

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202293114 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.12.21

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2021.04.27

(54) СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ NIF2 $\alpha$  И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) PCT/CN2020/087831

(32) 2020.04.29

(33) CN

(86) PCT/IB2021/053486

(87) WO 2021/220170 2021.11.04

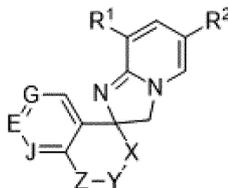
(71) Заявитель:  
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:

Фэрхерст Робин Алек, Фритч  
Кристин, Гершпахер Марк, Хинрикс  
Юрген Ханс-Херманн, Ланглуа Жан-  
Баптист Жорж Арман, Леблан Катрин  
(CN), Ли Тэнфэй (CN), Лортиуа Эдвиж  
Лилиан Жанн, Мюра Кристоф, Нито-  
Оберхубер Кристина Монсеррат,  
Тодоров Милен, Фаупель Андреа,  
Варэн Никола, Вилькен Райнер (CH)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



или к их фармацевтически приемлемым формам в виде соли, где заместители являются такими, как определено в описании; к промежуточным соединениям для получения соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, и к применению соединений в лечении заболевания. Соединения являются ингибиторами или модуляторами NIF2-альфа.

A1

202293114

202293114

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576061EA/026

### СОЕДИНЕНИЯ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ HIF2 $\alpha$ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

#### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

В настоящем изобретении предусмотрены соединения спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридинового типа, их применение для ингибирования или модулирования HIF2 $\alpha$  и способы лечения заболевания с их применением.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), такие как HIF1 $\alpha$  и HIF2 $\alpha$ , представляют собой факторы транскрипции, хорошо известные как основные регуляторы гомеостаза кислорода, которые контролируют транскрипционные реакции на снижение доступности O<sub>2</sub> (гипоксию). HIF представляют собой гетеродимерные белки, состоящие из регулируемой с помощью O<sub>2</sub> субъединицы HIF- $\alpha$  и конститутивно экспрессируемой субъединицы HIF-1 $\beta$ , также известной как ARNT. В условиях хорошей оксигенации или нормоксии HIF- $\alpha$  связывается с белком фон Хиппеля-Линдау (VHL), который рекрутирует убиквитинлигазу, которая нацеливается на HIF- $\alpha$  для протеасомной деградации (Kaelin and Ratcliffe, 2008). Связывание VHL зависит от гидроксирования специфического остатка пролина в HIF- $\alpha$  с помощью пролилгидроксилаз PHD, которые используют O<sub>2</sub> в качестве субстрата, так что его активность ингибируется при условиях гипоксии. HIF1 $\alpha$  и HIF2 $\alpha$  представляют собой факторы транскрипции, которые регулируют экспрессию многих генов, участвующих в критических физиологических функциях, таких как развитие, обмен веществ, ангиогенез, пролиферация клеток и выживаемость клеток. В то время как HIF1 $\alpha$  широко экспрессируется, транскрипты HIF2 $\alpha$  ограничены определенными типами клеток, включая эндотелиальные клетки сосудов, производные клеток нервного гребня, пневмоциты II типа легких, клетки паренхимы печени и интерстициальные клетки в почках. HIF2 $\alpha$  описан как ключевой медиатор клеточной адаптации к кислородной недостаточности (гипоксии), играющий важные роли в физиологических процессах, такие как эритропоэз и васкуляризация. HIF2 $\alpha$  необходим для нормального эмбрионального развития, а постнатальная абляция приводит к тяжелой анемии и нарушению развития эритроидных клеток. В соответствии с этими данными описывалось, что эритропоэтин (EPO) преимущественно контролируется HIF2 $\alpha$ , в то время как некоторые другие гены, зависящие от HIF, могут регулироваться обеими изоформами HIF- $\alpha$ .

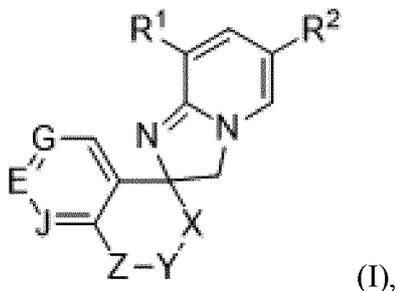
Гипоксия играет крайне важную роль в прогрессировании многих распространенных заболеваний, и были получены доказательства того, что модуляция программ транскрипции HIF может быть благоприятной терапевтической стратегией при широком спектре заболеваний, таких как ишемия, воспаление, хроническое заболевание легкого и рак (Semenza, 2011). В частности, при раке внутриопухолевая гипоксия ассоциирована с неблагоприятным прогнозом для пациента и устойчивостью к лучевой и химиотерапевтической терапии.

Описывалась активация HIF при многих случаях прогрессирующего рака человека, таких как виды рака головного мозга, молочной железы, толстой кишки, легкого и почечно-клеточная карцинома. Независимо от уровня кислорода при светлоклеточной почечно-клеточной карциноме (ccRCC) часто сообщаемые генетические изменения в гене VHL (например, мутация или сайленсинг) приводят к накоплению HIF- $\alpha$  в опухоли. В то время как HIF2 $\alpha$  экспрессируется в большинстве образцов опухолей ccRCC, HIF1 $\alpha$  накапливается только в части образцов (Gordan, 2008). Кроме того, при ccRCC HIF2 $\alpha$  описано как ключевое онкогенное явление, в то время как HIF1 $\alpha$  демонстрирует свойства супрессора опухоли (Shen and Kaelin, 2013, Gordan 2008). Например, сверхэкспрессия HIF2 $\alpha$  приводит к увеличению роста *in vivo* ксенотрансплантатов опухоли 786-0 RCC с дефицитом VHL. Напротив, подавляющая регуляция HIF2 $\alpha$  с помощью индуцируемой shRNA или фармакологического ингибирования, кажется достаточной для подавления роста опухоли в моделях RCC 786-0 и A498 с дефектом VHL (Kondo et al., 2002; Kondo et al., 2003; Zimmer et al., 2004; Cho et al., 2016). Такие результаты подтверждают, что HIF2 $\alpha$  является привлекательной целью для противораковой терапии.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении представлены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, как определено ниже. Соединения формулы (I) являются ингибиторами или модуляторами HIF2 $\alpha$  и следовательно являются потенциально применимыми для лечения состояний, заболеваний и нарушений, опосредованных HIF2 $\alpha$ .

