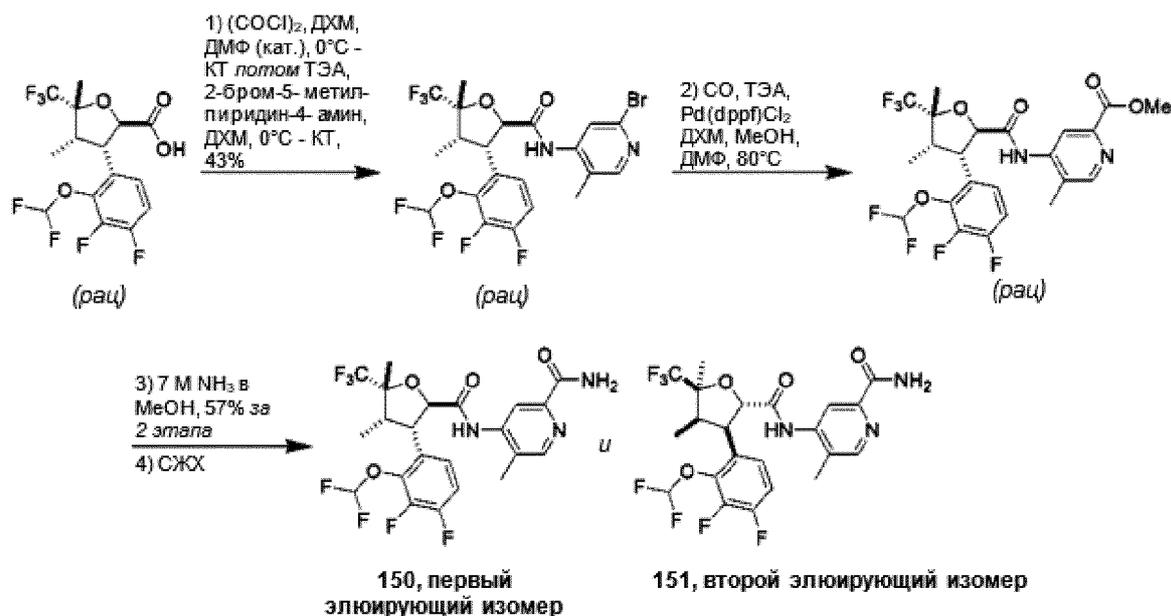
[001134] **Этап 5:**

[001135] В раствор метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-винилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат (8 мг, 0,01651 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли метанольный аммиак (235 мкл 7 М, 1,645 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 14 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Очистка посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C18, 10 мкм, 100 Å, градиент 0%-100% В (растворитель А: 0,1% NH₃ в воде; растворитель В: MeCN) за 14 минут при 25 мл/мин) дала 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-винилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид **149** (2,5 мг, 31%). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (дд, J=5,5, 0,6 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H), 6,76 (дд, J=17,8, 11,6 Гц, 1H), 5,81-5,64 (м, 2H), 5,14 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,33 (дд, J=10,4, 8,0 Гц, 1H), 2,77 (п, J=7,7 Гц, 1H), 1,66 (д, J=1,2 Гц, 3H), 0,82 (дк, J=7,4, 2,3 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 469,1425, получ. 470,4 (M+1)⁺.

[001136] 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(2-этил-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид можно получать посредством гидрогенизации соединения **149** (например, Pd/C, H₂).

Пример 32

рел-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (**150**) и *рел*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (**151**)

[001137] **Этап 1:**

[001138] В ледяной раствор *рац*-(2R,3S,4S,5R)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (90 мг, 0,2306 ммоль) (смотрите пример 4, этап 1) в ДХМ (1,2 мл) добавляли оксалилхлорид (45 мкл, 0,5159 ммоль), перемешивали смесь и нагревали до комнатной температуры в течение 30 мин, после чего наблюдали полное преобразование в кислый хлорид. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток, растворенный в ДХМ (750 мкл) и ДМФ (8 мкл, 0,1033 ммоль), добавляли в ледяной раствор 2-бром-5-метилпиридин-4-амин (46 мг, 0,2459 ммоль) и ТЭА (40 мкл, 0,2870 ммоль) в ДХМ (750 мкл). Полученную смесь перемешивали и нагревали до температуры окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили 1 каплей воды и MeOH (2 мл) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (4 г SiO₂, 0-100% EtOAc в гексанах) дала *рац*-(2R,3S,4S,5R)-N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (55 мг, 43%). ИЭР-МС *m/z* расщ. 558,0389, получ. 561,4 (M+1)⁺; 559,5 (M-1)⁻.

[001139] **Этапы 2 и 3:**

[001140] Суспензия *рац*-(2R,3S,4S,5R)-N-(2-бром-5-метил-4-пиридил)-3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (50 мг, 0,08940 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (7 мг, 0,008572 ммоль) и ТЭА (30 мкл, 0,2152 ммоль) в ДМФ (700 мкл) и MeOH (300 мкл). CO барботировали через реакционную смесь, сосуд герметично закрывали и нагревали до 80°C в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением метил *рац*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилата, который использовали в полученном виде на следующем этапе. ИЭР-МС *m/z* расщ.

538,13385, получ. 539,6 (M+1)⁺; 537,7 (M-1)⁻.

[001141] Метил *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксилат (40 мг, 0,07429 ммоль) растворяли в метанольном растворе аммиака (2,4 мл 7 М, 16,80 ммоль) в MeOH (2,4 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии дала *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (22 мг, 57% за два этапа). ИЭР-МС m/z расщ. 523,1342, получ. 524,5 (M+1)⁺; 522,6 (M-1)⁻.

[001142] **Этап 4:**

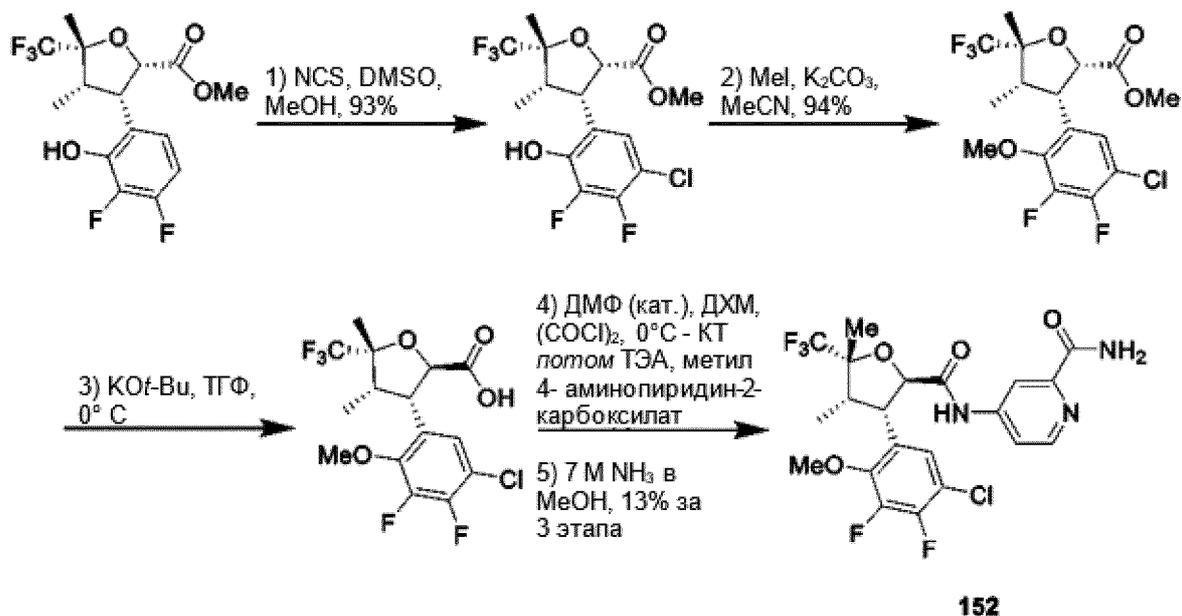
[001143] *rac*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (20 мг, 0,038 ммоль) разделяли посредством хиральной СЖХ, используя колонку Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, от Daicel, на приборе Minigram SFC от Berger Instruments, получая:

[001144] **Первый элюирующийся изомер (rt=2,12 мин):** *rel*-(2R,3S,4S,5R)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (**150**, 9 мг, 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,51-8,42 (м, 2H), 7,46-7,36 (м, 1H), 7,29 (тд, J=9,4, 7,6 Гц, 1H), 6,95 (тд, J=73,1, 1,2 Гц, 1H), 5,23 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=10,8, 7,9 Гц, 1H), 2,86 (п, J=7,6 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,72 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,89 (дк, J=7,5, 2,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 523,1342, получ. 524,4 (M+1)⁺; 522,4 (M-1)⁻.

[001145] **Второй элюирующийся изомер (rt=3,44 мин):** *rel*-(2S,3R,4R,5S)-4-[[3-[2-(дифторметокси)-3,4-дифторфенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]-5-метилпиридин-2-карбоксамид (**151**, 7 мг, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,54-8,42 (м, 2H), 7,41 (ддд, J=9,0, 5,4, 2,3 Гц, 1H), 7,29 (тд, J=9,4, 7,6 Гц, 1H), 6,95 (тд, J=73,0, 1,1 Гц, 1H), 5,23 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=10,8, 7,9 Гц, 1H), 2,86 (п, J=7,6 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,72 (д, J=1,1 Гц, 3H), 0,89 (дк, J=7,5, 2,4 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 523,1342, получ. 524,4 (M+1)⁺; 522,4 (M-1)⁻.

Пример 33

4-[[3-((2R,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид (**152**)

[001146] **Этап 1:**

[001147] NCS (1 г, 7,489 ммоль) и ДМСО (80 мкл, 1,127 ммоль) добавляли в раствор метил (2S,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (2 г, 5,645 ммоль) в MeOH (18 мл) при комнатной температуре и на воздухе. Смесь перемешивали до полного преобразования. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии дала метил (2S,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (2,05 г, 93%). ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,23-7,19 (м, 1H), 5,44 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,81 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,19 (дд, $J=8,4, 5,8$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,81-2,71 (м, 1H), 1,46 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 0,90-0,85 (м, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расч. 388,05008, получ. 386,9 (M-1).

[001148] **Этап 2:**

[001149] карбонат калия (2 г, 14,47 ммоль) и йодометан (650 мкл, 10,44 ммоль) добавляли в смесь метил (2S,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,9 г, 4,888 ммоль) в MeCN (20 мл) в герметично закрытой пробирке. Смесь нагревали до 75 °C в течение 2 ч. Смесь разводили водой/солевым раствором 1:1 (20 мл) и экстрагировали ДХМ. Органические экстракты сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии дала метил (2S,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (1,85 г, 94%) в виде желтого кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,30 (ддк, $J=7,6, 3,0, 1,6$ Гц, 1H), 4,87 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,21 (дд, $J=8,6, 6,0$ Гц, 1H), 3,94 (д, $J=2,1$ Гц, 3H), 3,61 (с, 3H), 2,82 (п, $J=7,8$ Гц, 1H), 1,52 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 0,87 (дк, $J=7,7, 2,0$ Гц, 3H) м. д.

[001150] **Этап 3:**

[001151] *трет*-бутоксид калия (450 мг, 4,010 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор метил (2S,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (800 мг, 1,986 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали до полного преобразования. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (3 мл) и разделяли ДХМ (3 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (5 мл), а рН доводили до 0 добавлением 1 н. раствора HCl. Водную фазу дважды экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2R,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты, которую использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расщ. 388,05008, получ. 386,9 (M-1)⁻.

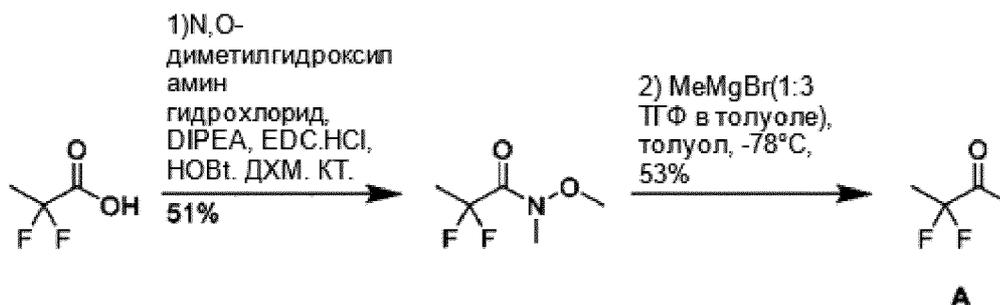
[001152] **Этапы 4 и 5:**

[001153] Оксалилхлорид (130 мкл, 1,490 ммоль) по каплям добавляли в перемешиваемый раствор (2R,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (250 мг, 0,643 ммоль) и ДМФ (7 мкл, 0,090 ммоль) в ДХМ (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (1,5 мл) и добавляли в раствор метил 4-аминопиридин-2-карбоксилата (130 мг, 0,8544 ммоль) и ТЭА (130 мкл, 0,9327 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили добавлением метанола (100 мкл). Очистка посредством флэш-хроматографии дала метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат, который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z* расщ. 522,0981, получ. 523,0 (M+1)⁺; 521,0 (M-1)⁻.

[001154] Метил 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксилат растворяли в метанольном растворе аммиака (20 мл 7 М, 140,0 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды. После завершения смесь концентрировали в вакууме и сушили замораживанием (MeCN:вода, 3:1) с получением 4-[[[(2R,3S,4S,5R)-3-(5-хлор-3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиридин-2-карбоксамид **152** (45 мг, 13%). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,62 (с, 1H), 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=5,6, 2,3 Гц, 1H), 7,62 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=7,7, 2,4 Гц, 1H), 5,18 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=10,1, 7,6 Гц, 1H), 3,97 (д, J=2,4 Гц, 3H), 2,78 (п, J=7,4 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 0,76 (дд, J=7,6, 2,2 Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС *m/z* расщ. 507,09842, получ. 508,0 (M+1)⁺; 506,1 (M-1)⁻.

Промежуточное соединение А

3,3-дифторбутан-2-он

[001155] **Этап 1:**

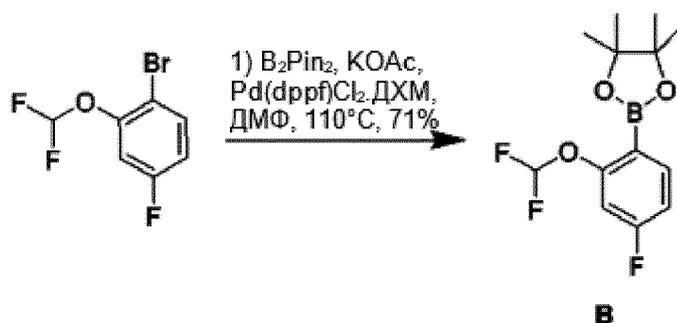
[001156] В перемешиваемый раствор 2,2-дифторпропановой кислоты (100 г, 908,60 ммоль) в ДХМ (1000 мл) добавляли ДИПЭА (348,74 г, 470 мл, 2,6983 моль) при 25 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Добавляли EDC.HCl (209 г, 1,0902 моль) и HOBT (147 г, 1,0879 моль) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут при 25 °С. В реакционную смесь добавляли N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (133 г, 1,3635 моль) и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь ДХМ (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×200 мл) и соевым раствором (200 мл). Очистка посредством дистилляции в вакууме (192-196 °С) дала 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилпропанамид (70,5 г, 51%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,72 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 1,81 (т, J=19,20 Гц, 3H) м. д.

[001157] **Этап 2:**

[001158] MeMgBr (1:3 ТГФ в толуоле) (489 мл 1,4 М, 684,60 ммоль) медленно по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 2,2-дифтор-N-метокси-N-метилпропанамид (70 г, 457,14 ммоль) в толуоле (350 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при -78 °С. Смесь гасили добавлением HCl (685 мл 2 М, 1,3700 моль) при 0 °С. Добавляли холодную воду. Органический слой промывали водой. Очистка посредством дистилляции (100 °С) дала 3,3-дифторбутан-2-он (26,3 г, 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,33 (с, 3H), 1,69 (т, J=19,12 Гц, 3H) м. д.

Промежуточное соединение В

2-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

[001159] **Этап 1:**

[001160] 1-бром-2-(дифторметокси)-4-фторбензол (10 г, 41,49 ммоль), бис(пинакол)дистор (11,00 г, 43,32 ммоль) и ацетат калия (12,00 г, 122,3 ммоль) смешивали

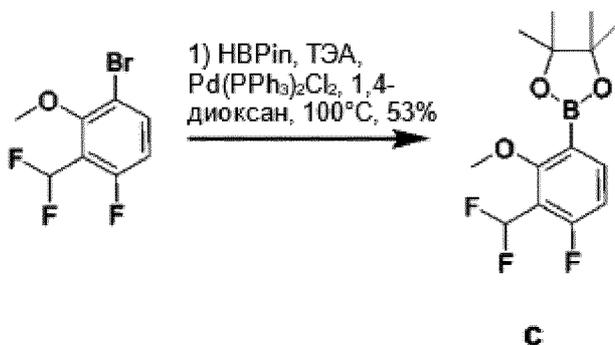
в сухом ДМФ (100 мл). Смесь дегазировали (вак./N₂, 3 цикла). Добавляли Pd(dppf)Cl₂·ДХМ (3,4 г, 4,163 ммоль) и дегазировали реакционную смесь (вак./N₂, 3 цикла). Реакционную смесь нагревали до 110 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь разводили водой (300 мл) и EtOAc (150 мл), перемешивали в течение 30 мин, фильтровали через слой целита, промывая EtOAc. Органическую фазу отделяли и промывали водой (2 x150 мл) и соевым раствором (2x150 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка на слое флоризила (200 г, 0-10% ДХМ в гексанах) дала 2-[2-(дифторметокси)-4-фторфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (8,43 г, 71%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,71 (дд, J=8,4, 7,3 Гц, 1H), 7,28-7,96 (м, 3 H), 1,28 (с, 12 H); ¹⁹F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d₆) δ -82,70 (д, J=74,5 Гц), -106,63 (с) м. д.