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R<sup>1</sup> представляет собой F, Cl, Br, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub> или OCF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой F, Cl, CF<sub>3</sub> или CN;

X представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>, CHF, CHD, CD<sub>2</sub> или CF<sub>2</sub>;

Y представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>, CHF, CHD, CD<sub>2</sub>, O, S, OCH<sub>2</sub> или CF<sub>2</sub>;

Z представляет собой CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub>, CHF, CDF, CF<sub>2</sub>, CH(OH), CO, CH(CH<sub>3</sub>), O или S,

где если Y представляет собой O, OCH<sub>2</sub> или S, то Z представляет собой CH<sub>2</sub>;

где если Z представляет собой O, S или NCH<sub>3</sub>, то Y представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub> или

CF<sub>2</sub>;

где если Z представляет собой CH(OH), то Y представляет собой CHF или CF<sub>2</sub>;

J представляет собой CR<sup>J</sup>;

где R<sup>J</sup> представляет собой H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CDF<sub>2</sub> или CN;

E представляет собой CR<sup>E</sup> или N;

где R<sup>E</sup> представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CHD<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHF<sub>2</sub>, CDF<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, C(CD<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, циклопропил, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> или SCHF<sub>2</sub>; и

G представляет собой CH или N;

в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена комбинация, в частности фармацевтическая комбинация, содержащая соединение формулы (I) или ее подформулы или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько терапевтических средств. В определенных случаях соединения по настоящему изобретению комбинируют с другими терапевтическими средствами, такими как другие противораковые средства (в частности, ингибиторы mTOR, такие как эверолимус), средства против тошноты (или противорвотные средства), химиотерапия, обезболивающие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

Ингибиторы mTOR включают темсиролимус (Torisel®); ридафоролимус (ранее известный как деферолимус, (1*R*,2*R*,4*S*)-4-[(2*R*)-2 [[(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*Z*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23, 29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30,3,1,0<sup>4,9</sup>]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоциклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в публикации согласно РСТ №WO 03/064383); эверолимус (Afinitor® или RAD001); рапамицин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); (5-{2,4-бис-[(3*S*)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[*транс*-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4); N<sup>2</sup>-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4*H*-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин-, внутренняя соль (SF1126, CAS 936487-67-1); и N-[4-[[[3-[(3,5-диметоксифенил)амино]-2-хиноксалинил]амино]сульфонил]фенил]-3-метокси-4-метилбензамид (XL765, также известный как SAR245409); и (1*r*,4*r*)-4-(4-амино-5-(7-метокси-1*H*-индол-2-ил)имидазо[1,5-*f*][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанкарбоновая кислота (OSI-027).

Основные химиотерапевтические средства, рассматриваемые для применения в видах комбинированной терапии, включают анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), блеомицина сульфат (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), бусульфан для инъекций (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксидезокси-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®),

цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytoxan® или Neosar®), цитарабин, цитозинарабинозид (Cytosar-U®), липосомный цитарабин для инъекций (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegan), даунорубицина гидрохлорид (Cerubidine®), липосомный даунорубицина цитрат для инъекций (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), флударабина фосфат (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезациитибин, гемцитабин (дифтордезоксцитидин), гидроксимочевина (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), наб-паклитаксел (Abraxane®), феникс (иттрий-90/MX-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с кармустином для имплантации (Gliadel®), цитрат тамоксифена (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone®), топотекана гидрохлорид для инъекций (Nuscampin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®) и винорелбин (Navelbine®).

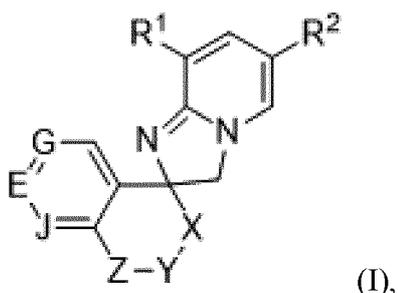
В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования или модуляции активности HIF2 $\alpha$  у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или ее подформул или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или ее подформул, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или предупреждении рака, где рак выбран из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака (может включать рак толстой кишки), герминогенной опухоли (например, черепно-мозговой и внечерепной герминогенной опухоли, гонадной и внегонадной герминогенной опухоли), мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи (может включать рак губы, рак ротовой полости, рак ротовой полости), гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рака поджелудочной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномы.

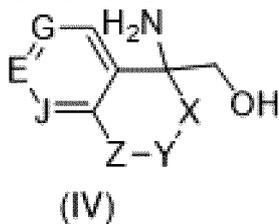
В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в свободной форме.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма фумаратной соли (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина].

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ получения формулы (I),

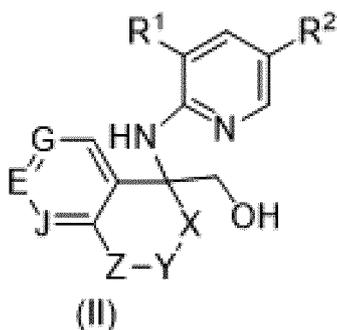


или его фармацевтически приемлемой соли,  
предусматривающий стадию осуществления реакции соединения формулы (IV),



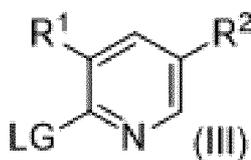
или его соли, сольвата, стереоизомера, комплекса, сокристалла, сложного эфира или оксазолинового производного,

и соединения формулы (II),



или его соли, сольвата, стереоизомера, комплекса, сокристалла, сложного эфира или оксазолинового производного,

с соединением формулы (III),



или его соли, сольвата, стереоизомера, комплекса, сокристалла, сложного эфира или оксазолинового производного,

где

R<sup>1</sup> представляет собой F, Cl, Br, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub> или OCF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой F, Cl, CF<sub>3</sub> или CN;

X представляет собой CH<sub>2</sub>, CHF или CF<sub>2</sub>;

Y представляет собой CH<sub>2</sub>, CHF, O, S, одинарную связь, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub> или CF<sub>2</sub>;

Z представляет собой CH<sub>2</sub>, CD<sub>2</sub>, CHF, CDF, CF<sub>2</sub>, CH(OH), CO, CH(CH<sub>3</sub>), O или S;

где если Y представляет собой O, OCH<sub>2</sub> или S, то Z представляет собой CH<sub>2</sub>;

где если Z представляет собой O, S или NCH<sub>3</sub>, то Y представляет собой CH<sub>2</sub>, одинарную связь, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> или CF<sub>2</sub>;

где если Z представляет собой CH(OH), то Y представляет собой CHF или CF<sub>2</sub>;

J представляет собой CR<sup>J</sup>;

где R<sup>J</sup> представляет собой H, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CDF<sub>2</sub>, CN;

E представляет собой CR<sup>E</sup> или N;

где R<sup>E</sup> представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CD<sub>3</sub>, CHD<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>D, CHF<sub>2</sub>, CDF<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, C(CD<sub>3</sub>)F<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, циклопропил, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCF<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> или SCHF<sub>2</sub>;

G представляет собой CH или N; и

LG представляет собой уходящую группу, выбранную из F, Cl или Br;

необязательно в присутствии основания, выбранного из K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Et<sub>3</sub>N,

с получением соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

На фигуре 1 продемонстрирована иллюстративная порошковая рентгеновская дифракция (XRPD) формы А (S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] настоящего изобретения. По оси X показан угол рассеяния в °2-тета, по оси Y показана интенсивность рассеянного рентгеновского луча в количестве зарегистрированных фотонов.

На фигуре 2 продемонстрирована иллюстративная дифференциальная сканирующая калориметрическая кривая (DSC) формы А (S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] настоящего изобретения. По оси x показана температура в градусах Цельсия (°C), по оси y показана скорость теплового потока в ваттах на грамм (Вт/г) с восходящими эндотермическими пиками.

На фигуре 3 продемонстрирован иллюстративный термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы А (S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] настоящего изобретения. По оси x показана температура в градусах Цельсия (°C), по оси y отложена масса (потеря) образца в весовых процентах (вес. %).

На фигуре 4 продемонстрирован иллюстративный анализ динамической сорбции паров (DVS) кристаллической формы А (S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] настоящего изобретения в диапазоне от 0 до 95% относительной влажности. По оси x показана относительная влажность в процентах (%), измеренная при температуре (25,0 ± 0,1)°C, по оси y показано изменение равновесной массы в весовых процентах (вес. %). Цикл сорбции отмечен треугольниками, при этом цикл десорбции отмечен квадратами. Значения отображены как нескорректированные значения.

На фигуре 5 продемонстрирована иллюстративная порошковая рентгеновская

дифракция (XRPD) формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] настоящего изобретения. По оси X показан угол рассеяния в °2-тета, по оси Y показана интенсивность рассеянного рентгеновского луча в количестве зарегистрированных фотонов.

На фигуре 6 продемонстрирована иллюстративная дифференциальная сканирующая калориметрическая кривая (DSC) формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] настоящего изобретения. По оси x показана температура в градусах Цельсия (°C), по оси y показана скорость теплового потока в ваттах на грамм (Вт/г) с восходящими эндотермическими пиками.

На фигуре 7 продемонстрирован иллюстративный термогравиметрический анализ (TGA) кристаллической формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] настоящего изобретения. По оси x показана температура в градусах Цельсия (°C), по оси y отложена масса (потеря) образца в весовых процентах (вес. %).

На фигуре 8 продемонстрирован иллюстративный анализ динамической сорбции паров (DVS) кристаллической формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] настоящего изобретения в диапазоне от 0 до 95% относительной влажности. По оси x показана относительная влажность в процентах (%), измеренная при температуре (25,0 ± 0,1)°C, по оси y показано изменение равновесной массы в весовых процентах (вес. %). Цикл сорбции отмечен треугольниками, при этом цикл десорбции отмечен квадратами. Значения отображены как нескорректированные значения.

На фигуре 9А продемонстрирован эффект примера 31 на рост опухоли в мышинной модели 786-О, где \*:  $p < 0,05$  относительно контролей со средой-носителем (ANOVA по рангам и апостериорный критерий Тьюки).

На фигуре 9В продемонстрирован эффект примера 31 на уровни транскриптов hCCND1 в мышинной модели 786-О, где \*:  $p < 0,05$  относительно контролей со средой-носителем (непарный двусторонний Т-тест).

На фигуре 10А продемонстрирован эффект примера 31 на рост опухоли в мышинной модели SKRC-01, где \*:  $p < 0,05$  относительно контролей со средой-носителем (ANOVA по рангам и апостериорный критерий Тьюки).

На фигуре 10В продемонстрирован эффект примера 31 на уровни транскриптов hCCND1 в мышинной модели SKRC-01, где \*:  $p < 0,05$  относительно контролей со средой-носителем (непарный двусторонний Т-тест).

На фигуре 11А продемонстрирован эффект примера 32 на рост опухоли в мышинной модели SKRC-01, где \*:  $p < 0,05$  относительно контролей со средой-носителем (ANOVA по рангам и апостериорный критерий Данна).

На фигуре 11В продемонстрирован эффект примера 32 на уровни транскриптов

hCCND1 в мышинной модели SKRC-01, где \*:  $p < 0,05$  относительно контролей со средой-носителем (ANOVA по рангам и апостериорный критерий Данна).

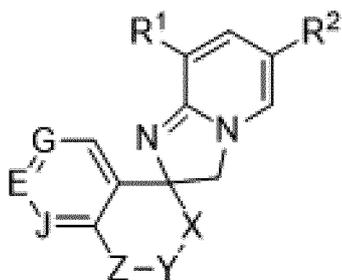
На фигуре 12 продемонстрированы самки "голых" мышей, несущие подкожные ксенотрансплантаты НКIX2207, которые обрабатывали соединением А при 30 мг/кг р.о. qd или соединением С при 2 мг/кг р.о. qd, или комбинацией, или контролем со средой-носителем. Лечение начинали через 25 дней после инокуляции опухоли и продолжали 26 дней. Значения являются средними  $\pm$  SEM; размер выборки ( $n=5-6$  мышей в группе). Исходный объем опухоли в день 0 составлял примерно 307 мм<sup>3</sup>. Уровень значимости для статистического анализа устанавливали при  $p < 0.05$  относительно контролей со средой-носителем (ANOVA по рангам и апостериорный критерий Тьюки) и  $p < 0.05$  по сравнению с лучшим отдельно взятым средством, односторонний дисперсионный анализ (тест Тьюки).

На фигуре 13 продемонстрированы самки "голых" мышей, несущие подкожные ксенотрансплантаты НКIX2967, которые обрабатывали соединением А при 30 мг/кг р.о. qd или соединением С при 2 мг/кг р.о. qd, или комбинацией, или контролем со средой-носителем. Лечение начинали через 20 дней после инокуляции опухоли и продолжали 35 дней. Значения являются средними  $\pm$  SEM; размер выборки ( $n=5-6$  мышей в группе). Исходный объем опухоли в день 0 составлял примерно 283 мм<sup>3</sup>. Уровень значимости для статистического анализа устанавливали при  $p < 0.05$  относительно контролей со средой-носителем (ANOVA по рангам и апостериорный критерий Тьюки) и  $p < 0.05$  по сравнению с лучшим отдельно взятым средством, односторонний дисперсионный анализ (тест Тьюки).

На фигуре 14 продемонстрированы самки "голых" мышей, несущие подкожные ксенотрансплантаты НКIX2967, которые обрабатывали соединением А при 30 мг/кг р.о. qd или соединением С при 10 мг/кг р.о. qd, или комбинацией, или контролем со средой-носителем. Лечение начинали через 20 дней после инокуляции опухоли и продолжали 35 дней. Значения являются средними  $\pm$  SEM; размер выборки ( $n=5-6$  мышей в группе). Исходный объем опухоли в день 0 составлял примерно 283 мм<sup>3</sup>. Уровень значимости для статистического анализа устанавливали при  $p < 0.05$  относительно контролей со средой-носителем (ANOVA по рангам и апостериорный критерий Тьюки) и  $p < 0.05$  по сравнению с лучшим отдельно взятым средством, односторонний дисперсионный анализ (тест Тьюки).

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусматривается соединение формулы (I),



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль,  
где

$R^1$  представляет собой F, Cl, Br,  $OCH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$  или  $OCF_3$ ;

$R^2$  представляет собой F, Cl,  $CF_3$  или CN;

X представляет собой  $(CH_2)_{1-2}$ , CHF, CHD,  $CD_2$  или  $CF_2$ ;

Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$ , CHF, CHD,  $CD_2$ , O, S,  $OCH_2$  или  $CF_2$ ;

Z представляет собой  $CH_2$ ,  $CD_2$ , CHF, CDF,  $CF_2$ ,  $CH(OH)$ , CO,  $CH(CH_3)$ , O или S,

где если Y представляет собой O,  $OCH_2$  или S, то Z представляет собой  $CH_2$ ;

где если Z представляет собой O, S или  $NCH_3$ , то Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$  или  $CF_2$ ;

где если Z представляет собой  $CH(OH)$ , то Y представляет собой CHF или  $CF_2$ ;

J представляет собой  $CR^J$ ;

где  $R^J$  представляет собой H, F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CD_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CDF_2$ ,  $OCH_3$  или CN;

E представляет собой  $CR^E$  или N;

где  $R^E$  представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHD_2$ ,  $CH_2D$ ,  $CHF_2$ ,  $CDF_2$ ,  $C(CH_3)F_2$ ,  $C(CD_3)F_2$ ,  $CF_3$ , циклопропил,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2OH$ ,  $OCF_3$ ,  $SCH_3$  или  $SCHF_2$ ; и

G представляет собой CH или N;

в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Различные варианты осуществления настоящего изобретения описаны в данном документе, при этом необходимо понимать, что признаки, указанные в каждом варианте осуществления, можно объединять с другими указанными признаками для дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

В варианте осуществления 1 в настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, описанные выше.