[001161] Следующие промежуточные соединения получали, используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения В, за исключением того, что использовали 1,4-диоксан в качестве растворителя вместо ДМФ:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
М	2-[2-(дифторметокси)-4-фтор-3-метилфенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 7,57 (т, J=7,76 Гц, 1H), 7,17 (т, J=8,72 Гц, 1H), 6,95 (т, J= 75,08 Гц, 1H) 2,16 (с, 3H) 1,32 (с, 12H) м. д.
Н.	4-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридин		

Промежуточное соединение С

2-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



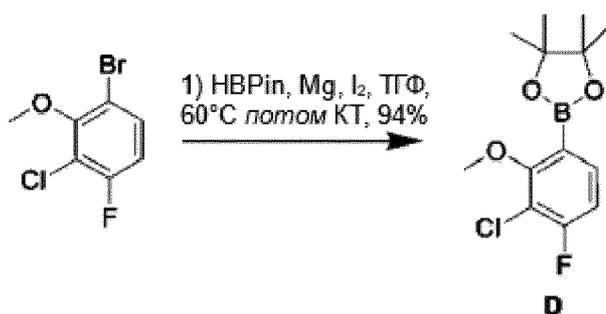
[001162] **Этап 1:**

[001163] В раствор 1-бром-3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксибензола (1,60 г, 6,274 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (200 мг, 0,2849 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,6 мл, 11,03 ммоль) и ТЭА (2,5 мл, 17,94 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования азота в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в герметично закрытом флаконе в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и загружали на твердую подложку. Очистка посредством флэш-хроматографии (0-25% EtOAc в гептане) дала 2-[3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,15 г, 53%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 (ддт, J=8,2, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 6,99 (тд, J=53,9, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=9,7, 8,5 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,36 (с, 12H). ИЭР-МС m/z расщ. 302,1301, время удержания: 1,03 минуты.

Промежуточное соединение D

2-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



[001164] Этап 1:

[001165] Высушенную в печи 500 мл трехгорлую колбу дополняли конденсатором и термометром. Добавляли магниевые (321 мг, 13,21 ммоль) стружки. Колбу три раза эвакуировали вак./N₂, затем оставляли в вакууме на тридцать минут, пока колбу нагревали до 65 °С. Используя продутую азотом иглу, в колбу добавляли ТГФ (12,5 мл) и еще раз продували смесь азотом. В реакционную смесь добавляли йод (3 мг, 0,01182 ммоль). Смесь перемешивали при 65 °С, пока реакционная смесь не становилась прозрачного бледно-желтого цвета (~ 1 час). Смесь убирали с нагревателя. По каплям добавляли пинаколборан (1,74 г, 13,60 ммоль). Наблюдали выделение газа. По каплям добавляли раствор 1-бром-3-хлор-4-фтор-2-метоксибензола (2500 мг, 10,44 ммоль) в ТГФ (12,5 мл). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды в течение 30 минут и перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь аккуратно по каплям добавляли в перемешиваемый раствор 1 М HCl (50 мл) (наблюдалось интенсивное шипение) и оставляли отстаиваться на 10 минут до растворения всего твердого Mg. Смесь разводили ТБМЭ. Водный слой отделяли и экстрагировали ТБМЭ (x2), пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали в вакууме с получением 2-(3-хлор-4-фтор-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,8152 г, 94%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,57 (дд, J=8,4, 7,0 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,30 (с, 12H). ИЭР-МС m/z расщ. 286,09433, получ. 287,0 (M+1)⁺; время удержания: 1,06 минуты.

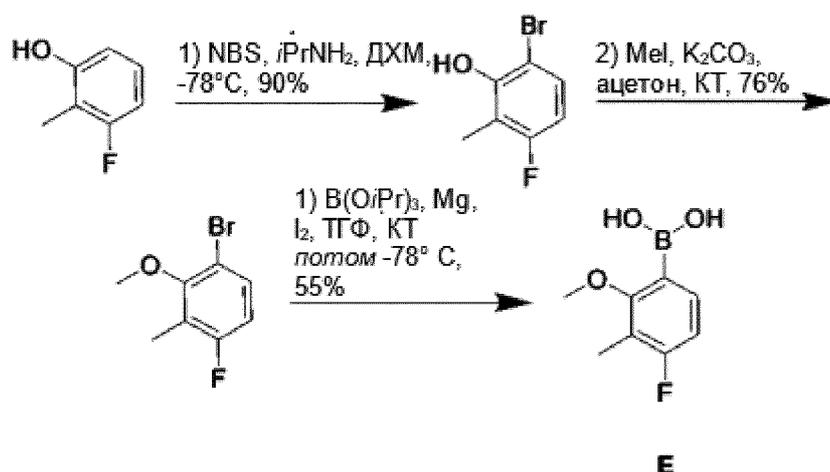
[001166] Следующее промежуточное соединение получали, используя метод,

аналогичный описанному для промежуточного соединения D, используя 1-бром-4-фтор-2-метокси-3-метилбензол в качестве исходного материала:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (сдвиги в м. д.)
О	2-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан		^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,44 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,93 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,11 (д, $J=2,1$ Гц, 3H), 1,29 (с, 12H) м. д. ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -110,32 (ддт, $J=9,5, 7,3, 2,2$ Гц) м. д.

Промежуточное соединение E

(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)бороновая кислота



[001167] Этап 1:

[001168] Изопропиламин (23,460 г, 34,5 мл, 396,89 ммоль) медленно добавляли в перемешиваемый раствор 3-фтор-2-метилфенола (50 г, 396,42 ммоль) в ДХМ (2,5 л). Реакционную смесь охлаждали до -78°C . N-бромсукцинимид (NBS) (70 г, 393,29 ммоль) частями добавляли в течение 2 ч 10 мин и перемешивали смесь еще в течение 30 мин. Смесь нагревали до 25°C . Добавляли 2 н. HCl (500 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин. Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме, поддерживая водяную баню при 15°C . Гексан (500 мл) добавляли к остатку и перемешивали смесь в течение 10 мин. Смесь фильтровали, а жидкости концентрировали в вакууме, поддерживая водяную баню при 15°C , с получением 6-бром-3-фтор-2-метилфенола (73 г, 90%) в виде светлокоричневого масла. ^1H ЯМР (400М Гц, хлороформ- d) δ 7,24-7,21 (м, 1H), 6,55 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 2,20 (с, 3H) м. д.

[001169] Этап 2:

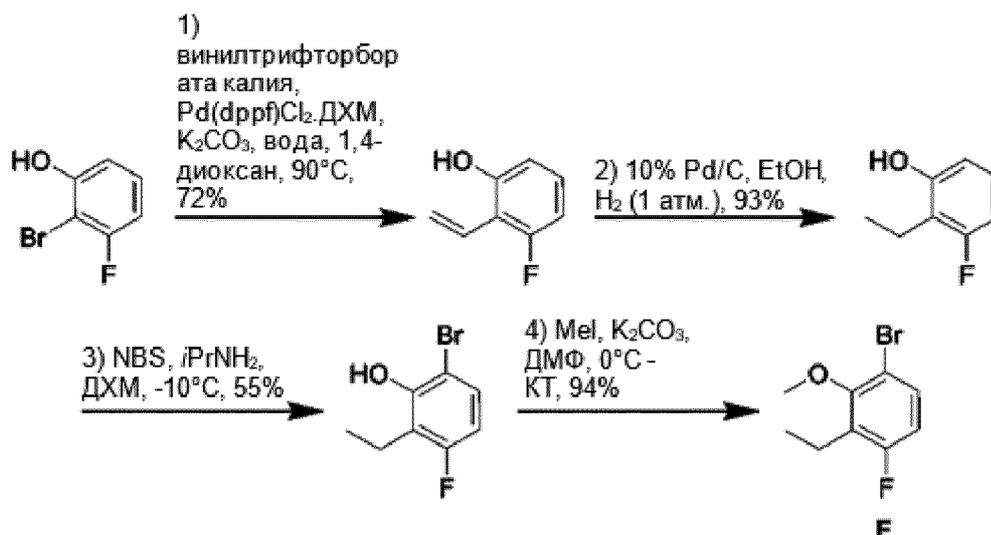
[001170] В перемешиваемый раствор 6-бром-3-фтор-2-метилфенола (40 г, 195,10 ммоль) в ацетоне (400 мл) при температуре окружающей среды добавляли карбонат калия (135 г, 976,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 25 °С. По каплям добавляли метилйодид (39 г, 17,105 мл, 274,77 ммоль) в течение 10 мин и перемешивали смесь в течение 16 ч при 25 °С. Реакционную смесь фильтровали, а твердый остаток промывали ацетоном (50 мл). Маточную жидкость концентрировали при 15 °С при пониженном давлении. Добавляли гексан (200 мл) и перемешивали смесь в течение 15 минут. Твердое вещество собирали и промывали гексаном (8 мл). Маточную жидкость концентрировали при пониженном давлении при 15 °С. Очистка посредством дистилляции (520 мм рт. ст., 192-196 °С) дала 1-бром-4-фтор-2-метокси-3-метилбензол (32,4 г, 76%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33-7,30 (м, 1H), 6,72 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,23 (с, 3H) м. д.

[001171] Этап 3:

[001172] Йод (50 мг, 0,1970 ммоль) добавляли при 25 °С в перемешиваемую смесь стружек Mg (5 г, 205,72 ммоль) в ТГФ (50 мл). Смесь перемешивали, пока реакционная смесь не становилась прозрачного бледно-желтого цвета. 1-бром-4-фтор-2-метокси-3-метилбензол (2,5 г, 11,4 ммоль) по каплям добавляли при температуре окружающей среды. Когда видели инициацию реакции, по каплям добавляли оставшийся раствор 1-бром-4-фтор-2-метокси-3-метилбензола (22,5г, 102,71 ммоль) в ТГФ (200 мл). Смесь перемешивали в течение 40 минут. реакционную смесь охлаждали до -78 °С и по каплям добавляли триизопропилборат (64,385 г, 79 мл, 342,34 ммоль). Смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 2 н. водного раствора HCl (25 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Смесь разводили водой (125 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (250 мл), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. В остаток добавляли гексан (2 5 мл) при 0 °С и перемешивали смесь в течение 5 минут. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали 10 мл ледяного гексана и сушили с получением (4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)бороновой кислоты (11,5 г, 55%). ¹H ЯМР (400М Гц, ДМСО-d₆) δ 7,96 (шир. с, 2H), 7,32 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,11 (с, 3H) м. д.

Промежуточное соединение F

1-бром-3-этил-4-фтор-2-метоксибензол



[001173] **Этап 1:**

[001174] Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (7,5 г, 9,1840 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь 2-бром-3-фторфенола (25 г, 130,89 ммоль), винилтрифторбората калия (52 г, 388,20 ммоль) и K₂CO₃ (55 г, 397,96 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (250 мл) и воды (25 мл). Смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота в течение 15 минут. Смесь нагревали до 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Собранную маточную жидкость разводили водой (300 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-1% EtOAc в гексанах) дала 3-фтор-2-винилфенол (14,5 г, 72%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,06 (к, J=8,16 Гц, 1H), 6,80-6,73 (м, 1H), 6,66-6,61 (м, 2H), 5,88 (д, J=18,04, 1H), 5,60 (д, J=11,7, 1H), 5,48 (с, 1H) м. д.

[001175] **Этап 2:**

[001176] Палладий на углеороде (2,9 г, 10% масс./масс., 2,3877 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-фтор-2-винилфенола (14,5 г, 94,470 ммоль) в этаноле (145 мл). Смесь дегазировали путем барботирования газообразного азота в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при давлении баллонного водорода в течение 6 ч. Смесь фильтровали через целит, промывая этанолом, а фильтрат концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-1% EtOAc в гексанах) дала 2-этил-3-фторфенол (13 г, 93%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,0 (к, J=7,96 Гц, 1H), 6,62 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,54 (д, J=8,08 Гц, 1H), 4,90 (шир. с, 1H), 2,66 (к, J=7,24 Гц, 2H), 1,17 (т, J=7,52 Гц, 3H) м. д.

[001177] **Этап 3:**

[001178] NBS (14 г, 78,659 ммоль) частями добавляли в перемешиваемый раствор 2-этил-3-фторфенола (13 г, 88,117 ммоль) и изопропиламина (4,6920 г, 6,9 мл, 79,377 ммоль) в ДХМ (274 мл) при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 15

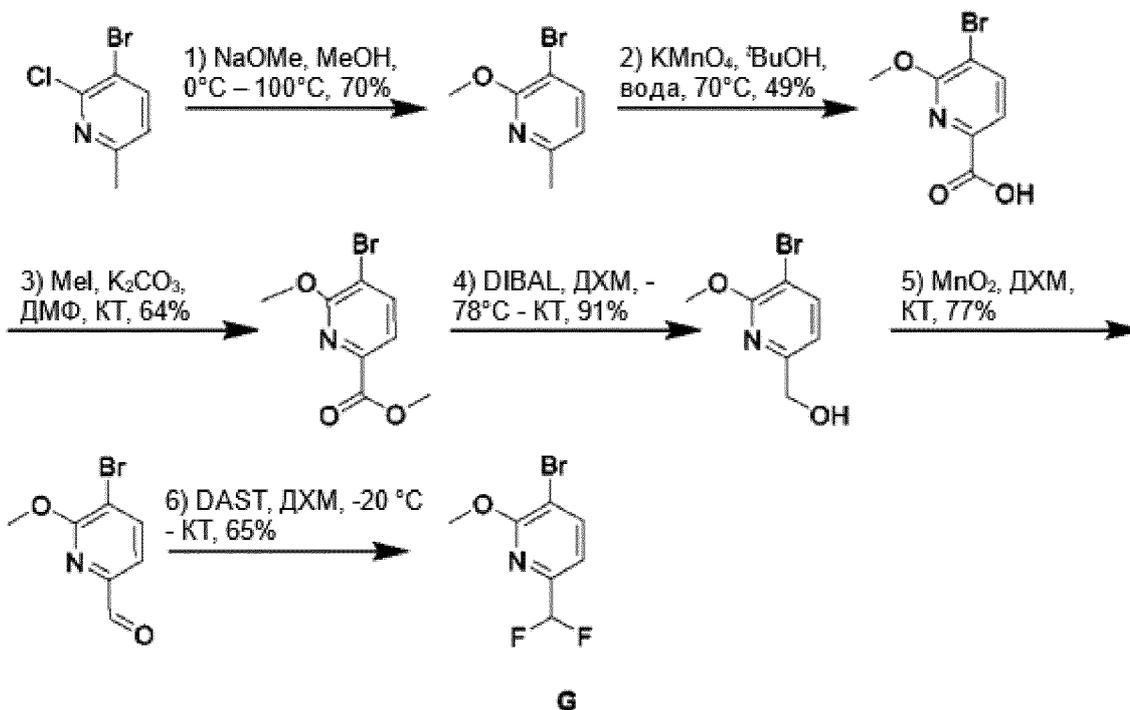
минут. Реакционную смесь гасили добавлением 2 н. водного раствора HCl. Смесь экстрагировали ДХМ (2×500 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-1% EtOAc в гексанах) дала 6-бром-2-этил-3-фторфенол (11 г, 55%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,23 (дд, J=4,76 Гц, J=5,8 Гц, 1H), 6,55 (т, J=8,72 Гц, 1H), 5,6 (д, J=1,64 Гц, 1H), 2,74 (к, J=7,08 Гц, 2H), 1,16 (т, J=7,4 Гц, 3H) м. д.

[001179] **Этап 4:**

[001180] Метилйодид (13,680 г, 6 мл, 96,379 ммоль) по каплям добавляли при 0 °С в перемешиваемый раствор 6-бром-2-этил-3-фторфенола (11 г, 48,208 ммоль) и K₂CO₃ (16,5 г, 119,39 ммоль) в ДМФ (110 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при температуре окружающей среды. Смесь разводили ледяной водой (250 мл). Водную фазу экстрагировали гексаном (3×500 мл). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO₂, 0-1% EtOAc в гексанах) дала 1-бром-3-этил-4-фтор-2-метоксибензол (11 г, 94%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,32 (дд, J=6,08 Гц, J=6,04 Гц, 1H), 6,72 (т, J=8,84 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,70 (к, 2H), 1,18 (т, J=7,52 Гц, 3H) м. д.

Промежуточное соединение G

3-бром-6-(дифторметил)-2-метоксипиридин



[001181] **Этап 1:**

[001182] Метоксид натрия (20 мл 25% масс./об. раствора в MeOH, 92,552 ммоль) добавляли при 0 °С в перемешиваемый раствор 3-бром-2-хлор-6-метилпиридина (8 г, 38,747 ммоль) в MeOH (50 мл) в герметично закрытой пробирке. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные

органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-2-метокси-6-метилпиридина (5,5 г, 70%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,82 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,35 (с, 3H) м. д.ИЭР-МС m/z расщ. 200,9789, получ. 202,01 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,69 минуты.

[001183] **Этап 2:**

[001184] KMnO_4 (13 г, 82,261 ммоль) добавляли при температуре окружающей среды в перемешиваемый раствор 3-бром-2-метокси-6-метилпиридина (5,5 г, 27,221 ммоль) в *трет*-бутаноле (150 мл) и воде (300 мл). Реакционную смесь нагревали при 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1 М водного раствора HCl (80 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, фильтровали и промывали EtOAc (2×100 мл). Маточную жидкость экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали 0,5 н. водным раствором NaOH (2×100 мл). Водный слой собирали, подкисляли добавлением 12 н. водного раствора HCl и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-6-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (3,1 г, 49%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,27 (шир. с, 1H), 8,19 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H) м. д.ИЭР-МС m/z расщ. 230,9531, получ. 232,0 ($M+1$) $^+$; время удержания: 1,34 минуты.

[001185] **Этап 3:**

[001186] Карбонат натрия (1,5 г, 14,153 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 5-бром-6-метоксипиридин-2-карбоновой кислоты (3 г, 12,929 ммоль) в ДМФ (40 мл). Затем добавляли метилйодид (3,8760 г, 1,7 мл, 27,308 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды (50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 5-бром-6-метоксипиридин-2-карбоксилата (2,02 г, 63%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,87 (с, 3H) м. д.ИЭР-МС m/z расщ. 244,9688, получ. 246,1 ($M+1$) $^+$; время удержания: 3,21 минуты.