В варианте осуществления 2 в настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 1, где

$R^1$  представляет собой F, Cl или  $OCHF_2$ ;

$R^2$  представляет собой  $CF_3$  или CN;

X представляет собой  $CH_2$  или CHF;

Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$  или CHF;

Z представляет собой CHF, CDF,  $CF_2$ , O или S;

J представляет собой  $CR^J$ ;

где  $R^J$  представляет собой H, F, Cl,  $CH_3$  или  $CD_3$ ;

E представляет собой  $CR^E$  или N;

где  $R^E$  представляет собой H, F, Br или  $CF_3$ ; и

G представляет собой CH.

В варианте осуществления 3 в настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантами осуществления 1 или 2, где

$R^1$  представляет собой  $OCHF_2$ ;

$R^2$  представляет собой  $CF_3$ ;

X представляет собой  $CH_2$  или  $CHF$ ;

Y представляет собой  $(CH)_{0-2}$ ;

Z представляет собой  $CF_2$  или O;

J представляет собой  $CR^J$ ;

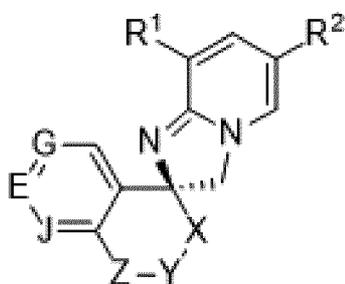
где  $R^J$  представляет собой H, F, Cl,  $CH_3$  или  $CD_3$ ;

E представляет собой  $CR^E$  или N;

где  $R^E$  представляет собой H, F, Br или  $CF_3$ ; и

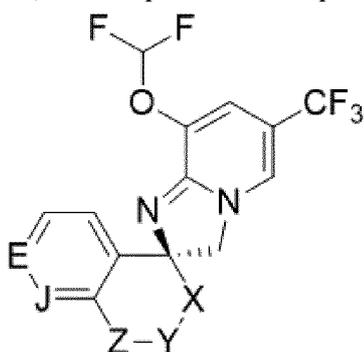
G представляет собой CH.

В варианте осуществления 4 в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в соответствии с вариантами осуществления 1-3, где стереохимия определена, как показано в формуле (Ia),



(Ia).

В варианте осуществления 5 в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-4, где стереохимия определена, как показано в формуле (Ib),



(Ib).

В варианте осуществления 6 в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 5,

где

X представляет собой  $CH_2$  или  $CHF$ ;

Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$ ;

Z представляет собой O, S или  $CF_2$ ;

E представляет собой  $CR^E$  или N;

где  $R^E$  представляет собой H, F, Br или  $CF_3$ ; и

J представляет собой  $CR^J$ ;

где  $R^J$  представляет собой H, F, Cl,  $CH_3$  или  $CD_3$ .

В варианте осуществления 7 в настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 1, которые выбраны из группы, состоящей из:

(S)-5'-бром-8-(дифторметокси)-4'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(S)-8-(дифторметокси)-4',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(S)-8'-(дифторметокси)-3,6'-бис-(трифторметил)-5,6-дигидро-3'*H*-спиро[циклопента[*c*]пиридин-7,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(S)-5'-бром-8-(дифторметокси)-4'-фтор-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-6-карбонитрила;

(S)-5'-бром-4'-фтор-8-(фторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(S)-8-(дифторметокси)-5',6'-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(S)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(S)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она;

(1*S*,3'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она;

(1*S*,3'*R*,4'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ола;

(S)-6'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(S)-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(S)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;

(S)-6'-бром-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(S)-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила;

(S)-6'-бром-8-хлор-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(S)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она;

(1'S,4'S)-6-бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ола;

(1'S,4'R)-6-бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ола;

(1'S,3'R)-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'H)-она;

(1'S,3'R)-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'H)-она;

(S)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила;

(S)-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(2S,4'S)-6-бром-8-(дифторметокси)-4',5'-дифтор-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;

(1'S,4'S)-8-(дифторметокси)-4',5'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила;

(S)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;

$d_2$ -(S)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;

(S)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(S)-5',6',8-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(S)-1'-хлор-8',8'-дифтор-8-метокси-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

(S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

(S)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метил-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

(S)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-(метил- $d_3$ )-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

(S)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метокси-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

(S)-8-(дифторметокси)-6'-фтор-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;

(S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

(S)-3'-хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-6',7'-дигидро-3H,5'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,8'-изохинолина];

- (*S*)-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила;
- (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-7-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];      (*S*)-7-бром-8-фтор-8'-(фторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-7-хлор-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-8'-(дифторметокси)-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-8'-(дифторметокси)-7,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-метил-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];      (*S*)-8-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];      (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-6'-карбонитрила;
- (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];      (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-йод-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-6'-карбонитрила;      (*S*)-7-бром-6'-хлор-8'-(дифторметокси)-8-фтор-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];      (*S*)-8'-хлор-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-7,8'-бис-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-(дифторметил)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (*S*)-8'-хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-пирано[2,3-*c*]пиридина];
- (2'*S*,3*R*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (2'*S*,3*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (2'*S*,3*R*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-3-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];
- (2'*S*,3*R*)-8'-(дифторметокси)-3-фтор-7-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(2*S*,3*R*)-8'-(дифторметокси)-3-фтор-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(2*S*,3*R*)-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изохромана]; (*S*)-7'-хлор-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохромана];

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6,7'-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохроман]-6-карбонитрила; (*S*)-8'-(дифторметокси)-9-фтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*,3'*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-1'-(дифторметил)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

(*S*)-5'-бром-4',8-дихлор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-5'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-8-(дифторметокси)-5'-йод-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-6-карбонитрила;

(*S*)-8-(дифторметокси)-4'-фтор-5',6-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена]; (*S*)-5',8-дифтор-6'-метокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-8-фтор-6,6'-бис-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

*rac*-5',6',8-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-8-хлор-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-6'-бром-5'-фтор-8-метокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

*rac*-5'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-5'-хлор-8-(дифторметокси)-6'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-

спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];  
 (2*S*,3'*R*,4'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];  
 (*S*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6'-метокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];  
 (*S*)-8-(дифторметокси)-5',6'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];  
 (*S*)-8-(дифторметокси)-6,6'-бис-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];  
*rac*-8-(дифторметокси)-5',6'-бис-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];  
 (*S*)-5'-хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];  
 (*S*)-6'-бром-6-хлор-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];  
 (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3'*H*,4'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-она;  
 (*S*)-8-(дифторметокси)-5',6'-дифтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;  
 (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;  
*rac*-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3'*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];  
 (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-7',8'-дигидро-3'*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]-6-карбонитрила;  
 (*S*)-8-хлор-8'-(фторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина]; (*S*)-8-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-7-карбонитрила;  
 (3*R*,4*S*)-7-хлор-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];  
 (3*R*,4*S*)-8'-(дифторметокси)-3,7,8-трифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];  
 (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-(метилтио)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];  
 (*S*)-7-бром-8-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];  
*rac*-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];  
 (*S*)-7,8-дибром-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(S)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-метокси-6'-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(S)-8'-(дифторметокси)-6',8-бис-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(S)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-(трифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(S)-8'-(дифторметокси)-7-((дифторметил)тио)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(S)-8-бром-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина]; *rac*-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6,7'-бис-(трифторметил)-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изохромана];

(2S)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила-2',2',3'-*d*<sub>3</sub>;

(S)-7'-бром-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(S)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-7'-карбонитрила;

(S)-8-(дифторметокси)-7',8'-дифтор-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(S)-8-(дифторметокси)-7',8'-дифтор-6-(трифторметил)-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохромана];

(S)-8'-фтор-8-(фторметокси)-6,7'-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридина];

(S)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохромана];

(S)-8-(дифторметокси)-7'-фтор-6-(трифторметил)-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохромана];

(S)-8'-(дифторметокси)-8,9-дифтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H,3'H-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

*rac*-9-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H,3'H-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] и

(S)-8-хлор-8'-(дифторметокси)-9-фтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H,3'H-спиро[бензо[*c*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина].

В варианте осуществления 8 в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль в соответствии с вариантом осуществления 1, которые выбраны из группы, состоящей из:

(S)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(S)-8'-(дифторметокси)-9-фтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H,3'H-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(S)-8'-(дифторметокси)-6',7-бис-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(S)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(2'S,3R)-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

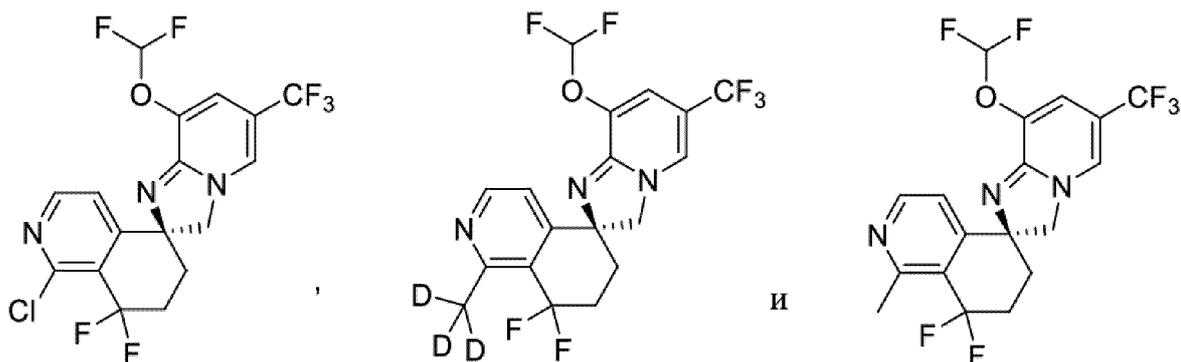
(S)-8'-(дифторметокси)-7,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

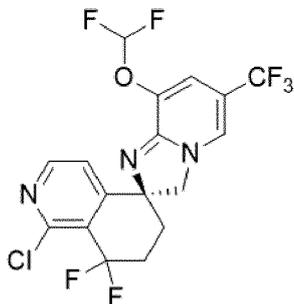
(S)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-(метил-*d*<sub>3</sub>)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] и

(S)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метил-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина].

В варианте осуществления 9 в настоящем изобретении предусмотрено соединение или форма фармацевтически приемлемой соли, выбранные из группы, состоящей из:



В варианте осуществления 10 в настоящем изобретении предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которые представляют собой:



В варианте осуществления 11 в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В варианте осуществления 12 в настоящем изобретении предусмотрена комбинация,

содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько терапевтически активных средств.

В варианте осуществления 13 в настоящем изобретении предусмотрена комбинация в соответствии с вариантом осуществления 8, где указанное терапевтическое средство выбрано из ингибитора mTOR, выбранного из темсиролимуса; ридафоролимуса; эверолимуса (RAD001); рапамицина; симапимода; (5-{2,4-бис-[(3*S*)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанола (AZD8055); 2-амино-8-*[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метил-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она*;  $N^2$ -[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4*H*-1-бензопиран-2-ил)морфолин-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L- $\alpha$ -аспартил-серина; N-[4-[[[3-[(3,5-диметоксифенил)амино]-2-хиноксалинил]амино]сульфонил]фенил]-3-метокси-4-метил-бензамида; или (1*r*,4*r*)-4-(4-амино-5-(7-метокси-1*H*-индол-2-ил)имидазо[1,5-*f*] [1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанкарбоновой кислоты.

В варианте осуществления 14 в настоящем изобретении предусмотрена комбинация в соответствии с вариантом осуществления 9, где указанный ингибитор mTOR представляет собой эверолимус.

В варианте осуществления 15 в настоящем изобретении предусмотрен способ или применение модулирования активности HIF2-альфа у субъекта, где способ содержит введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 16 в настоящем изобретении предусмотрен способ или применение лечения нарушения или заболевания, которое представляет собой рак, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 17 в настоящем изобретении предусмотрен способ или использование лечения в соответствии с вариантом осуществления 12, где рак выбран из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака, герминогенной опухоли, мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рака поджелудочной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномы, содержащий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 18 в настоящем изобретении предусмотрено соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

В варианте осуществления 19 в настоящем изобретении предусмотрено соединение

в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения или заболевания, представляющего собой рак.

В варианте осуществления 20 в настоящем изобретении предусмотрено соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения или заболевания, выбранных из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака, герминогенной опухоли, мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рак поджелудочной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномы.

В варианте осуществления 21 в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина], которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $24,9 \pm 0,2$ )°, ( $6,2 \pm 0,2$ )° и ( $20,9 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

В варианте осуществления 22 в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина], которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $24,9 \pm 0,2$ )°, ( $6,2 \pm 0,2$ )°, ( $20,9 \pm 0,2$ )°, ( $10,9 \pm 0,2$ )° и ( $18,5 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

В варианте осуществления 23 в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина], которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $24,9 \pm 0,2$ )°, ( $6,2 \pm 0,2$ )°, ( $20,9 \pm 0,2$ )°, ( $10,9 \pm 0,2$ )°, ( $18,5 \pm 0,2$ )°, ( $22,8 \pm 0,2$ )°, ( $12,9 \pm 0,2$ )° и ( $16,1 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

В варианте осуществления 24 в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма в соответствии с любым из вариантов осуществления 21-23, которая характеризуется наличием кривой термогравиметрического анализа, демонстрирующей потерю массы, составляющую не более 0,4 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 10 до 250°C при скорости, составляющей 10 К/мин.

В варианте осуществления 25 в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в свободной форме, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $9,7 \pm 0,2$ )°, ( $18,4 \pm 0,2$ )° и ( $19,4 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

В варианте осуществления 26 в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в свободной форме, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $9,7 \pm 0,2$ )°, ( $18,4 \pm 0,2$ )°, ( $19,4 \pm 0,2$ )°, ( $13,4 \pm 0,2$ )° и ( $20,7 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

В варианте осуществления 27 в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в свободной форме, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $9,7 \pm 0,2$ )°, ( $18,4 \pm 0,2$ )°, ( $19,4 \pm 0,2$ )°, ( $13,4 \pm 0,2$ )°, ( $20,7 \pm 0,2$ )°, ( $24,2 \pm 0,2$ )°, ( $22,1 \pm 0,2$ )° и ( $10,3 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

В варианте осуществления 28 в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма в соответствии с любым из вариантов осуществления 25-27, которая характеризуется кривой термогравиметрического анализа, демонстрирующей потерю массы, составляющую не более 0,2 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 10 до 250°C при скорости, составляющей 10 К/мин.