[001187] **Этап 4:**

[001188] Диизобутилалюминия гидрид (14 мл 25% масс./об. раствора в толуоле, 24,610 ммоль) добавляли при -78 °С в перемешиваемый раствор метил 5-бром-6-метоксипиридин-2-карбоксилата (2 г, 8,128 ммоль) в ДХМ (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора тартрата натрия (50 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме с

получением (5-бром-6-метокси-2-пиридил)метанола (1,62 г, 91%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,99 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,00 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,45 (т, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 216,9738, получ. 218,0 ($M+1$) $^+$; время удержания: 2,93 минуты.

[001189] **Этап 5:**

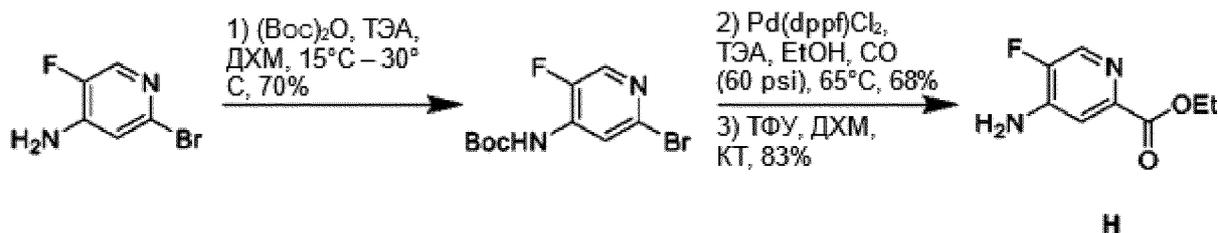
[001190] MnO_2 (8 г, 92,021 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (5-бром-6-метокси-2-пиридил)метанола (1,6 г, 7,3378 ммоль) в ДХМ (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 5-бром-6-метоксипиридин-2-карбальдегида (1,22 г, 77%) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,88 (с, 1H), 8,29 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,03 (с, 3H) м. д.

[001191] **Этап 6:**

[001192] ТДАК (1,9740 г, 1,5 мл, 12,246 ммоль) медленно добавляли при -20 °С в перемешиваемый раствор 5-бром-6-метоксипиридин-2-карбальдегида (1,2 г, 5,5547 ммоль) в ДХМ (30,000 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили добавлением ледяной воды. pH раствора довели до 8-10 добавлением твердого гидрокарбоната натрия. органическую фазу собирали, промывали водой и солевым раствором, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 100% гексаны) дала 3-бром-6-(диформетил)-2-метоксипиридин (900 мг, 65%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,03-6,75 (м, 1H), 3,96 (с, 3H) м. д.

Промежуточное соединение Н

Этил 4-амино-5-фторпириколинат



[001193] **Этап 1:**

[001194] ТЭА (66,17 г) добавляли в смесь 2-бром-5-фторпиридин-4-амин (25 г, 0,131 моль) в ДХМ (250 мл) при $25-30$ °С в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до $15-20$ °С. Вос-ангидрид (57,13 г, 0,262 моль) медленно добавляли в течение 15-30 мин. Наблюдали $3-5^\circ$ экзотерму. Температуру повышали до $25-30$ °С и поддерживали в течение 24-36 ч. Добавляли дополнительное количество ТЭА (13,23 г, 0,131 моль) и Вос-ангидрида (14,27 г, 0,065 моль) и перемешивали смесь еще в течение 12-18 ч при $25-30$ °С. Реакционную смесь гасили медленным добавлением воды (250 мл) при $10-20$ °С в течение 1-2 ч. Водный слой отделяли и экстрагировали ДХМ (125 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывали 10% водным раствором NaCl (250 мл),

сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали в вакууме. EtOAc (25 мл) добавляли в коричневое твердое вещество и перемешивали смесь в течение 10-15 мин при 25-30 °С. Медленно добавляли гексан (50,0 мл) при 25-30 °С, что приводило к осаждению твердого вещества. Смесь перемешивали в течение 30-45 мин при 25-30 °С. Твердое вещество фильтровали, промывали гексаном (12,5 мл) и сушили в вакууме в течение 2-3 ч при 40-45 °С с получением *трет*-бутил (2-бром-5-фторпиридин-4-ил)карбамата (26,68 г, выход 70%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,33 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,91 (шир. с, 1H), 1,56 (с, 9H) м. д.

[001195] **Этап 2:**

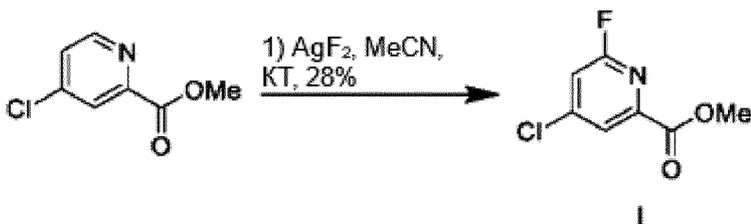
[001196] Pd(dppf) Cl_2 (7,54 г, 10,3 ммоль) и ТЭА (15,64 г, 154,5 ммоль) добавляли в смесь *трет*-бутил (2-бром-5-фторпиридин-4-ил)карбамата (15 г, 51,25 ммоль) в этаноле (300 мл) при 25-30 °С в атмосфере азота в колбе Парра. Полученную смесь встряхивали в гидрогенизаторе Парра при давлении монооксида углерода 60 фунт/кв. дюйм при 75-80 °С в течение 16-20 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25-30 °С. Смесь фильтровали через слой целита и промывали этанолом (150 мл). Фильтраты концентрировали в вакууме при 40-45 °С. Очистка посредством флэш-хроматографии (SiO_2 , 0-10% EtOAc в гексанах) дала этил 4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиколинат (10 г, 68%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,92 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,95 (шир. с, 1H), 4,46 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,56 (с, 9H), 1,43 (т, $J=7,2$ Гц, 3H) м. д.

[001197] **Этап 3:**

[001198] Этил 4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-фторпиколинат (14 г, 49,25 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в смеси ТФУ (56 мл) и ДХМ (140 мл). После завершения реакции смесь концентрировали в вакууме и доводили pH раствора до 8-9 добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты концентрировали в вакууме с получением этил 4-амино-5-фторпиколината (7,53 г, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,17 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,50 (шир. с, 1H), 4,26 (к, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,29 (т, $J=7,2$ Гц, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z рассч. 184,0648, получ. 184,84 ($M+1$) $^+$.

Промежуточное соединение I

Метил 4-хлор-6-фторпиколинат



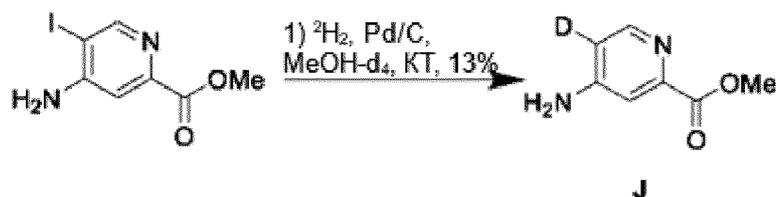
[001199] **Этап 1:**

[001200] В перемешиваемую смесь метил 4-хлорпиридин-2-карбоксилата (625 мг, 3,643 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) одной частью добавляли фторид серебра (1,7 г, 11,655 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество фторида

серебра (530 мг, 3,634 ммоль) и продолжали перемешивание еще в течение 24 ч. Реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и этилацетата (50 мл) и фильтровали через слой целита. Органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (25g SiO_2 , 0-100% EtOAc в гептане) дала метил 4-хлор-6-фторпиколинат (200 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,03 (дд, $J=1,4, 0,9$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J=2,7, 1,8$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H) м. д.

Промежуточное соединение J

Метил 4-аминопиколинат-5-d

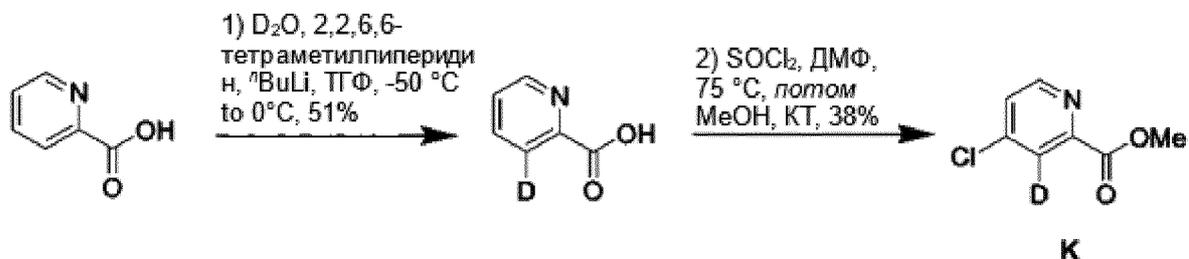


[001201] **Этап 1:**

[001202] Смесь метил 4-амино-5-йодопиридин-2-карбоксилата (1 г, 3,5965 ммоль), K_2CO_3 (0,5 г, 3,6178 ммоль) и палладия на углероде (200 мг, 5% масс./масс., 0,0940 ммоль) в метаноле-d₄ (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере газообразного дейтерия (баллон) в течение 20 ч. Смесь фильтровали через целит, промывая метанолом, и концентрировали в вакууме с получением белого твердого вещества. Очистка посредством обращенно-фазовой хроматографии (Biotage Isolera, 30 г, SiliaSep C18 мономерный 25 мкм флэш-картридж Silicycle, 0-100% ацетонитрила, содержащего 0,1% гидроксида аммония, в воде, содержащей 0,1% гидроксида аммония) с получением метил 4-амино-5-дейтериопиридин-2-карбоксилата (77 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,03 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,29 (шир. с, 2H), 3,77 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 153,0649, получ. 154,08 ($M+1$)⁺.

Промежуточное соединение K

Метил 4-хлорпиколинат-3-d



[001203] **Этап 1:**

[001204] Раствор 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (3,442 г, 4,147 мл, 24,369 ммоль) в ТГФ (40 мл) охлаждали до -50 °С. $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексанах) (20,307 мл 1,6 М, 32,492

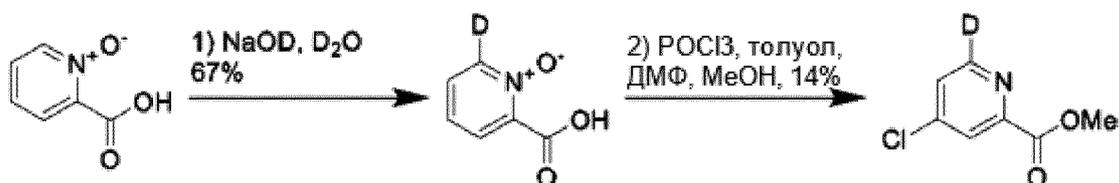
ммоль) по каплям добавляли в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли пиридин-2-карбоновую кислоту (1 г, 8,1229 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь оставляли нагреваться до 0 °С и добавляли оксид дейтерия (813,40 мг, 0,813 мл, 40,614 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме с получением бледно-коричневого твердого вещества, которое перемешивали в 9:1 смеси ДХМ и MeOH (20 мл) в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали, а фильтраты концентрировали в вакууме с получением первого сбора 3-дейтериопиридин-2-карбоновой кислоты (353 мг, 32%). Твердое вещество второй раз подвергали такой же обработке с получением второго сбора 3-дейтериопиридин-2-карбоновой кислоты (214 мг, 19%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (к, J=2,1 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=7,3, 1,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,6, 4,8 Гц, 1H) м. д. По ЯМР наблюдали 93% включения дейтерия.

[001205] **Этап 2:**

[001206] ДМФ (47,200 мг, 0,05 мл, 0,6457 ммоль) добавляли при 45 °С в раствор тионилхлорида (1,957 г, 1,2 мл, 16,451 ммоль). Добавляли 3-дейтериопиридин-2-карбоновую кислоту (400 мг, 3,0617 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 75 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли толуол (1 мл). Смесь концентрировали в вакууме и повторяли процесс. Добавляли метанол и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали в вакууме. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (3 мл) и этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством флэш-хроматографии (Biotage Isolera, 25 г, SiliaSep 25 мкм флэш-картридж Silicycle, 30%-100% этилацетата в гептане) дала метил 4-хлор-3-дейтериопиридин-2-карбоксилат (210 мг, 38%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H) м. д.

Промежуточное соединение L

Метил 4-хлорпиколинат-6-d



[001207] **Этап 1:**

[001208] Смесь 2-карбоксопиридин-1-оксид (2,94 г, 21,135 ммоль) и дейтерооксид натрия (5 мл 40% масс./об. раствора в воде, 46,493 ммоль) в дейтерированной воде (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Смесь вливали в концентрированную хлористоводородную кислоту (6

мл) при 0 °С и собирали твердое вещество путем фильтрации. Фильтрат подкисляли до pH 1 концентрированной хлористоводородной кислотой и собирали дополнительное твердое вещество путем фильтрации. Твердые вещества объединяли с получением 2-карбоксопиридин-1-оксид-6-d (2,08 г, 67%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 18,67 (с, 1H), 8,28 (дд, J=7,6, 2,3 Гц, 1H), 7,91-7,85 (м, 2H) м. д. По ЯМР наблюдали 95% включения дейтерия.

[001209] **Этап 2:**

[001210] POCl₃ (822,50 мг, 0,5 мл, 5,3642 ммоль) добавляли в перемешиваемую смесь толуола (2,5 мл) и ДМФ (5 мл) при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли 2-карбоксопиридин-1-оксид-6-d (150 мг, 1,0170 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0 °С, затем еще в течение 18 ч при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали в вакууме приблизительно до 50% ее объема. Добавляли метанол (5 мл) и снова концентрировали смесь в вакууме приблизительно до 50% ее объема. Полученный раствор добавляли в водный насыщенный раствор NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал объединяли с другой партией такого же масштаба. Очистка посредством флэш-хроматографии (Biotage Isolera, 12 г, SiliaSep 25 мкм флэш-картридж Silicycle, 0-50% этилацетат в гептане) дала метил 4-хлорпиколинат-6-d (29 мг, 14%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,14 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,01 (с, 3H) м. д. ИЭР-МС m/z расщ. 172,015, получ. 173,01 (M+1)⁺; время удержания: 1,15 минуты.

Пример 34

Анализ E-VIPR для выявления и измерения свойств ингибирования Na_v

[001211] Натриевые ионные каналы представляют собой потенциалзависимые белки, которые могут активироваться за счет индуцирующей изменений мембранного потенциала при действии электрических полей. Инструмент электрической стимуляции, называемый E-VIPR, и способы его использования описаны в международной публикации № WO 2002/008748 A3 и С.-J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006), которые обе в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки. Этот инструмент содержит манипулятор для микротитровального планшета, оптическую систему для возбуждения кумаринового красителя и одновременной записи испускания кумарина и оксонола, генератор формы сигналов, управляемый током или напряжением усилитель и пару параллельных электродов, которые вставляются в лунки аналитического планшета. Под управлением интегрированного компьютера этот инструмент осуществляет запрограммированный пользователем протокол электрической стимуляции клеток в лунках микротитровального планшета.

[001212] За 16-20 часов до проведения эксперимента E-VIPR клетки НЕК,

экспрессирующие усеченную форму человеческого Na_v 1.8 с полной канальной активностью, высевали в микротитровальные 384-луночные планшеты, предварительно покрытые матригелем, при плотности 25000 клеток на лунку. Перед высеванием в клеточные планшеты в конечную клеточную суспензию добавляли 2,5-5% вирус KIR2.1 VacMam. Клетки НЕК выращивали в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM), дополненной 10% ФБС (фетальная бычья сыворотка, соответствующего качества; Sigma № F4135), 1% ЗА (заменяемые аминокислоты, Gibco № 11140), 1% ГЭПЭС (Gibco № 15630), 1% пен.-стреп. (пенициллин - стрептомицин; Gibco № 15140) и 5 мкг/мл бластицидина (Gibco № R210-01). Клетки размножали в вентилируемых и оснащенных крышкой колбах для клеточного культивирования при 90-95% влажности и 5% CO_2 .

[001213] Реагенты и исходные растворы:

[001214] 100 мг/мл плуроника F-127 (Sigma № P2443) в сухом ДМСО

[001215] Планшеты для соединений: 384-луночные полипропиленовые круглодонные планшеты Corning № 3656

[001216] Планшеты для клеток: 384-луночные обработанные планшеты для тканевого культивирования (Greiner № 781091-1B)

[001217] 2,5-5% вирус KIR2.1 VacMam (полученный внутрилабораторно) получали, как описано в разделе 3.3 в J. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using VacMam, a Modified Vaculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016), полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Используемая концентрация зависит от вирусного титра каждой партии.

[001218] 5 mM DiSBAC₆(3), потенциалчувствительный оксооловый акцептор (CAS № 169211-44-3; 5-[3-(1,3-дигексилгексагидро-4,6-диоксо-2-тиоксо-5-пиримидинил)-2-пропен-1-илиден]-1,3-дигексилгидро-2-тиоксо-4,6(1H,5H)-пиримидиндион) в сухом ДМСО. Получение DiSBAC₆(3) аналогично получению DiSBAC₄(3), описанному в Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells, Gonzalez, J.E. and Tsien, R.Y. (1995) Biophys. J. 69, 1272-1280.

[001219] 5 mM CC2-DMPE, коммерчески доступный мембраносвязанный фосфолипид кумарина, донор FRET (ThermoFisher Scientific, номер в каталоге K1017, CAS № 393782-57-5; тетрадекановая кислота, 1,1'-[(1R)-1-[8-(6-хлор-7-гидрокси-2-оксо-2H-1-бензопиран-3-ил)-3-гидрокси-3-оксидо-8-оксо-2,4-диокса-7-аза-3-фосфоакт-1-ил]-1,2-этандинил]эфир), получали в сухом ДМСО. Также смотрите, Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer, Gonzalez, J.E. and Tsien, R.Y. (1997) Chem. Biol. 4, 269-277.

[001220] Соединение для подавления фона в анализе напряжения (VABSC-1) получали в H₂O (89-363 mM, диапазон, используемый для поддержания растворимости)

[001221] Человеческая сыворотка (HS, Millipore № S1P1-01KL или Sigma SLBR5469V и SLBR5470V в виде 50%/50% смеси для конечной аналитической концентрации 25%)

[001222] Буфер бани 1:

хлорид натрия 160 мМ (9,35 г/л), хлорид калия, 4,5 мМ (0,335 г/л), глюкоза 10 мМ (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 мМ (0,095 г/л), хлорид кальция 2 мМ (0,222 г/л), ГЭПЭС 10 мМ (2,38 г/л) в воде.