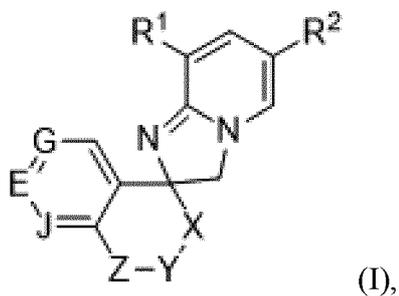
В варианте осуществления 29 в настоящем изобретении предусмотрено соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 21-28 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

В варианте осуществления 30 в настоящем изобретении предусмотрено соединение в соответствии с вариантом осуществления 29 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения или заболевания, представляющего собой рак.

В варианте осуществления 31 в настоящем изобретении предусмотрено соединение в соответствии с вариантом осуществления 30 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения или заболевания, выбранных из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака, герминогенной опухоли, мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рака поджелудочной железы, параганглиомы,

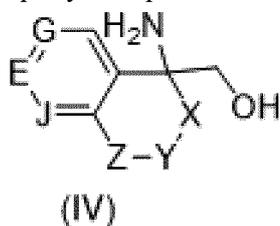
феохромоцитомы, рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномы.

В варианте осуществления 32 в настоящем изобретении предусмотрен способ получения соединения формулы (I),



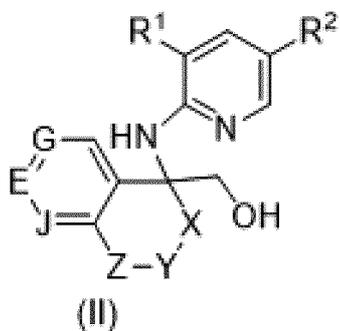
или его фармацевтически приемлемой соли,

предусматривающий стадию осуществления реакции соединения формулы (IV),



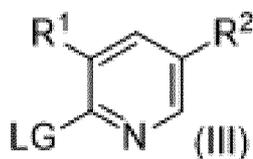
или его соли, сольвата, стереоизомера, комплекса, сокристалла, сложного эфира или оксазолинового производного,

и соединения формулы (II),



или его соли, сольвата, стереоизомера, комплекса, сокристалла, сложного эфира или оксазолинового производного,

с соединением формулы (III),



или его соли, сольвата, стереоизомера, комплекса, сокристалла, сложного эфира или оксазолинового производного,

где

R<sup>1</sup> представляет собой F, Cl, Br, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub> или OCF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой F, Cl, CF<sub>3</sub> или CN;

X представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>, CHF, CHD, CD<sub>2</sub> или CF<sub>2</sub>;

Y представляет собой  $(\text{CH}_2)_{0-2}$ , CHF, CHD,  $\text{CD}_2$ , O, S,  $\text{OCH}_2$  или  $\text{CF}_2$ ;

Z представляет собой  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CD}_2$ , CHF, CDF,  $\text{CF}_2$ ,  $\text{CH}(\text{OH})$ , CO,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ , O или S,

где если Y представляет собой O,  $\text{OCH}_2$  или S, то Z представляет собой  $\text{CH}_2$ ;

где если Z представляет собой O, S или  $\text{NCH}_3$ , то Y представляет собой  $(\text{CH}_2)_{0-2}$  или  $\text{CF}_2$ ;

где если Z представляет собой  $\text{CH}(\text{OH})$ , то Y представляет собой CHF или  $\text{CF}_2$ ;

J представляет собой  $\text{CR}^J$ ;

где  $\text{R}^J$  представляет собой H, F, Cl, Br,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CDF}_2$ ,  $\text{OCH}_3$  или CN;

E представляет собой  $\text{CR}^E$  или N;

где  $\text{R}^E$  представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CHD}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{D}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CDF}_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$ ,  $\text{C}(\text{CD}_3)\text{F}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , циклопропил,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{SCHF}_2$ ;

G представляет собой CH или N; и

LG представляет собой уходящую группу, выбранную из F, Cl или Br;

необязательно в присутствии основания, выбранного из  $\text{K}_2\text{CO}_3$  или  $\text{Et}_3\text{N}$ ,

с получением соединения формулы (1) или его фармацевтически приемлемой соли.

В варианте осуществления 33 в настоящем изобретении предусмотрен способ в соответствии с вариантом осуществления 32, где соединение формулы (II) подвергается циклизации с помощью реагентов, выбранных из  $\text{SOCl}_2$  в толуоле, толуолсульфонилхлорида или метансульфонилхлорида, в присутствии основания, выбранного из пиридина или  $\text{Et}_3\text{N}$ , с получением соединения формулы (I).

### **Определения**

Применяемые в данном документе термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или присоединения основания соединения по настоящему изобретению. "Соли" включают, в частности, "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по настоящему изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли за счет присутствия амино- и/или карбоксильных групп или подобных им групп.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с помощью неорганических кислот и органических кислот.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую

кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из столбцов I-XII периодической таблицы элементов. В определенных вариантах осуществления соли получают с использованием натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; в частности, подходящие соли включают аммониевые, калиевые, натриевые, кальциевые и магниевые соли.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, в том числе встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т. п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

Любая формула, приведенная в данном документе, также подразумевает присутствие немеченых форм, а также меченых изотопом форм соединений. Меченые изотопом соединения характеризуются структурами, изображенными с помощью формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, характеризующимся выбранными атомной массой или массовым числом. Изотопы, которые можно включать в состав соединений по настоящему изобретению, включают, например, изотопы водорода.

Кроме того, включение определенных изотопов, в частности дейтерия (т. е.  $^2\text{H}$  или  $\text{D}$ ) может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической устойчивостью, например увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, или снижением требуемой дозы, или улучшением терапевтического индекса или переносимости. Следует понимать, что дейтерий в данном контексте рассматривается в качестве заместителя соединения по настоящему изобретению. Концентрацию дейтерия можно определить по коэффициенту изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает отношение содержания изотопа к распространенности в природе указанного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению указан как дейтерий, то такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия по каждому обозначенному атому дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия). Следует понимать, что термин "коэффициент изотопного обогащения" можно применять в

отношении любого изотопа таким же образом, как описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  соответственно. Соответственно, следует понимать, что настоящее изобретение включает соединения, в состав которых включены один или несколько любых из вышеуказанных изотопов, в том числе, например, радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как  $^2\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Такие меченные изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с применением  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетических параметров реакций (например, с применением  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности,  $^{18}\text{F}$  или меченое соединение может быть особенно востребованным для исследований способом PET или SPECT. Меченные изотопом соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области, или с помощью способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах и способах получения, с применением подходящего меченого изотопом реагента—вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в подходящей для перорального или парентерального введения форме.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, применимому в получении или применении фармацевтической композиции, и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, изотонические средства, буферные средства, эмульгаторы, средства, замедляющие всасывание, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связывающие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, смачивающие средства, подсластители, ароматизирующие средства, красители и их комбинации, которые должны быть известны специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>nd</sup> Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ у субъекта, например, снижение или ингибирование активности фермента или белка, или уменьшать интенсивность проявления симптомов, облегчать состояния, замедлять или задерживать прогрессирование заболевания или предупреждать заболевание и т. д. В одном варианте осуществления

термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении субъекту является эффективным в отношении (1) по меньшей мере частичного облегчения, подавления, предупреждения и/или снижения тяжести состояния, или нарушения, или заболевания, (i) опосредованного HIF2 $\alpha$ , или (ii) ассоциированного с активностью HIF2 $\alpha$ , или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) HIF2 $\alpha$ ; или (2) уменьшения или подавления активности HIF2 $\alpha$ ; или (3) снижения или подавления экспрессии HIF2 $\alpha$ . В другом варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду является эффективным для по меньшей мере частичного снижения или ингибирования активности HIF2 $\alpha$  или по меньшей мере частичного снижения или ингибирования экспрессии HIF2 $\alpha$ .