[001223] Na/TMA Cl, буфер бани 1:

хлорид натрия 96 мМ (5,61 г/л), хлорид калия 4,5 мМ (0,335 г/л), Tetраметиламмоний (ТМА)-Cl 64 мМ (7,01 г/л), глюкоза 10 мМ (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 мМ (0,095 г/л), хлорид кальция 2 мМ (0,222 г/л) ГЭПЭС 10 мМ (2,38 г/л) в воде.

[001224] Раствор гексильного красителя (2X концентрация):

Буфер бани 1, содержащий 0,5% β -циклодекстрина (получаемого свежим перед каждым применением, Sigma № C4767), 8 мкМ CC2-DMPE и 2 мкМ DiSBAC₆(3). Раствор, полученный путем добавления 10% исходного раствора плуроника F127, эквивалентного объединяемым объемам CC2-DMPE и DiSBAC₆(3). Порядок получения был следующим: сначала смешивали плуроник и CC2-DMPE, затем добавляли DiSBAC₆(3), затем при смешивании на вортексе добавляли баню 1/ β -циклодекстрин.

[001225] Загрузочный буфер для соединения (2X концентрация): Na/TMA Cl, буфер бани 1, содержащий ЧС (за исключением экспериментов без человеческой сыворотки (ЧС)) 50%, VABSC-1 1 мМ, БСА 0,2 мг/мл (в бане-1), KCl 9 мМ, ДМСО 0,75%.

[001226] Протокол анализа (7 ключевых этапов):

[001227] 1) Для достижения конечной концентрации в каждой лунке 400 нл каждого соединения предварительно вносили (в чистом ДМСО) в полипропиленовые планшеты для соединений при 250х необходимой конечной концентрации от промежуточной исходной концентрации 0,075 мМ, в 11-точечной зависимости доза - ответ, 3-кратном разведении, с получением наибольшей дозы 300 нм конечной концентрации в клеточном планшете. Контрольный носитель (чистый ДМСО) и положительный контроль (известный ингибитор Na_v1.8, конечная концентрация 25 мкМ в ДМСО) добавляли вручную во внешние ряды каждого планшета, соответственно. Планшет для соединений снова наполняли 45 мкл на лунку загрузочного буфера для соединений в 250-кратном разведении соединения с последующим 1:1 переносом соединения в клеточный планшет (смотрите этап 6). Конечная концентрация ДМСО для всех лунок в анализе составляла 0,625% (0,75% ДМСО был дополнен загрузочным буфером для соединения до конечной концентрации ДМСО 0,625%). Этот аналитический протокол разведения корректировали, чтобы сделать возможным больший диапазон доз для исследования в присутствии ЧС или при изменении конечного аналитического объема.

[001228] 2) Получали раствор гексильного красителя.

[001229] 3) Подготавливали клеточные планшеты. В день проведения анализа проводили аспирацию среды, а клетки три раза промывали 80 мкл буфера Bath-1, сохраняя в каждой лунке остаточный объем 25 мкл.

[001230] 4) В клеточные планшеты распределяли по 25 мкл на лунку раствора

гексильного красителя. Клетки инкубировали в течение 20 минут при комнатной температуре или условиях окружающей среды в темноте.

[001231] 5) В планшеты для соединений распределяли по 45 мкл на лунку загрузочного буфера для соединений.

[001232] 6) Клеточные планшеты три раза промывали 80 мкл на лунку буфера Bath-1, оставляли остаточный объем 25 мкл. Затем в каждый клеточный планшет переносили по 25 мкл на лунку из планшета для соединений. Смесь инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре/условиях окружающей среды.

[001233] 7) Клеточный планшет, содержащий соединения, считывали на E-VIPR, используя управляемый ток усилитель для подачи стимулирующих импульсов, используя симметричную двухфазную форму сигнала. Запрограммированные пользователем протоколы электрической стимуляции представляли собой 1,25-4 А с шириной импульса 4-6 миллисекунд (в зависимости от состава электрода), подаваемые при 10 Гц в течение 10 секунд. Запись перед стимуляцией проводили для каждой лунки в течение 0,5 секунды, чтобы получить исходную интенсивность без стимуляции. Форму стимулирующего сигнала отслеживали в течение 0,5 секунды записи после стимуляции, чтобы исследовать релаксацию с стационарное состояние. Все ответы E-VIPR измеряли с частотой 200 Гц.

[001234] Анализ данных:

[001235] Данные анализировали и представляли в виде нормализованных отношений интенсивности испускания, измеренной на 460 нм и 580 нм каналах. Ответ в зависимости от времени представляли в виде отношений, полученных с помощью следующей формулы:

$$R(t) = \frac{\text{(интенсивность 460 нм)}}{\text{(интенсивность 580 нм)}}$$

[001236] Данные дополнительно доводили путем расчета исходного (R_i) и конечного (R_f) отношений. Они представляли собой усредненные значения отношений во время части или всего периода до стимуляции и для точек измерений во время периода стимуляции. Затем рассчитывали отношение флуоресценции (R_f/R_i) и представляли его в зависимости от времени.

[001237] Контрольные ответы получали, проводя анализ в присутствии положительного контроля и в отсутствии фармакологических агентов (отрицательный контроль с носителем ДМСО). Ответы на отрицательные (N) и положительные (P) контроли рассчитывали, как описано выше. Затем определяли % антагонистической активности соединения A как:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

где X представляет отношение ответа исследуемого соединения. Используя этот протокол анализа, строили кривые доза - ответ и получали значения IC_{50} для различных соединений по настоящему изобретению, как представлено ниже в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Значения IC_{50} соединений по изобретению, полученные в присутствии человеческой сыворотки в анализе E-VIPR ($A=IC_{50}<0,01$ мкМ; $B=0,1$ мкМ $> IC_{50} \geq 0,01$ мкМ; $C=1$ мкМ $> IC_{50} \geq 0,1$ мкМ; $D=IC_{50} \geq 1$ мкМ)

Соед. №	IC_{50} (мкМ)
1	B
2	C
3a	D
3b	A
4	D
5	B
6	D
7	A
8	D
9	A
10	D
11	A
12	D
13	B
14	D
15	A
16	D
17	A
18	A
19	A
20	D

21	D
22	B
23	B
24	D
25	A
26	A
27	B
28	B
29	D
30	C
31	D
32	A
33	C
34	D
35	C
36	D
37	C
38	D
39	C
40	D
41	B
44	A
45	B
46	D
47	B
51	D

52	A
53	A
54	C
55	A
56	A
57	D
58	D
59	D
60	B
61	C
63	D
64	B
65	D
66	C
67	D
68	B
69	D
70	D
71	D
72	B
73	D
74	B
75	D
76	C
77	D
78	B

79	D
80	D
81	C
82	D
83	C
84	D
85	D
86	D
87	C
88	D
89	A
90	D
91	C
92	D
93	A
94	A
95	D
96	D
97	D
98	D
99	D
100	D
101	D
102	D
103	D
104	D

105	B
106	D
107	D
108	C
109	D
110	C
111	D
112	C
113	B
115	A
116	A
137	D
138	B
146	B
150	D
151	B

Таблица 2. Значения IC_{50} соединений по изобретению, полученные в отсутствие человеческой сыворотки в анализе E-VIPR ($A=IC_{50}<0,01$ мкМ; $B=0,1$ мкМ $> IC_{50} \geq 0,01$ мкМ; $C=1$ мкМ $> IC_{50} \geq 0,1$ мкМ; $D=IC_{50} \geq 1$ мкМ)

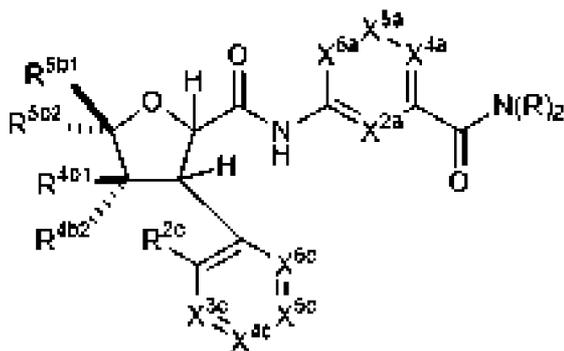
Соед. №	IC_{50} (мкМ)
42	A
43	C
50	B
114	B
117	B
118	A
119	A

120	B
121	A
122	A
123	A
124	A
126	A
127	A
128	A
128	B
129	A
131	D
132	A
133	B
134	C
135	D
136	A
139	D
140	B
141	D
147	A
148	A
149	A
152	A

[001238] Как понятно специалистам в данной области техники, можно осуществлять множество модификаций и вариаций описанных в данном документе вариантов осуществления, не выходя за рамки объема изобретения. Конкретные описанные в данном документе варианты осуществления приведены исключительно в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^{2a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{2a}$;

X^{4a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{4a}$;

X^{5a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{5a}$;

X^{6a} представляет собой N, N^+-O^- или $C-R^{6a}$;

каждый R независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

каждый из R^{2a} , R^{4a} , R^{5a} и R^{6a} независимо представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил или C_1-C_6 галогеналкил;

X^{3c} представляет собой N или $C-R^{3c}$;

X^{4c} представляет собой N или $C-R^{4c}$;

X^{5c} представляет собой N или $C-R^{5c}$;

X^{6c} представляет собой N или $C-R^{6c}$;

R^{2c} представляет собой H, OH, галоген, C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси или $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ циклоалкил), где указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 галогенами;

L^1 представляет собой связь или O;

L^2 представляет собой связь или C_1-C_6 алкилен;

R^{3c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{4c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

R^{5c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил; и

R^{6c} представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

при условии, что не более двух из X^{2a} , X^{4a} , X^{5a} и X^{6a} представляют собой N или N^+-O^- ; и

при условии, что не более одного из X^{3c} , X^{4c} , X^{5c} и X^{6c} представляют собой N.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X^{2a} представляет собой $C-R^{2a}$;

X^{5a} представляет собой $C-R^{5a}$;

X^{6a} представляет собой $C-R^{6a}$;

каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H , C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H , C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил;

X^{3c} представляет собой $C-R^{3c}$;

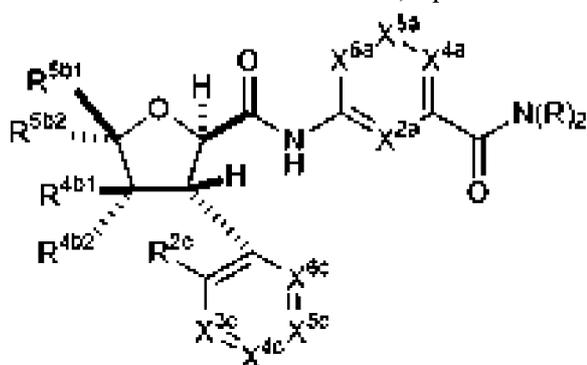
X^{4c} представляет собой $C-R^{4c}$;

X^{5c} представляет собой $C-R^{5c}$;

X^{6c} представляет собой $C-R^{6c}$; и

R^{2c} представляет собой H , OH , галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

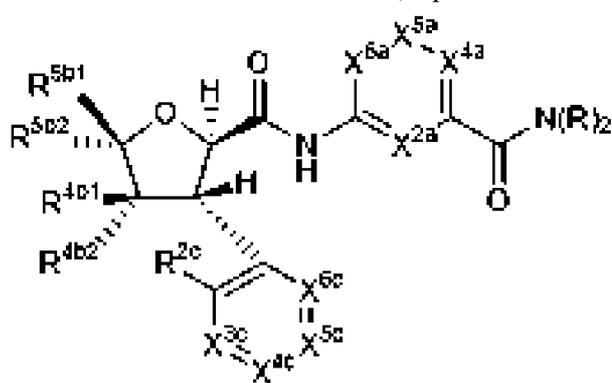
3. Соединение по пп. 1 или 2, причем соединение имеет формулу (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по пп. 1 или 2, причем соединение имеет формулу (I-B)



I-B

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{4a} представляет собой $C-R^{4a}$, и R^{4a} представляет собой H или галоген.

6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X^{4a} представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R представляет собой H или CH_3 .

8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R представляет собой H.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{2a} представляет собой C- R^{2a} , и R^{2a} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{2a} представляет собой C- R^{2a} , и R^{2a} представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{5a} представляет собой C- R^{5a} , и R^{5a} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{5a} представляет собой C- R^{5a} , и R^{5a} представляет собой H.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{6a} представляет собой C- R^{6a} , и R^{6a} представляет собой H, галоген или C_1-C_6 алкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{6a} представляет собой C- R^{6a} , и R^{6a} представляет собой H.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_3-C_6 циклоалкил.

16. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или C_1-C_6 алкил.

17. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{4b1} и R^{4b2} независимо представляет собой H или CH_3 .

18. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{4b2} представляет собой H.

19. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой C_1-C_6 алкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4b1} представляет собой CH_3 и R^{4b2} представляет собой H.

21. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4b1} представляет собой H и R^{4b2} представляет собой CH_3 .

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

23. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 галогеналкил.

24. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^{5b1} и R^{5b2} независимо представляет собой H, CH_3 или CF_3 .

25. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 алкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил.

26. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5b1} представляет собой C_1-C_6 галогеналкил и R^{5b2} представляет собой C_1-C_6 алкил.

27. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5b1} представляет собой CH_3 и R^{5b2} представляет собой CF_3 .

28. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5b1} представляет собой CF_3 и R^{5b2} представляет собой CH_3 .

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2c} представляет собой OH , C_1-C_6 алкокси или C_1-C_6 галогеналкокси.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{3c} представляет собой $C-R^{3c}$.

31. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3c} представляет собой H , галоген или C_1-C_6 алкил.

32. Соединение по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{4c} представляет собой $C-R^{4c}$; и R^{4c} представляет собой H , галоген или C_1-C_6 галогеналкил.

33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4c} представляет собой галоген.

34. Соединение по любому из пп. 1-33 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{5c} представляет собой $C-R^{5c}$; и R^{5c} представляет собой H или галоген.

35. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{5c} представляет собой H .

36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^{6c} представляет собой $C-R^{6c}$; и R^{6c} представляет собой H или галоген.

37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{6c} представляет собой H .

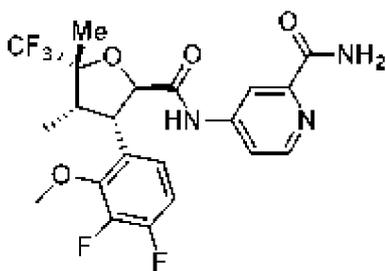
38. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из таблицы А.

39. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из таблицы В или таблицы С.

40. Соединение по любому из пп. 1-39.

41. Соединение по п. 40, причем соединение находится в кристаллической твердой форме.

42. Соединение по п. 40, причем соединение имеет формулу



43. Соединение по п. 42, причем соединение находится в кристаллической твердой форме.

44. Соединение по п. 43, отличающееся тем, что кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

45. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 9,9, 13,9, 15,7 и 19,0.

46. Соединение по пп. 44 или 45, отличающееся тем, что форма А характеризуется термограммой ДСК, имеющей начало плавления при $186\text{ }^\circ\text{C}$ с пиком при $187\text{ }^\circ\text{C}$.

47. Соединение по п. 43, отличающееся тем, что кристаллическая твердая форма представляет собой форму В.

48. Соединение по п. 47, отличающееся тем, что форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 12,8, 14,1, 15,2, 18,5 и 20,3.

49. Соединение по пп. 47 или 48, отличающееся тем, что форма В характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 172,5, 172,1, 168,5, 168,3, 168,0, 151,5, 148,3, 147,8, 127,7, 122,7, 116,6, 115,1, 110,6, 86,5, 80,2, 63,2, 44,3, 23,0 и 13,1 м. д., или твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах $-137,1$ и $-152,8$ м. д.

50. Соединение по любому из пп. 47-49, отличающееся тем, что форма В характеризуется термограммой ДСК, имеющей начало плавления при $182\text{ }^\circ\text{C}$ с пиком при $183\text{ }^\circ\text{C}$.

51. Соединение по любому из пп. 47-50, отличающееся тем, что форма В характеризуется ИК-спектром, имеющим пики на 3501, 3356, 1684, 1565, 1505 и 1122 см^{-1} .

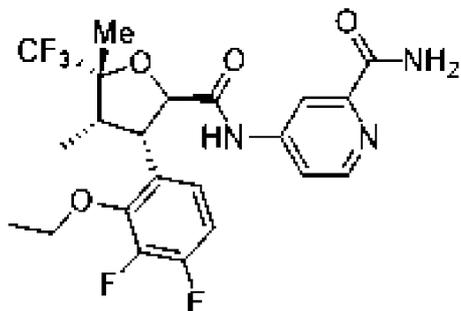
52. Соединение по любому из пп. 47-51, отличающееся тем, что форма В характеризуется ромбической кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов.

53. Соединение по п. 52, отличающееся тем, что форма В характеризуется пространственной группой $P2_12_12_1$ по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов.

54. Соединение по пп. 52 или 53, отличающееся тем, что форма В характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=7,3929(2)\text{ \AA}$; $b=14,5827(4)\text{ \AA}$; $c=18,9312(6)\text{ \AA}$; $\alpha=90^\circ$; $\beta=90^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

55. Соединение по любому из пп. 47-54, отличающееся тем, что форму В можно получить путем растворения соединения в этилацетате и последующей кристаллизации соединения с добавлением n-гептана в качестве антирастворителя.

56. Соединение по п. 40, причем соединение имеет формулу



57. Соединение по п. 56, причем соединение находится в кристаллической твердой форме.

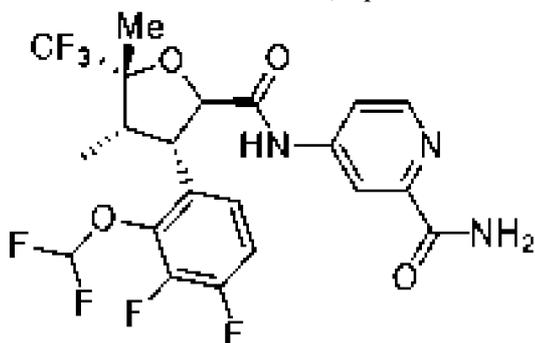
58. Соединение по п. 57, отличающееся тем, что кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

59. Соединение по п. 58, отличающееся тем, что форма А характеризуется ромбической кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов.

60. Соединение по пп. 58 или 59, отличающееся тем, что форма А характеризуется пространственной группой I222 по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов.

61. Соединение по любому из пп. 58-60, отличающееся тем, что форма А характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=12,0172(5)$ Å; $b=15,6682(6)$ Å; $c=24,1406(11)$ Å; $\alpha=90^\circ$; $\beta=90^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

62. Соединение по п. 40, причем соединение имеет формулу



63. Соединение по п. 62, причем соединение находится в кристаллической твердой форме.

64. Соединение по п. 63, отличающееся тем, что кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

65. Соединение по п. 64, отличающееся тем, что форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$)

10,1, 13,7, 14,1, 16,3 и 20,0.

66. Соединение по п. 63, отличающееся тем, что кристаллическая твердая форма представляет собой форму В.

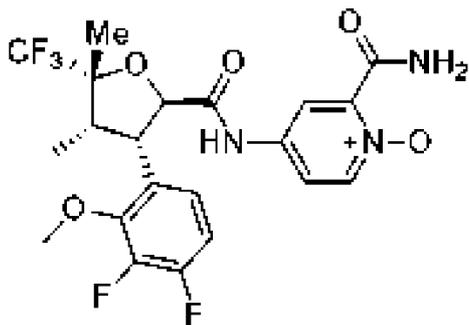
67. Соединение по п. 66, отличающееся тем, что форма В характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 13,2, 16,1, 20,6 и 21,3.

68. Соединение по пп. 64 или 65, отличающееся тем, что форма А характеризуется моноклинной кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов.

69. Соединение по любому из пп. 64, 65 и 68, отличающееся тем, что форма А характеризуется пространственной группой $P2_1$ по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов.

70. Соединение по любому из пп. 64, 65, 68 и 69, отличающееся тем, что форма А характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=12,0863(2) \text{ \AA}$; $b=7,48310(10) \text{ \AA}$; $c=23,9904(4) \text{ \AA}$; $\alpha=90^\circ$; $\beta=90,0130(10)^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

71. Соединение по п. 40, причем соединение имеет формулу



72. Соединение по п. 71, причем соединение находится в кристаллической твердой форме.

73. Соединение по п. 72, отличающееся тем, что кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

74. Соединение по п. 73, отличающееся тем, что форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 13,7, 15,2 и 18,2.

75. Соединение по пп. 73 или 74, отличающееся тем, что форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 171,4, 141,6, 118,0, 112,2, 23,0 и 11,6 м. д., или твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах -74,6, -141,5 и -154,6 м. д.

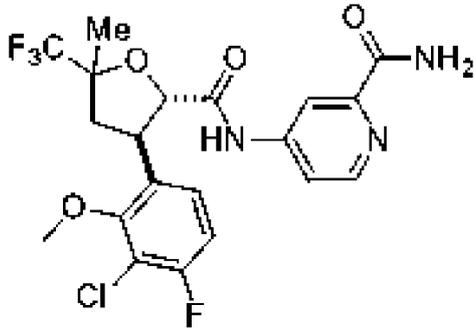
76. Соединение по любому из пп. 73-75, отличающееся тем, что форма А характеризуется моноклинной кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов.

77. Соединение по любому из пп. 73-76, отличающееся тем, что форма А характеризуется пространственной группой $P2_1$ по определению методом рентгеновского

анализа монокристаллов.

78. Соединение по любому из пп. 73-77, отличающееся тем, что форма А характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=11,2266(3)$ Å; $b=7,3948(2)$ Å; $c=13,1432(4)$ Å; $\alpha=90^\circ$; $\beta=100,3980(1)^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

79. Соединение по п. 40, причем соединение имеет формулу



причем соединение имеет абсолютную стереохимию третьего элюирующегося изомера, когда смесь рацемических диастереомеров (эпимерных в позиции 5) разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 6, этап 7.

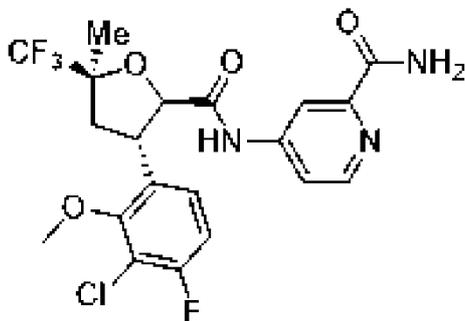
80. Соединение по п. 79, причем соединение находится в кристаллической твердой форме.

81. Соединение по п. 80, отличающееся тем, что кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

82. Соединение по п. 81, отличающееся тем, что форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 9,2, 10,4 и 15,7.

83. Соединение по пп. 81 или 82, отличающееся тем, что форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 167,7, 126,0, 115,9, 43,5 и 20,3 м. д., или твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах -82,2, -83,1, -111,7 и -114,4 м. д.

84. Соединение по п. 40, причем соединение имеет формулу



85. Соединение по п. 84, причем соединение находится в кристаллической твердой форме.

86. Соединение по п. 85, отличающееся тем, что кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

87. Соединение по п. 86, отличающееся тем, что форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 17,2, 19,3 и 22,3.

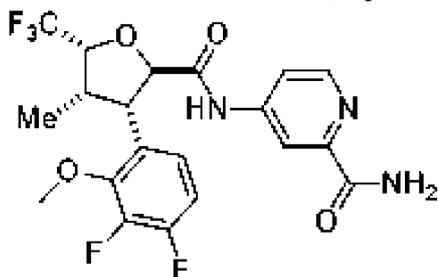
88. Соединение по пп. 86 или 87, отличающееся тем, что форма А характеризуется твердофазным ^{13}C ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах 171,1, 149,3, 123,3, 41,6 и 20,0 м. д., или твердофазным ^{19}F ЯМР-спектром, имеющим пики при химических сдвигах -78,2, -113,5 и -115,1 м. д.

89. Соединение по любому из пп. 86-88, отличающееся тем, что форма А характеризуется моноклинной кристаллической системой по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов.

90. Соединение по любому из пп. 86-89, отличающееся тем, что форма А характеризуется пространственной группой $P2_1$ по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов.

91. Соединение по любому из пп. 86-90, отличающееся тем, что форма А характеризуется элементарной ячейкой, имеющей, по определению методом рентгеновского анализа монокристаллов, следующие параметры: $a=7,8661(3)$ Å; $b=7,9167(3)$ Å; $c=16,8777(7)$ Å; $\alpha=90^\circ$; $\beta=98,487(2)^\circ$; и $\gamma=90^\circ$.

92. Соединение по п. 40, причем соединение имеет формулу



причем соединение имеет абсолютную стереохимию второго элюирующегося изомера, когда рацемическую смесь энантиомеров разделяют посредством СЖХ, как описано в примере 7, этап 11.

93. Соединение по п. 92, причем соединение находится в кристаллической твердой форме.

94. Соединение по п. 93, отличающееся тем, что кристаллическая твердая форма представляет собой форму А.

95. Соединение по п. 94, отличающееся тем, что форма А характеризуется профилем ПРД, имеющим дифракционные максимумы при углах (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$) 6,8, 7,9 и 13,8.

96. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп. 40-95 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред.

97. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемую соль, или соединение по любому из пп. 40-95 и

один или более фармацевтически приемлемых носителей или одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред.

98. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по любому из пп. 40-95 или фармацевтической композиции по пп. 96 или 97.

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что потенциалзависимый натриевый канал представляет собой $Na_v1.8$.

100. Способ лечения или уменьшения тяжести хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, мышечно-скелетной боли, острой боли, воспалительной боли, боли при раке, идиопатической боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко - Мари - Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по любому из пп. 40-95, или фармацевтической композиции по пп. 96 или 97.

101. Способ по п. 100, причем способ включает лечение или уменьшение тяжести нейропатической боли у субъекта.

102. Способ по п. 101, отличающийся тем, что нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию.

103. Способ по п. 101, отличающийся тем, что нейропатическая боль включает нейропатию тонких волокон или идиопатическую нейропатию тонких волокон.

104. Способ по п. 101, отличающийся тем, что нейропатическая боль включает диабетическую нейропатию.

105. Способ по п. 100, причем способ включает лечение или уменьшение тяжести мышечно-скелетной боли у субъекта.

106. Способ по п. 105, отличающийся тем, что мышечно-скелетная боль включает остеоартритическую боль.

107. Способ по п. 100, причем способ включает лечение или уменьшение тяжести острой боли у субъекта.

108. Способ по п. 107, отличающийся тем, что острая боль включает послеоперационную боль.

109. Способ по п. 100, причем способ включает лечение или уменьшение тяжести послеоперационной боли у субъекта.

110. Способ по п. 109, отличающийся тем, что послеоперационная боль включает боль после бунионэктомии.

111. Способ по п. 109, отличающийся тем, что послеоперационная боль включает боль после грыжесечения.

112. Способ по п. 109, отличающийся тем, что послеоперационная боль включает боль после абдоминопластики.

113. Способ по п. 100, отличающийся тем, что способ включает лечение или уменьшение тяжести висцеральной боли у субъекта.

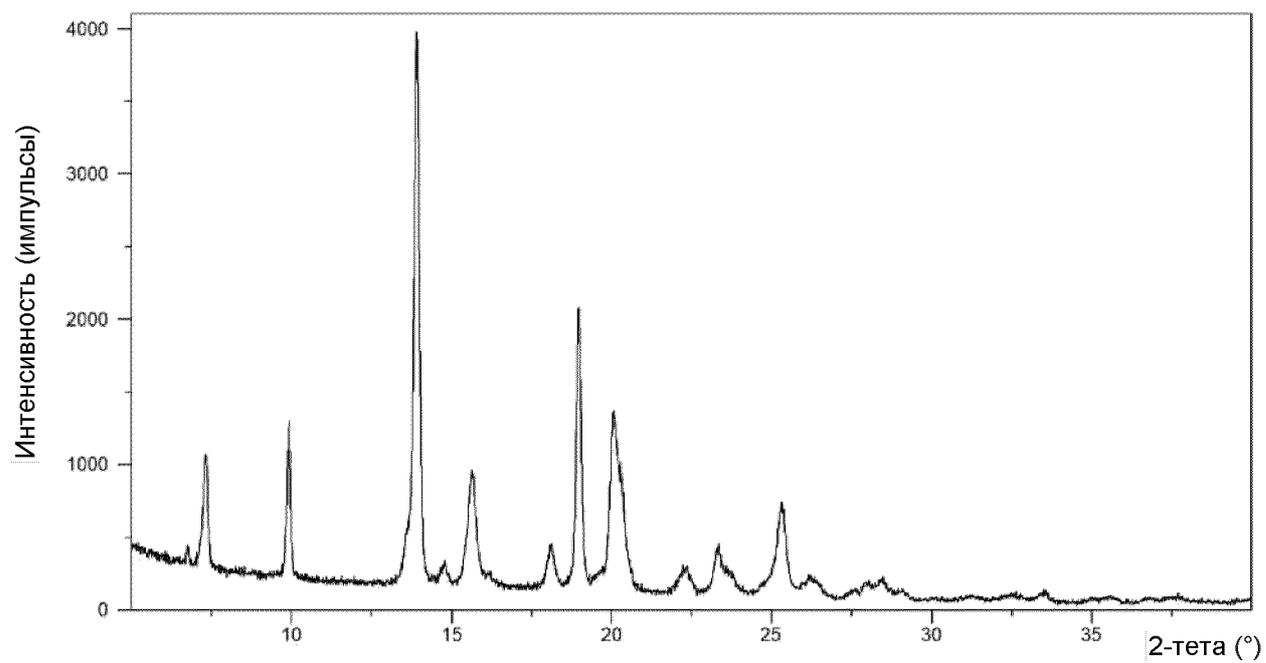
114. Способ лечения или уменьшения тяжести боли у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по любому из пп. 40-95 или фармацевтической композиции по пп. 96 или 97.

115. Способ по любому из пп. 97-114, отличающийся тем, что указанного субъекта лечат одним или более дополнительными терапевтическими агентами, вводимыми одновременно, до или после лечения соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией.

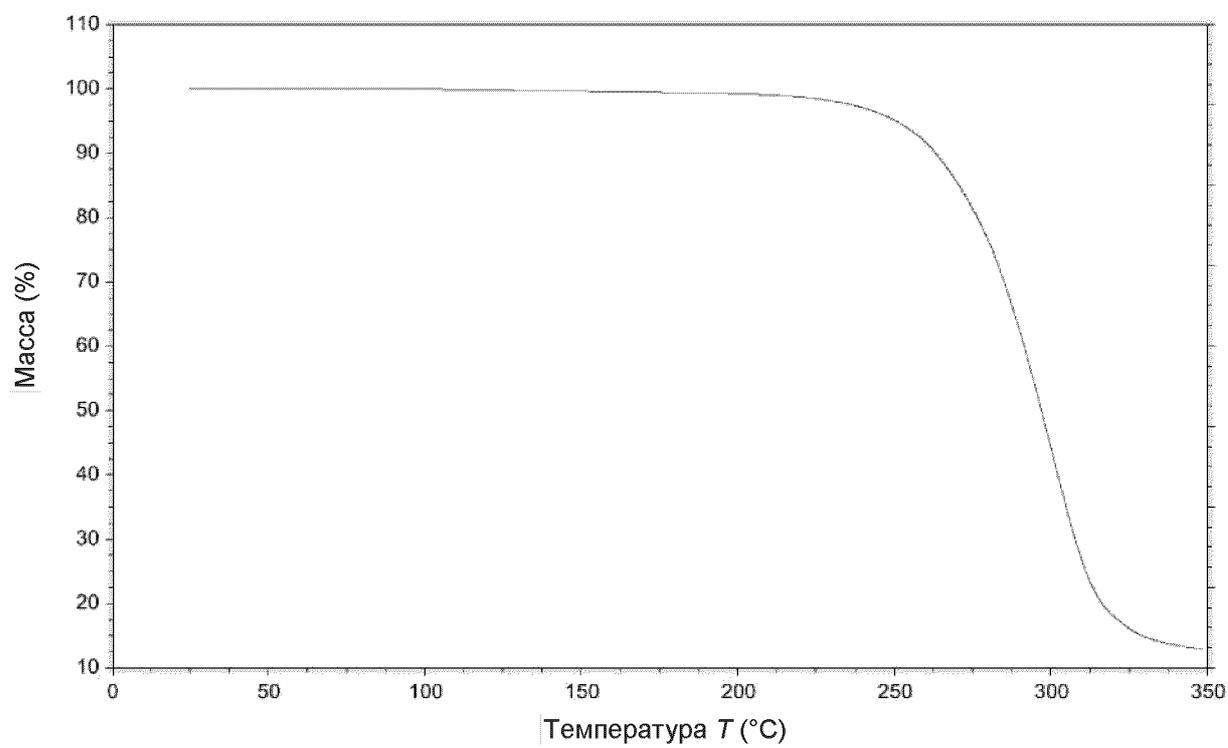
116. Применение соединения по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по любому из пп. 40-95 или фармацевтической композиции по пп. 96 или 97 в качестве лекарственного средства.