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), собакам, кроликам, морским свинкам, свиньям, крысам и мышам. В некоторых вариантах осуществления субъектом является примат. В других вариантах осуществления субъектом является человек.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" означают снижение или ослабление данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания или значительное снижение исходной активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемый в данном документе термин "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения относится к облегчению или уменьшению интенсивности проявления заболевания или нарушения (т. е. замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов) или облегчению или уменьшению интенсивности проявления по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, включая те, которые могут не быть ощутимыми для пациента.

Используемый в данном документе термин "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения или задержке начала проявления или прогрессирования заболевания или нарушения.

Как используется в данном документе, субъект "нуждается в" лечении, если в результате такого лечения такой субъект получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

Используемые в данном документе термины в форме единственного числа и подобные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (в частности, в контексте формулы изобретения), следует истолковывать как охватывающие как формы единственного числа, так и формы множественного числа, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту.

Все способы, описанные в данном документе, можно осуществлять в любом

подходящем порядке, если в данном документе не указано иное или это явно не противоречит контексту. Применение всех возможных примеров или иллюстративного стиля изложения (например, "такой как") в данном документе предназначено только для лучшего объяснения настоящего изобретения и не предполагает ограничения объема настоящего изобретения, заявленного иным образом.

Любой асимметрический атом (например, углерод или подобный) соединения(соединений) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантимерно обогащенной форме, например, в (*R*)-, (*S*)- или (*R, S*)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметричный атом характеризуется по меньшей мере 50% энантимерным избытком, по меньшей мере 60% энантимерным избытком, по меньшей мере 70% энантимерным избытком, по меньшей мере 80% энантимерным избытком, по меньшей мере 90% энантимерным избытком, по меньшей мере 95% энантимерным избытком или по меньшей мере 99% энантимерным избытком в (*R*)- или (*S*)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в *цис*- (*Z*)- или *транс*- (*E*)-форме.

Соответственно, как используется в данном документе, соединение по настоящему изобретению может находиться в форме одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропоизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде по сути чистых геометрических (*цис*- или *транс*-) стереоизомеров, диастереоизомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси стереоизомеров могут быть разделены на основе физико-химических отличий составляющих компонентов на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереоизомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

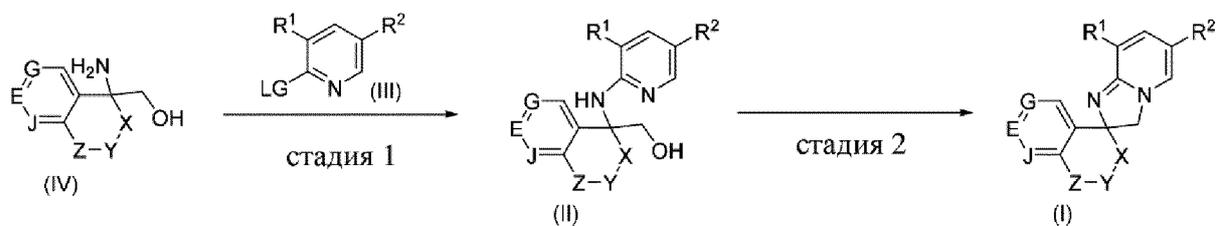
Стереохимия спироциклического центра была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла для подмножества примеров либо отдельно, либо в составе домена PAS-B HIF2 $\alpha$ , либо из промежуточных соединений, применяемых для получения примеров. Стереохимия остальных примеров была определена по аналогии на основе их аффинности к HIF2 $\alpha$ : например было определено, что IC<sub>50</sub>, определенный посредством анализа Hif2 $\alpha$  SPA для примера 44, более чем в 700 раз ниже, чем для соответствующего энантиомера (*R*)-8'-(дифторметокси)-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] (HIF2 $\alpha$  SPA IC<sub>50</sub> >10000 нМ).

### **Общие условия**

Как правило, соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со схемами, представленными ниже.

Показанные ниже схемы предназначены представлять отдельные диастереоизомеры/энантиомеры, а также их изомерные смеси. Разделение диастереоизомеров/энантиомеров можно проводить в соответствии с методиками, описанными в настоящем документе.

### **Схема 1. Общий синтез соединений формулы (I)**

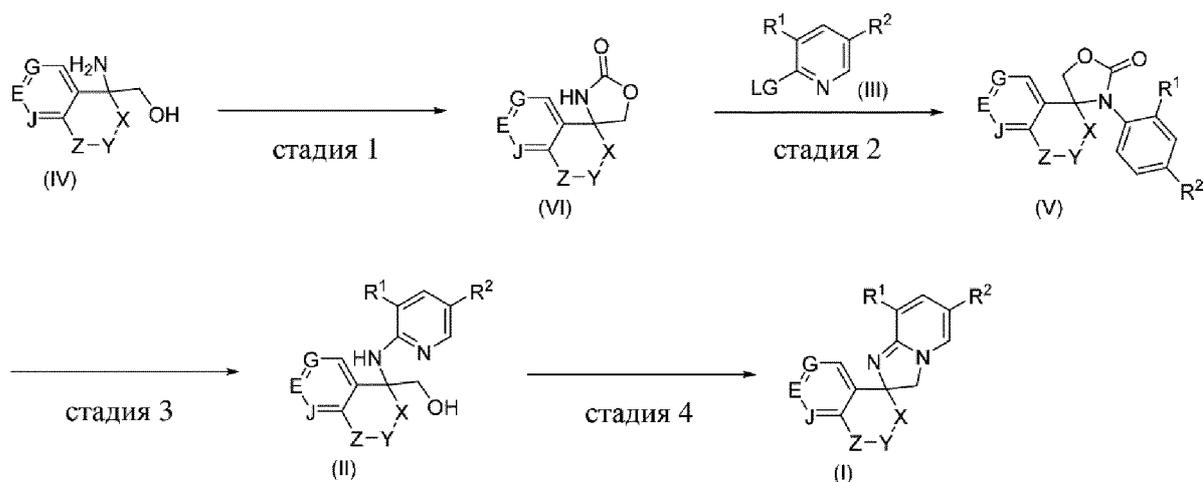


**Стадия 1.** Соединение формулы (IV) арилируют пиридином формулы (III), где LG представляет собой уходящую группу, с получением соединения формулы (II). Реакция арирования может представлять собой реакцию нуклеофильного ароматического замещения, где LG представляет собой группу, такую как фтор, хлор или бром, и реакцию можно проводить в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Et<sub>3</sub>N, при нагревании. Реакция может быть катализируемой переходным металлом реакцией сочетания, например реакцией Бухвальда, или реакцией аминирования типа Ульмана, где LG представляет собой группу, такую как хлор, бром или йод, с применением например катализатора Pd, или катализатора Cu, такого как CuI, CuBr или тиофен-2-карбоксилат меди(I), в присутствии основания, такого как KOtBu или K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

**Стадия 2.** Соединение формулы (II) подвергается циклизации с получением соединения формулы (I). Спиртовая группа может быть активирована, чтобы стать уходящей группой, путем нагревания с реагентами, такими как SOCl<sub>2</sub> в толуоле, или с толуолсульфонилхлоридом или метансульфонилхлоридом, в присутствии основания, такого как пиридин или Et<sub>3</sub>N, с нагреванием или без нагревания.