По доверенности

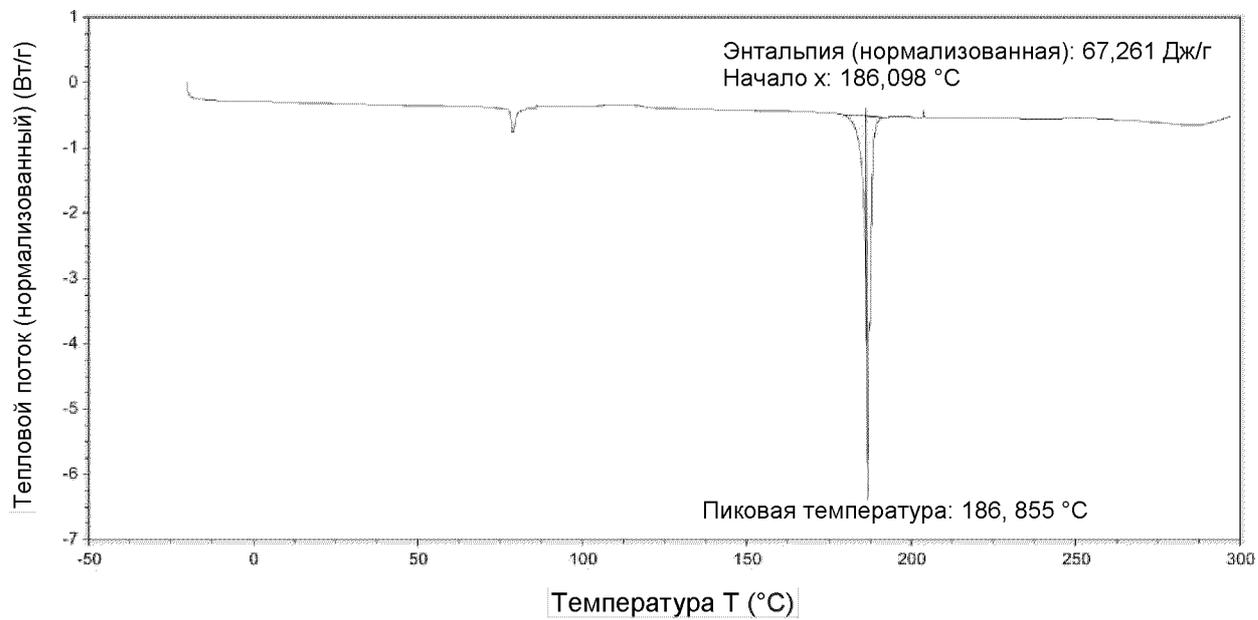
1/16



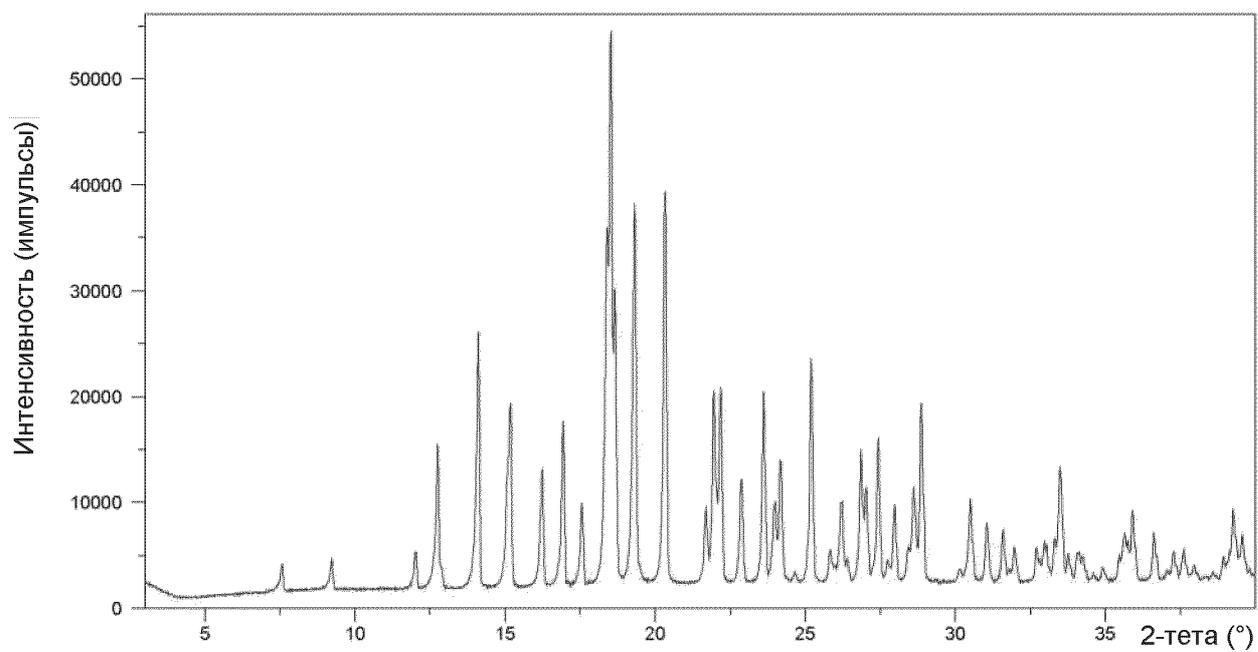
Фиг. 1



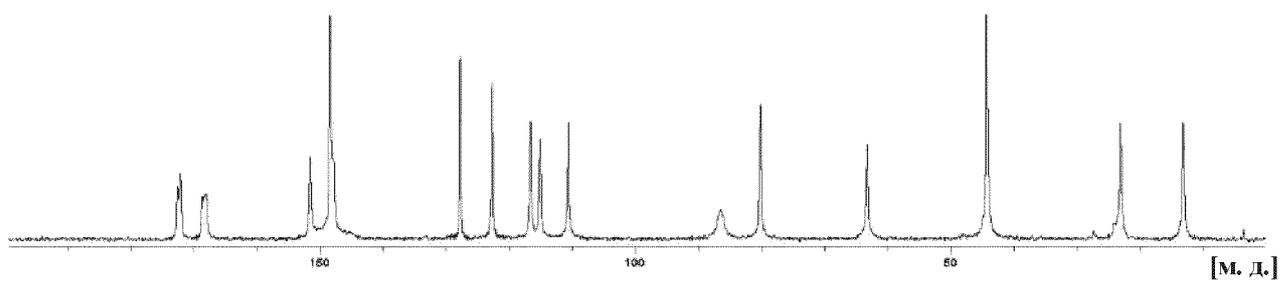
Фиг. 2



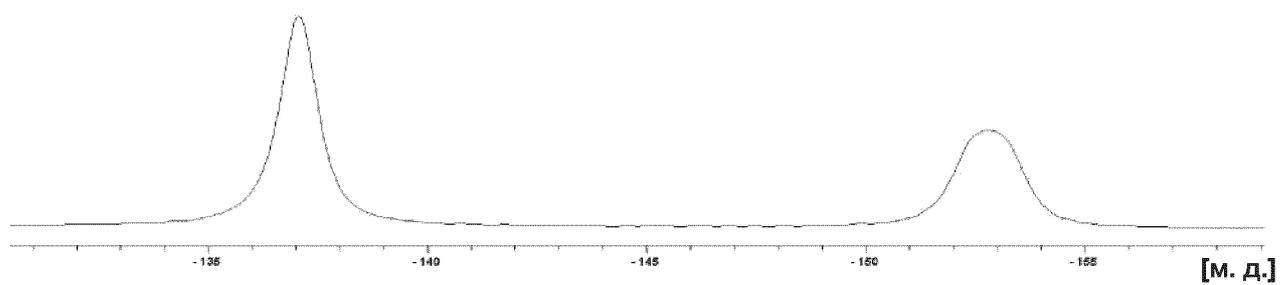
Фиг. 3



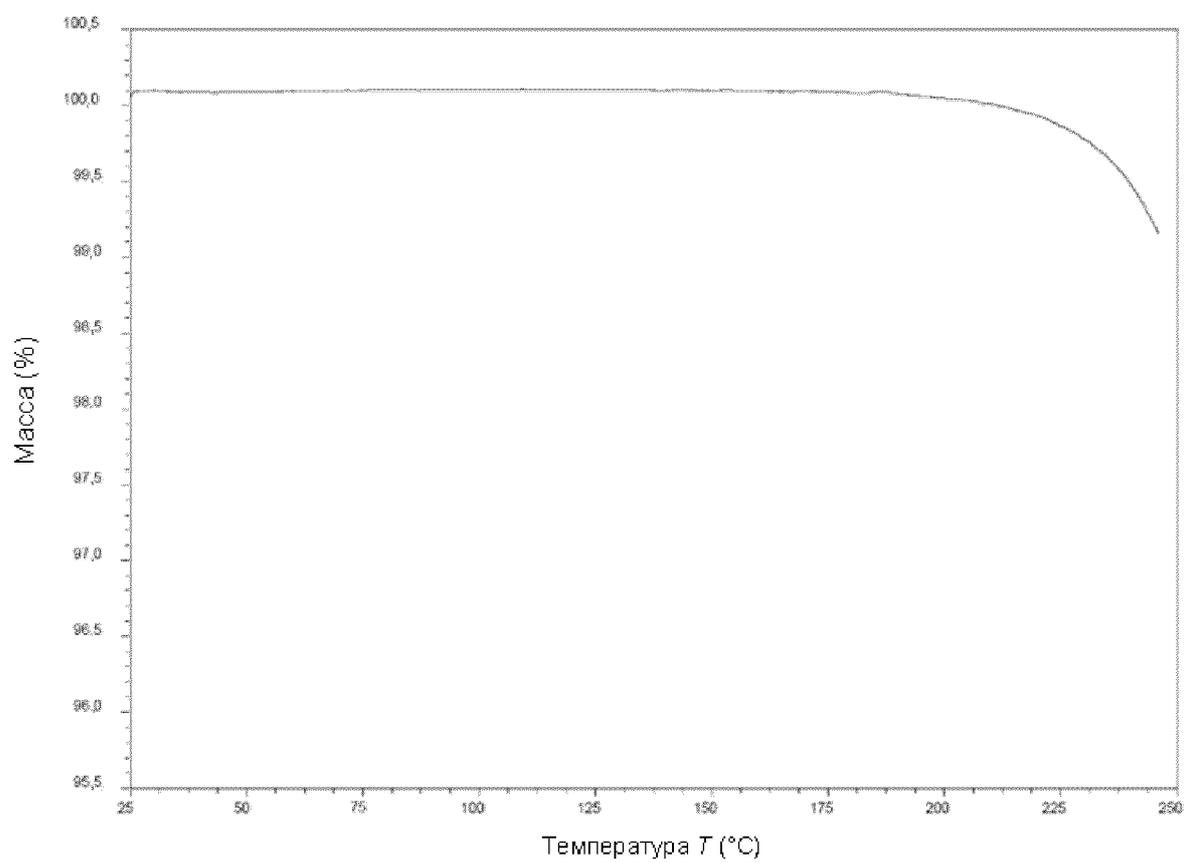
Фиг. 4



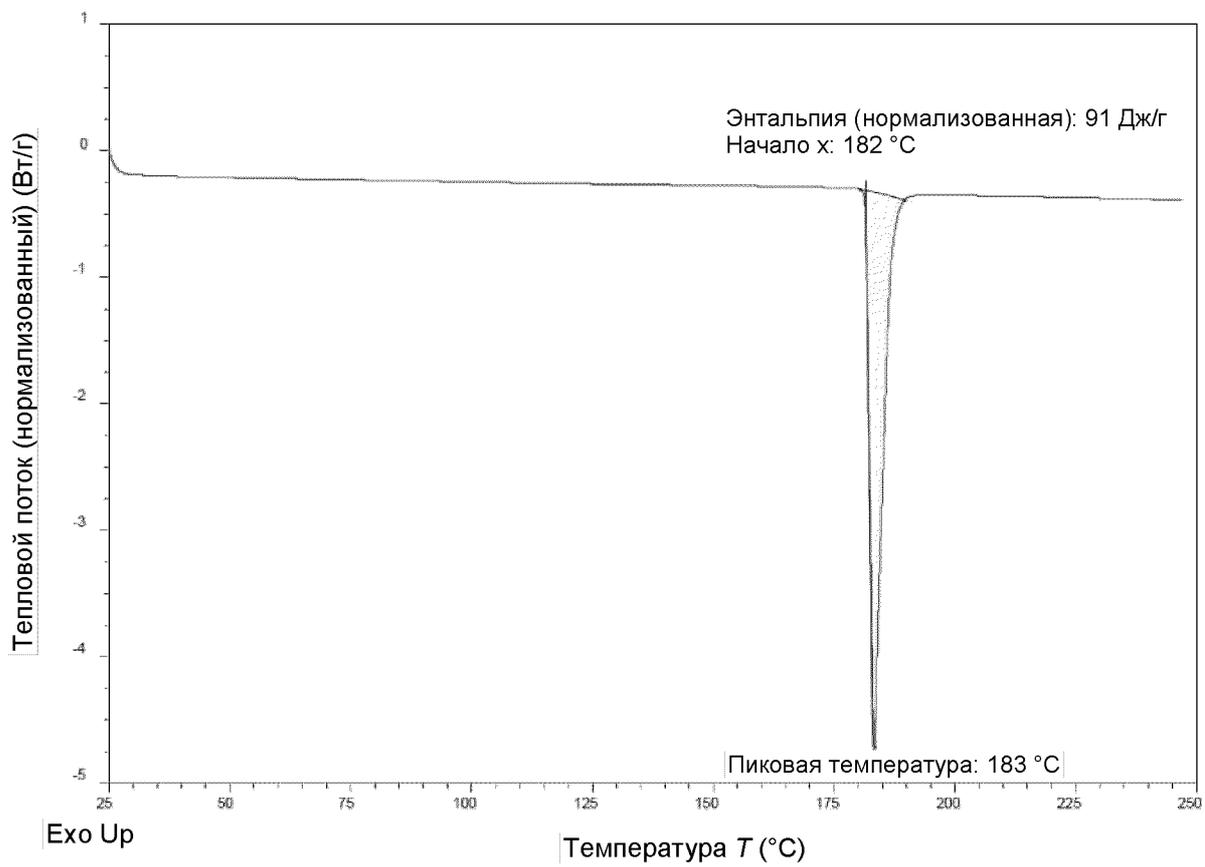
Фиг. 5



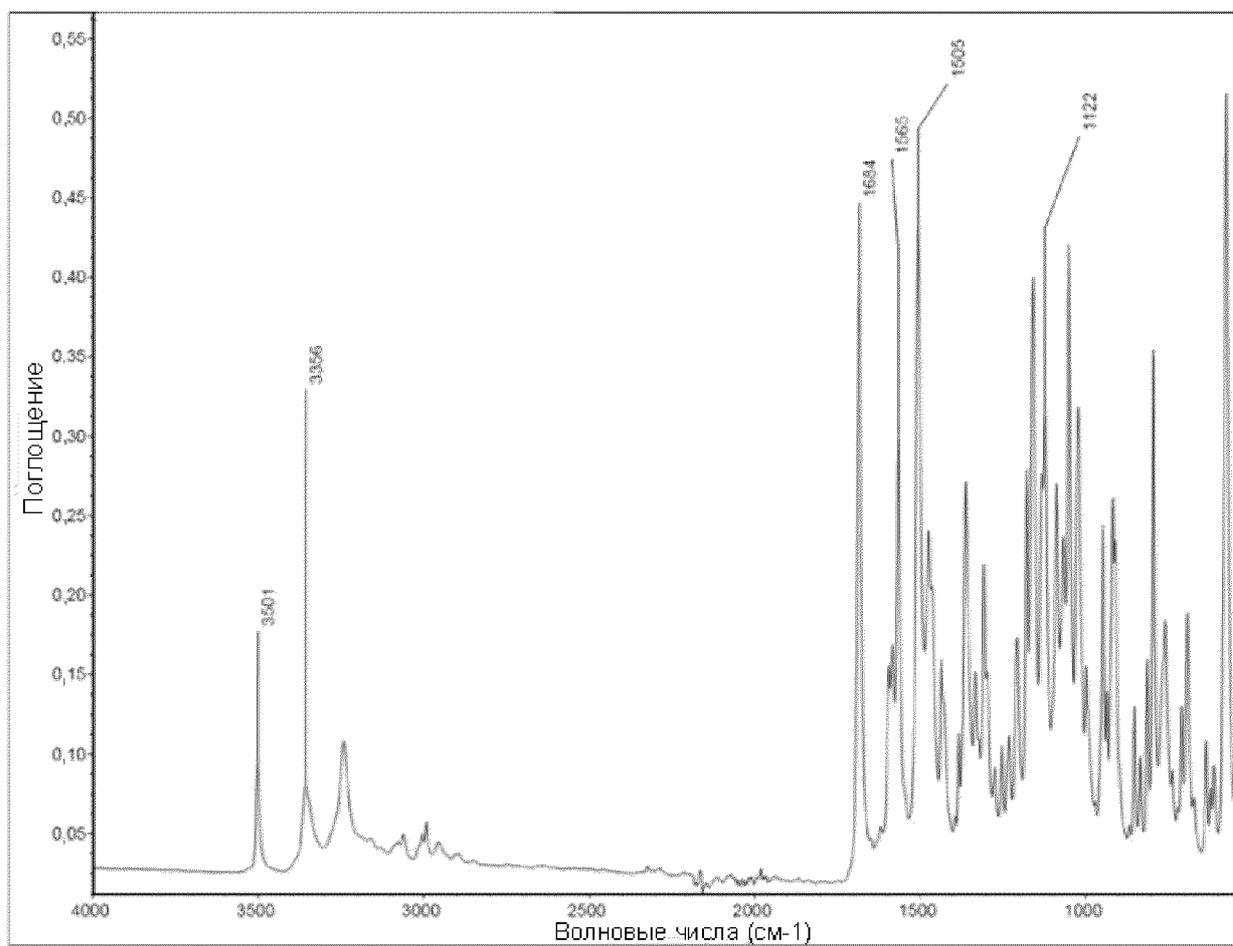
Фиг. 6



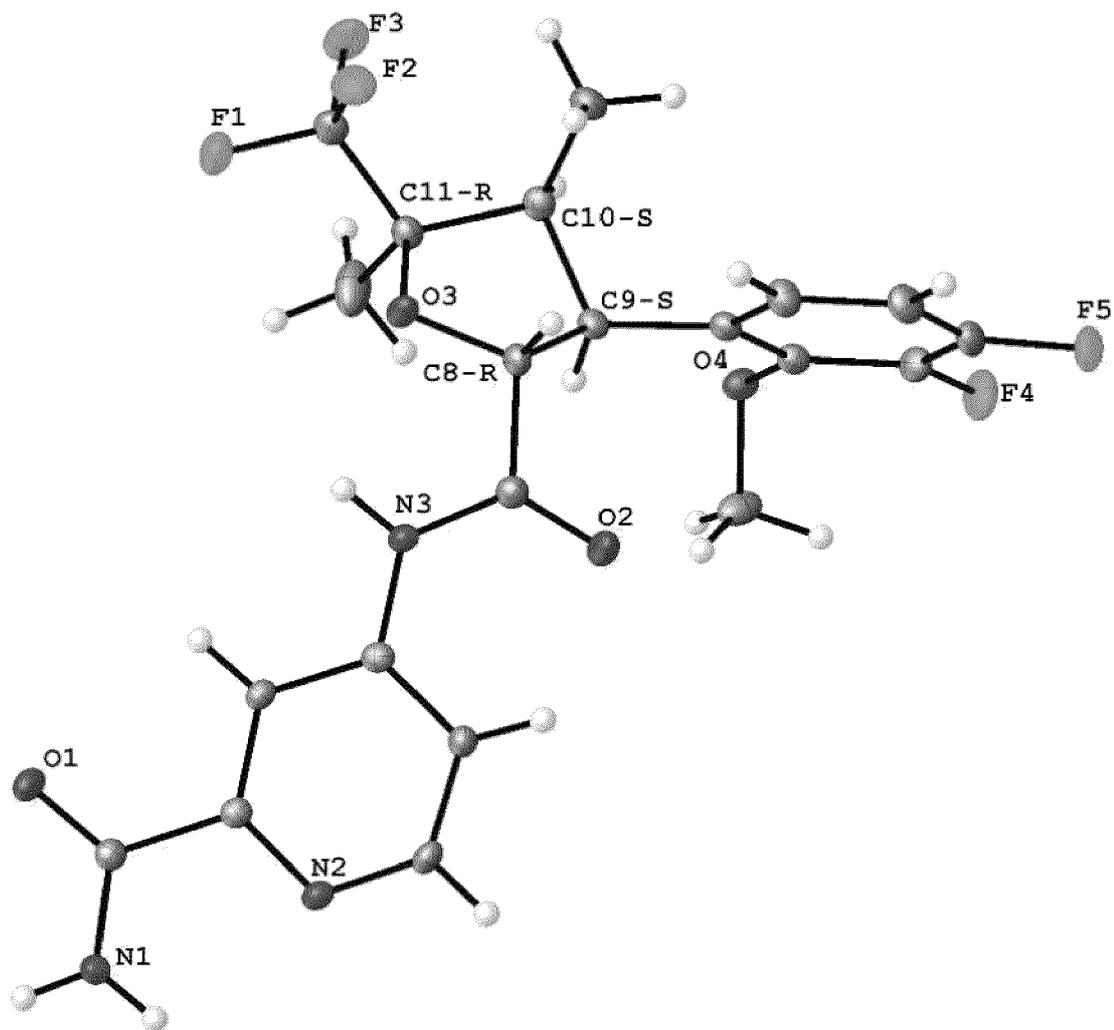
Фиг. 7



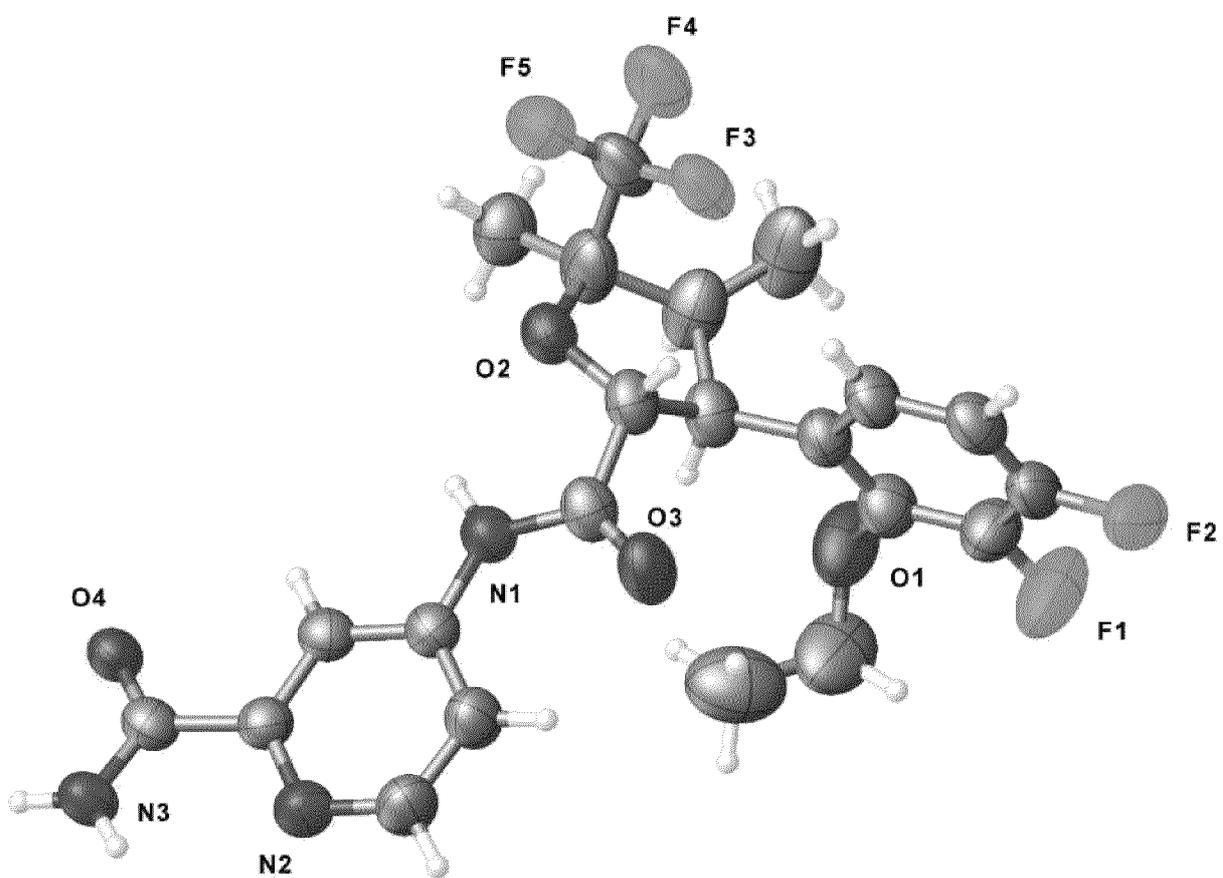
Фиг. 8



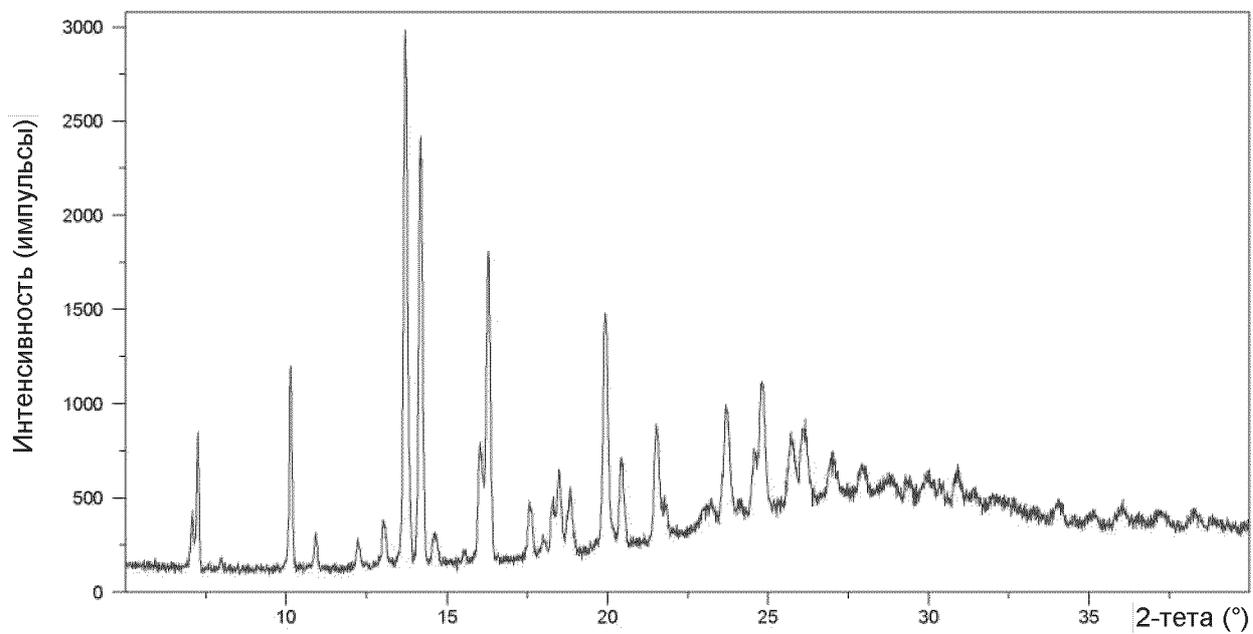
Фиг. 9



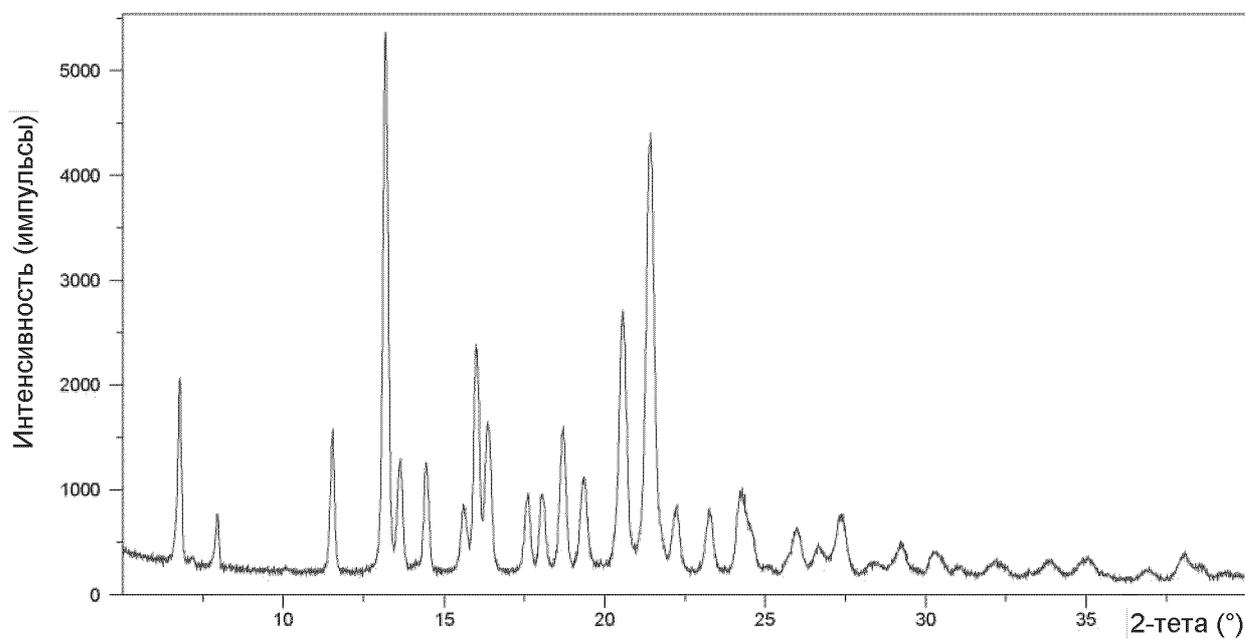
Фиг. 10



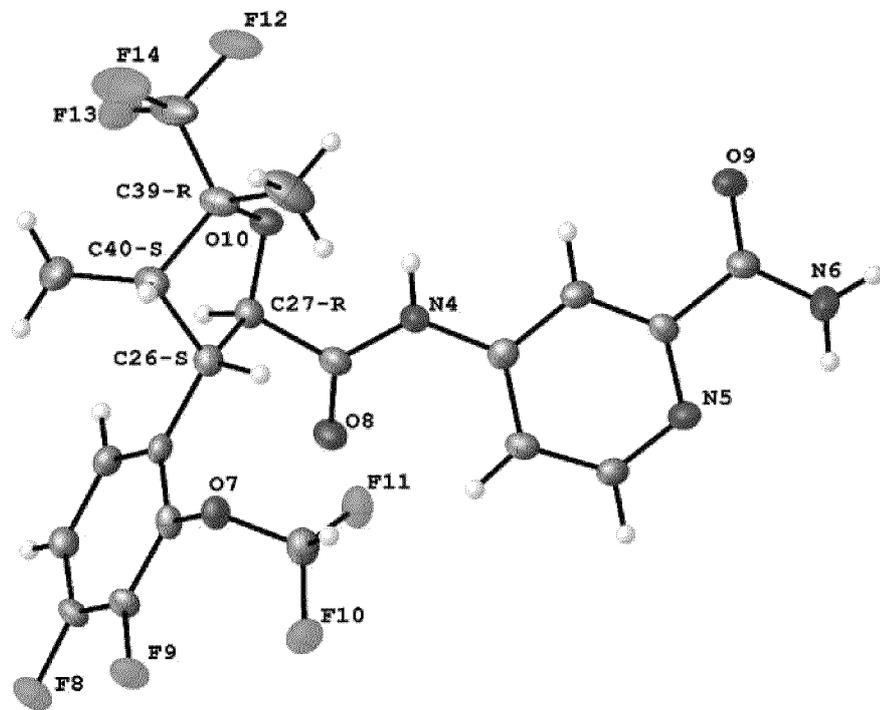
Фиг. 11



Фиг. 12

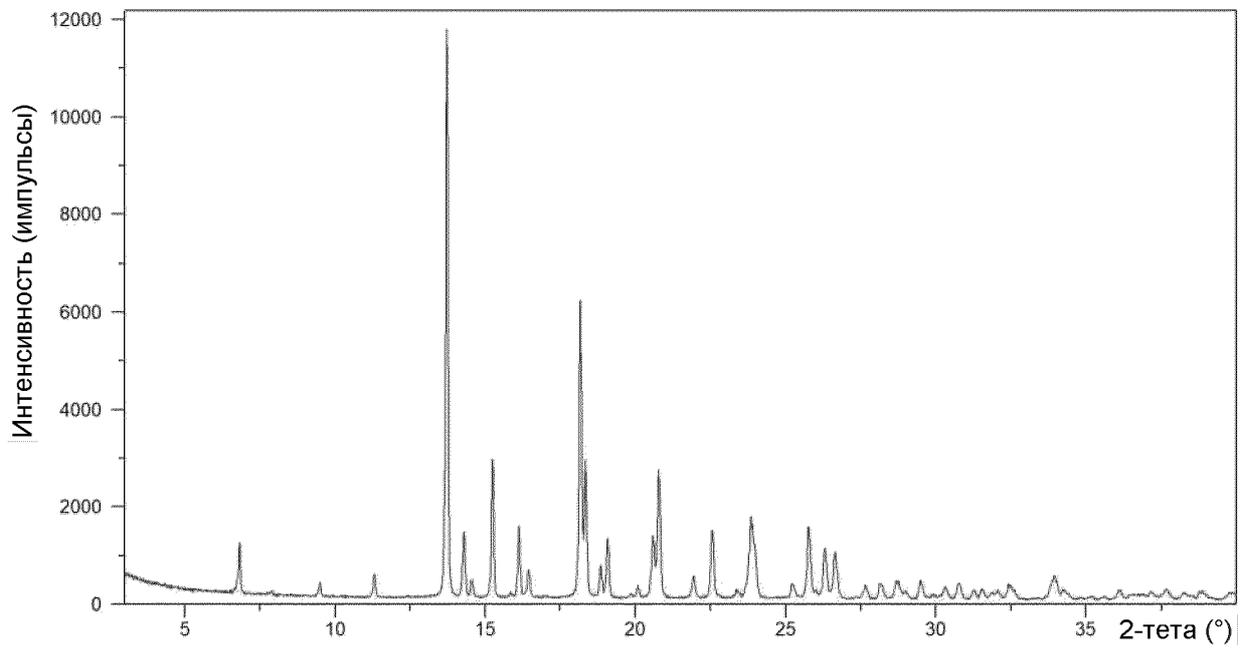


Фиг. 13

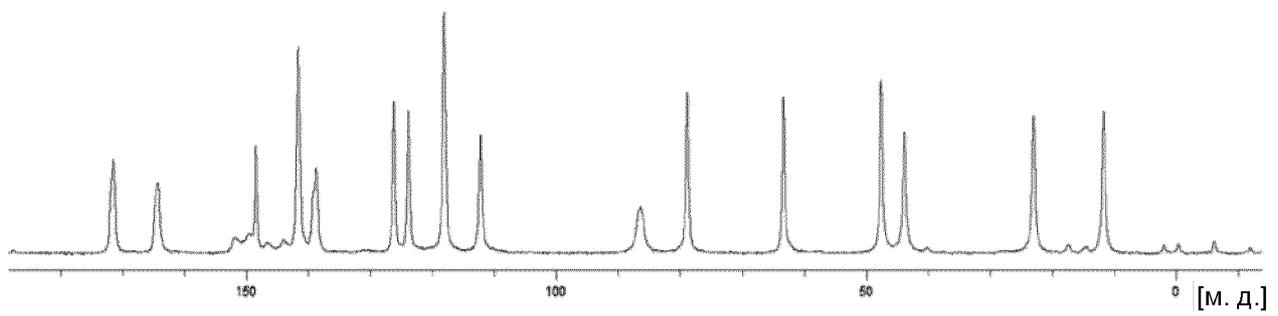


Фиг. 14

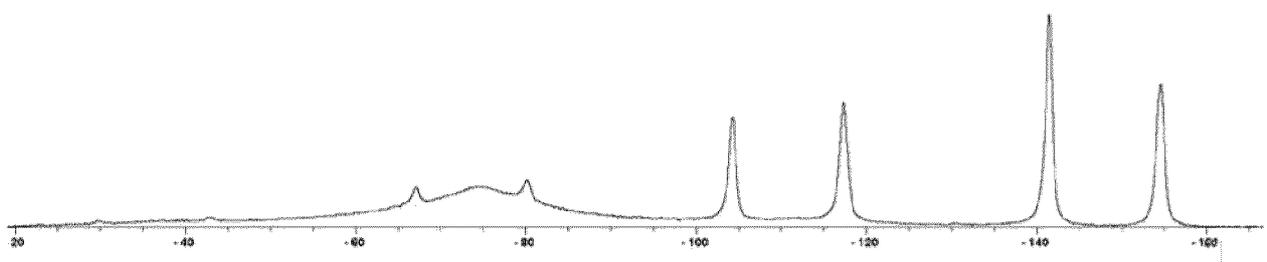
11/16



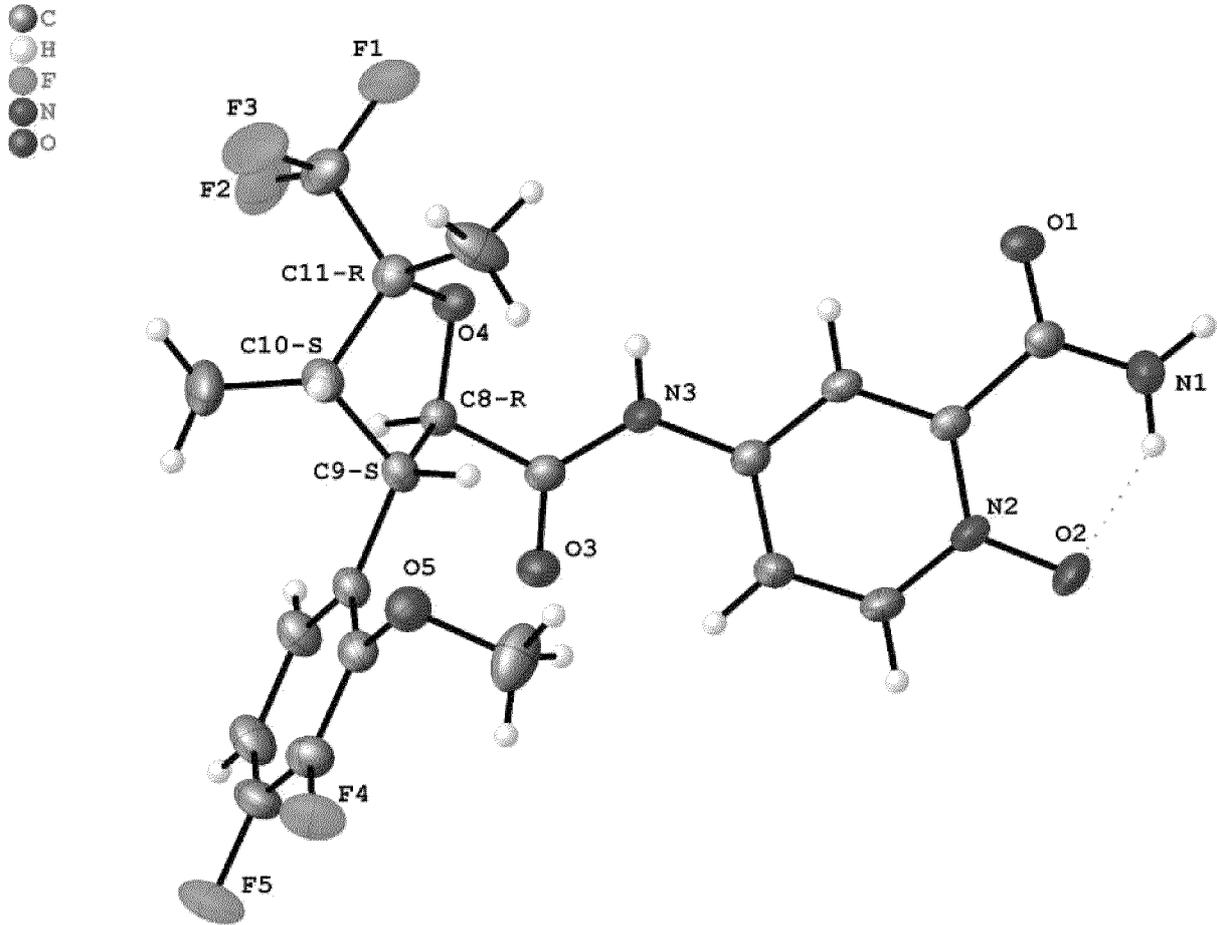
Фиг. 15



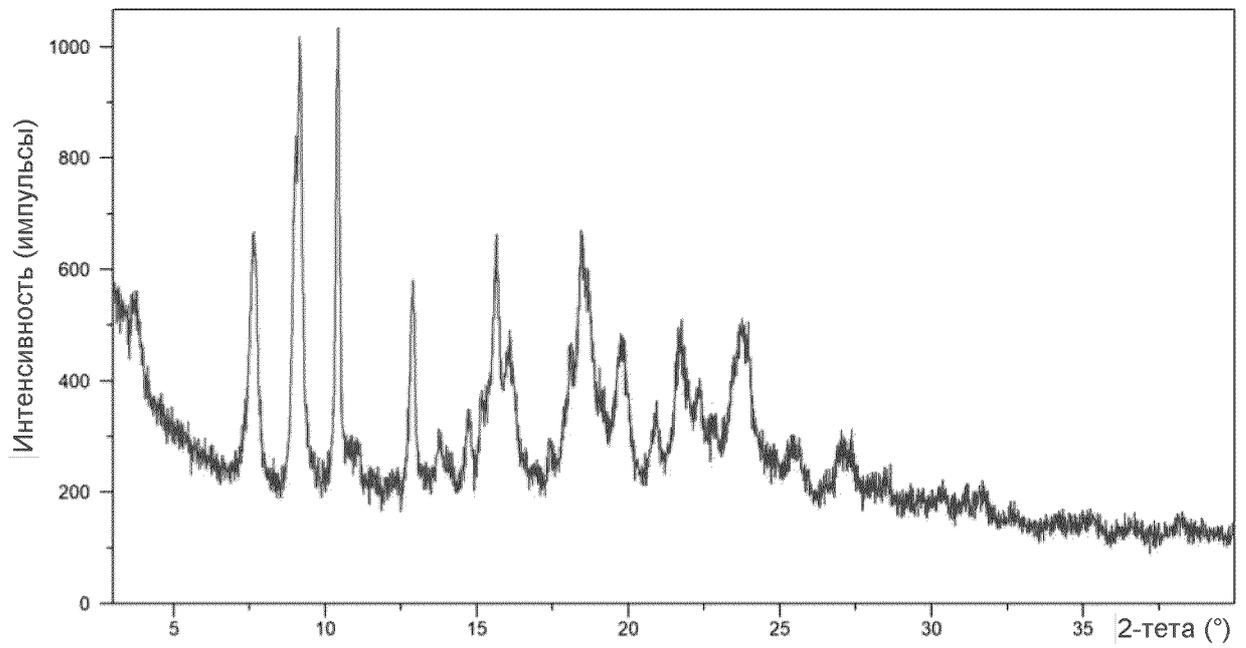
Фиг. 16



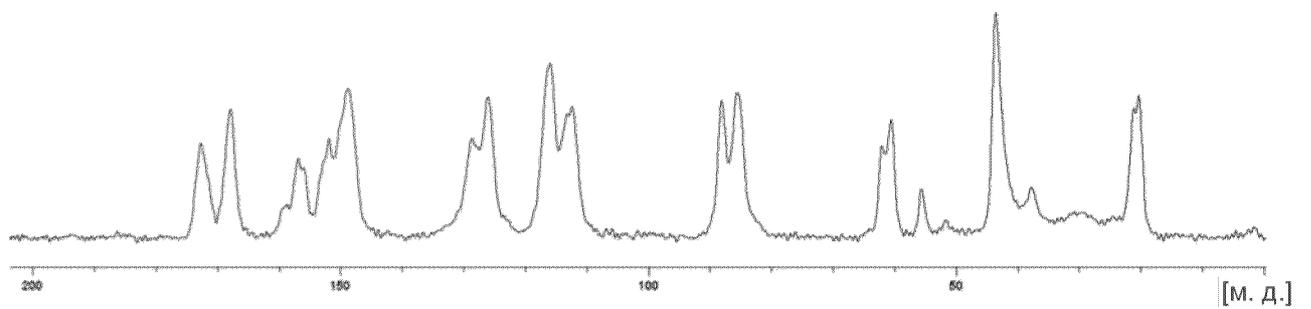
Фиг. 17



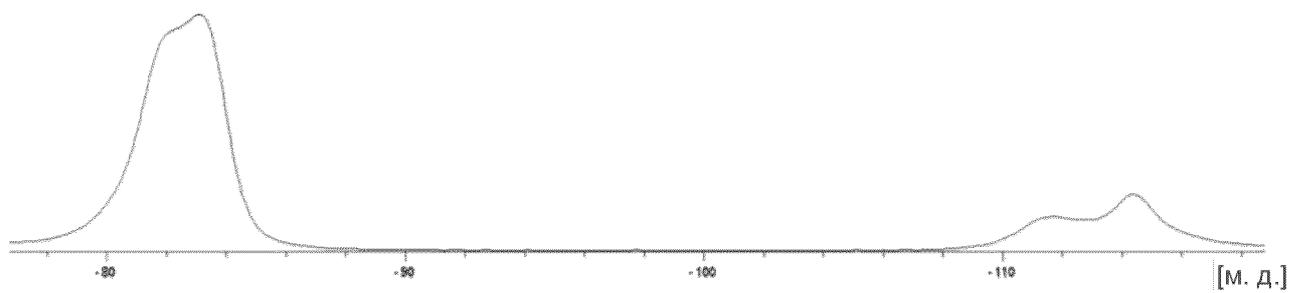
Фиг. 18



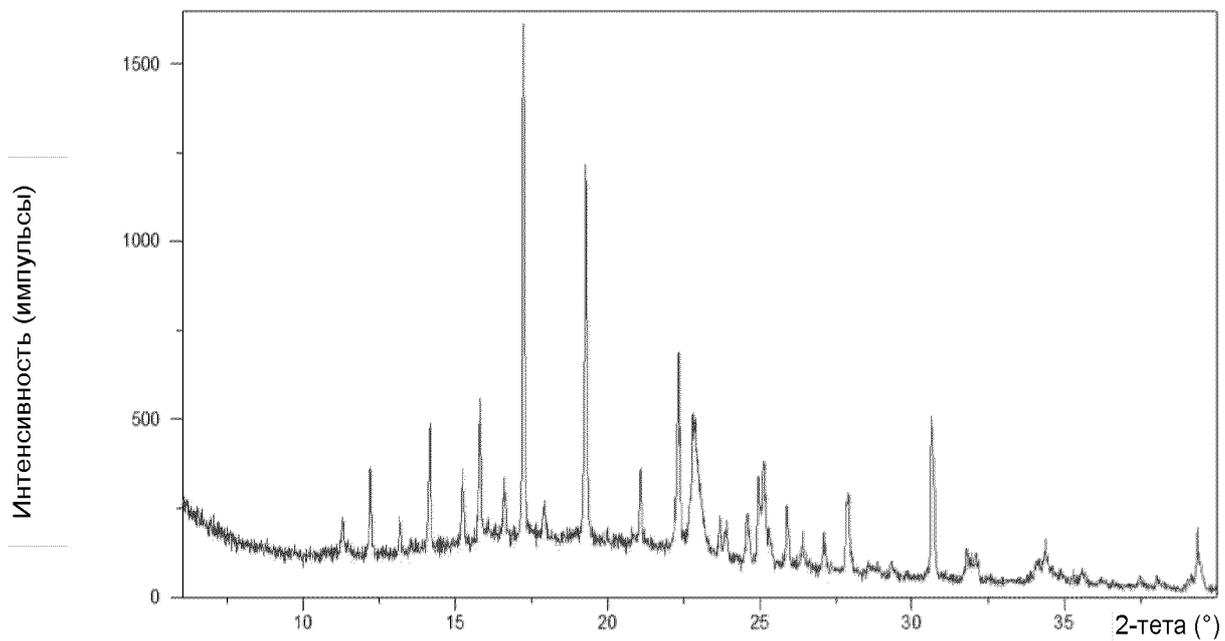
Фиг. 19



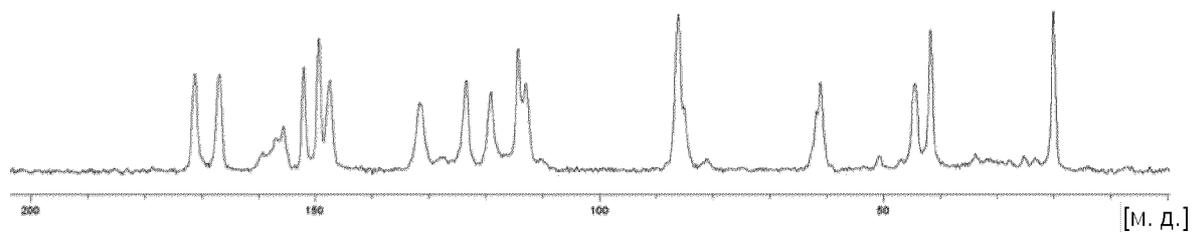
Фиг. 20



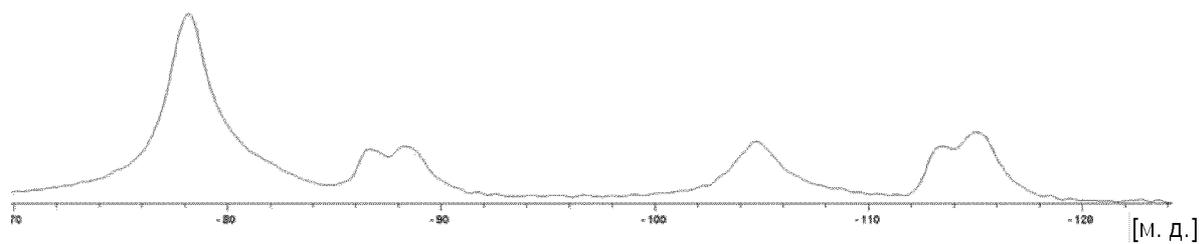
Фиг. 21



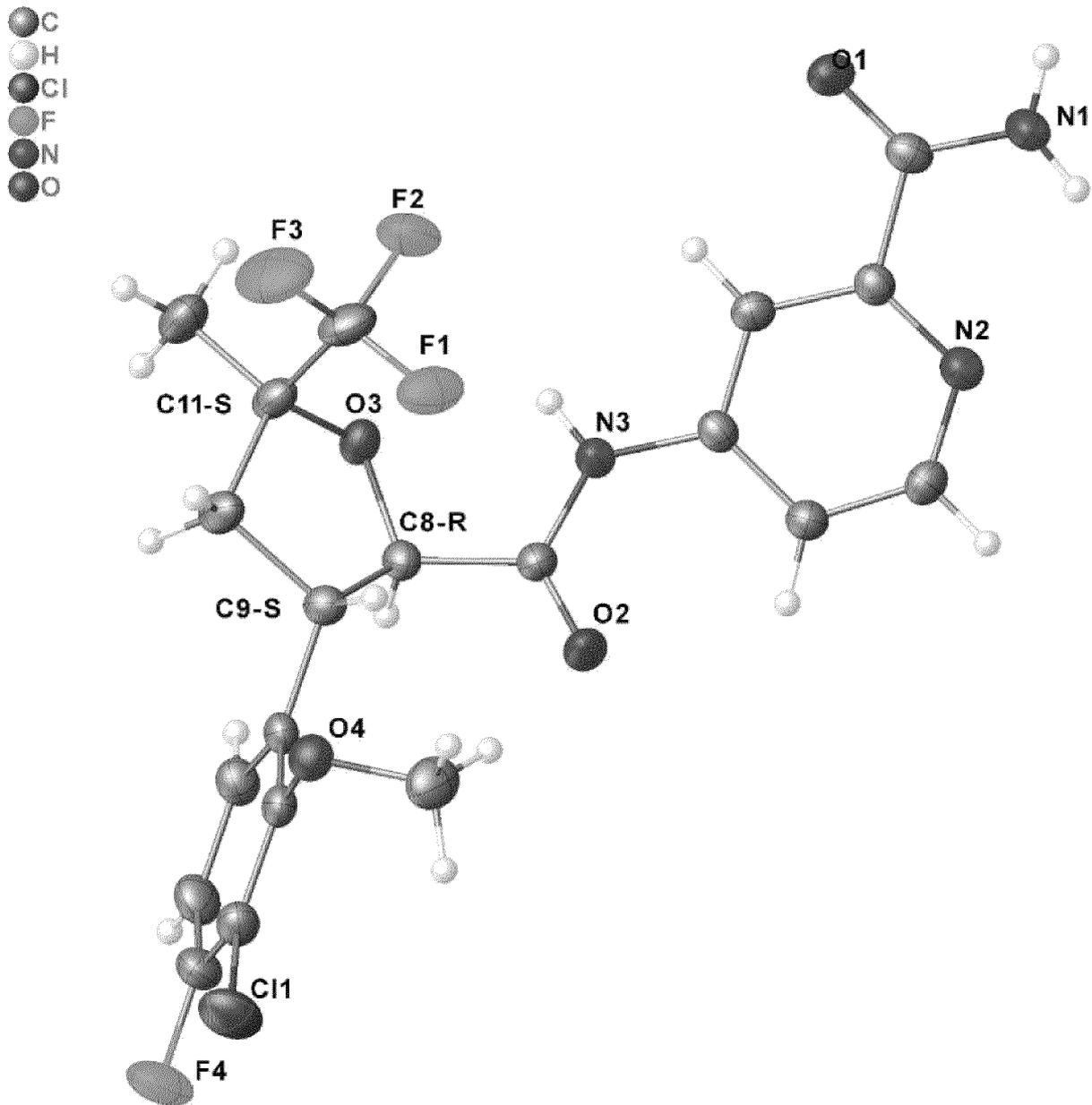
Фиг. 22



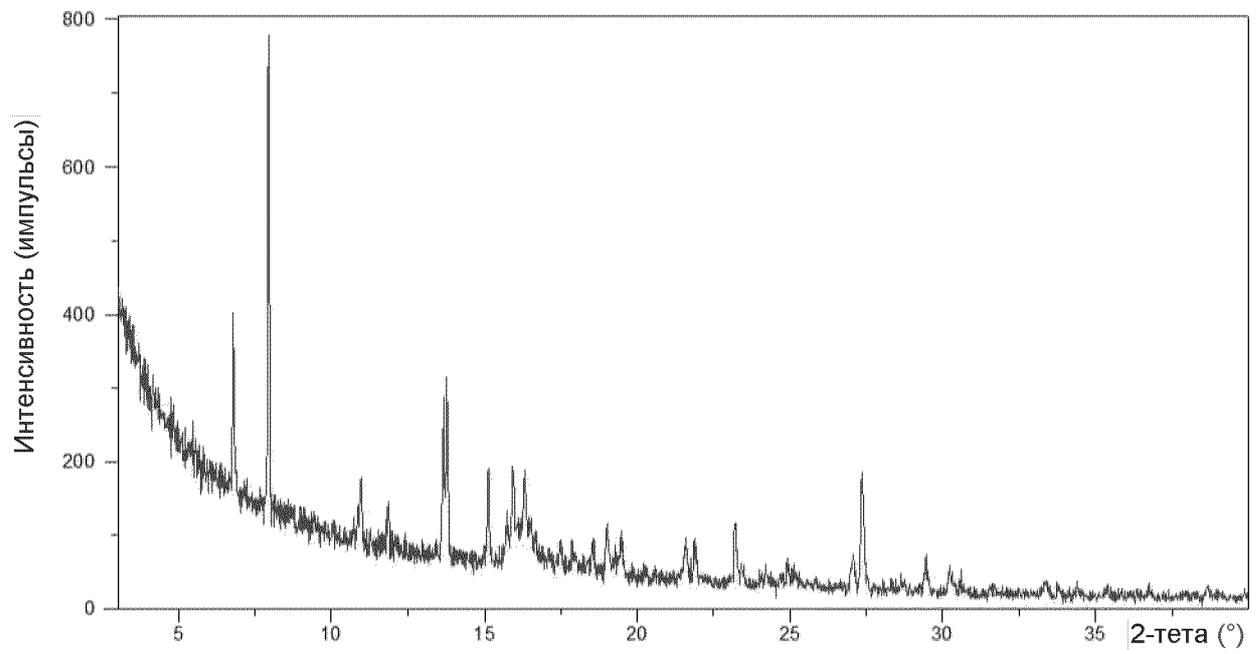
Фиг. 23



Фиг. 24



Фиг. 25



Фиг. 26