В некоторых случаях как стадию 1, так и стадию 2 можно проводить с помощью одnoreакторной реакции, выполняя стадию 1 с двумя или более эквивалентами пиридина (III), в реакции, в которой спирт также арируется пиридином с получением уходящей группы для реакции циклизации.

**Схема 2.** Общий синтез соединений формулы (I)



**Стадия 1.** В некоторых случаях реакцию арирования проводят с защищенным аминспиртом. Подходящей защищенной формой аминспирта (IV) является оксазолидинон (VI), который получают реакцией с фосгеном или эквивалентом фосгена, таким как карбонилдиимдазол, или трифосгеном, и реакцию можно проводить в

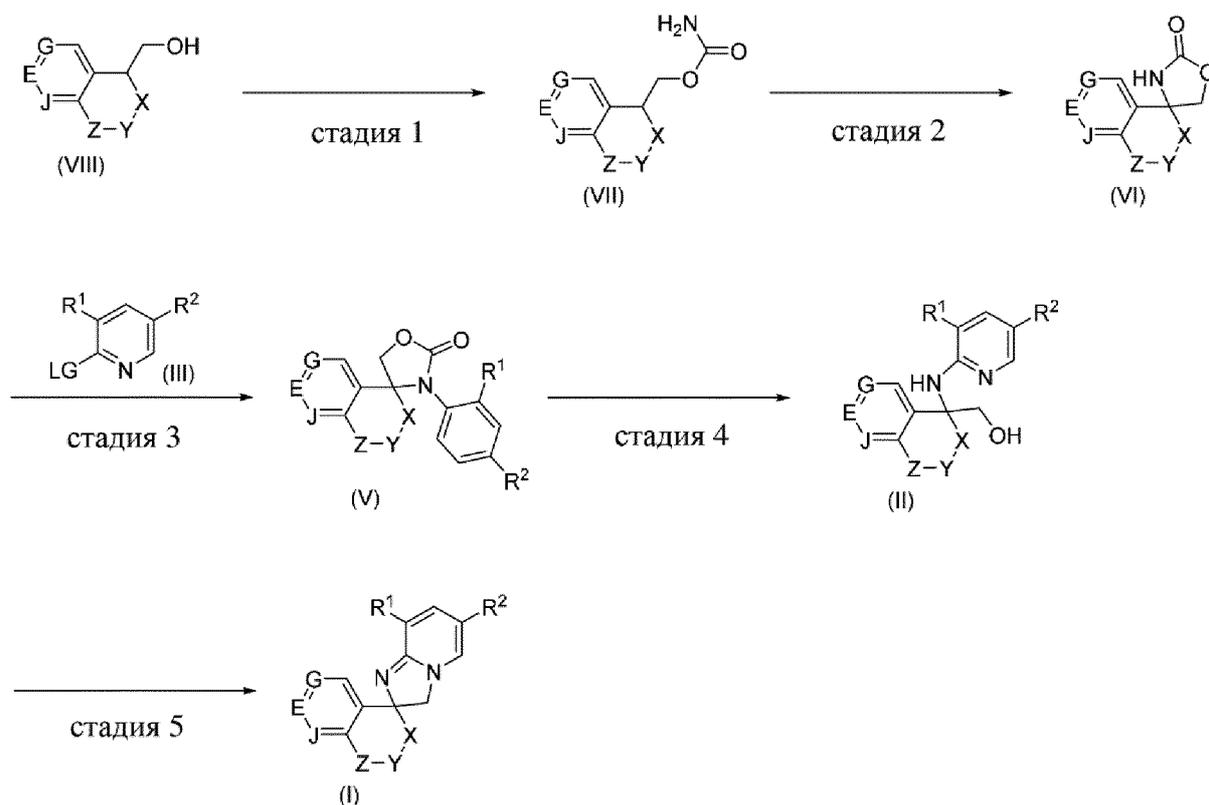
присутствии основания.

Стадия 2. Соединение формулы (VI) арилируют пиридином (III), где LG представляет собой уходящую группу, с получением соединения формулы (II). Реакция арирования может быть реакцией сочетания, катализируемой переходным металлом, с применением, например, катализатора Pd в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>OtBu. В качестве альтернативы, реакция арирования может быть реакцией аминирования типа Ульмана с применением, например, Cu-катализатора, такого как CuI, CuBr или тиофен-2-карбоксилата меди(I), в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>OtBu или K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

Стадия 3. Оксазолидинон формулы (V) подвергали реакции удаления защитной группы посредством реакции гидролиза с получением аминспирта формулы (II) в водном растворе кислоты или основания, такого как NaOH в EtOH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeOH, такие реакции гидролиза могут проводить в присутствии дополнительного растворителя, такого как THF.

Стадия 4. Реакцию циклизации могут проводить способом, аналогичным описанному для стадии 2 схемы 1.

Схема 3. Общий синтез соединений формулы (I)



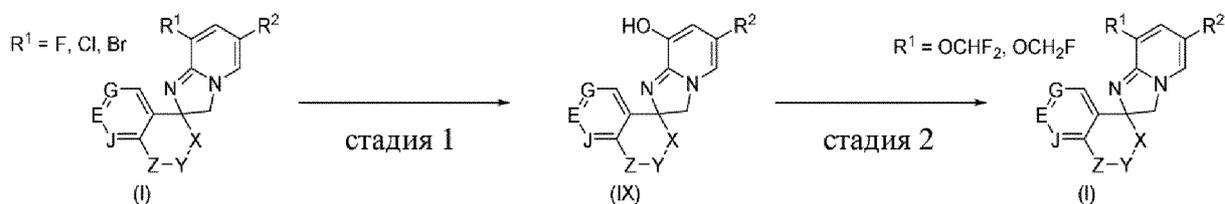
Стадия 1. Спирт формулы (VIII) превращают в карбамат формулы (VII) посредством реакции ацилирования. Реакцию можно проводить с ацилирующим средством, таким как трихлорацетилизотиоцианат, который затем гидролизуют на второй стадии в основных условиях, таких как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в MeOH или NaOH в водном растворе EtOH.

Стадия 2. Карбамат формулы (VII) подвергают циклизации до оксазолидинона формулы (VI) в реакции внедрения нитрена. Нитреновое промежуточное соединение может быть образовано посредством окислительного способа, с применением окислителя, такого

как диацетат йодозобензола, и стабилизирован для реакции на стадии введения путем добавления катализатора, такого как  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ,  $\text{Rh}_2[\text{OC}(\text{O})\text{Ph}]_4$ ,  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ , и с помощью добавки, такой как  $\text{MgO}$ .

Стадии 3-5. Превращение оксазолидинона (VI) в соединения формулы (I) можно проводить способом, аналогичным описанному для эквивалентных стадий схемы 2.

Схема 4. Общий синтез соединений формулы (I)

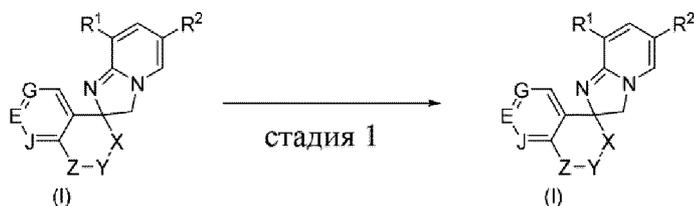


Стадия 1. Соединения формулы (I), где  $\text{R}^1$  представляет собой F, Cl или Br, могут подвергаться реакции нуклеофильного ароматического замещения с алкоксидом натрия или калия с получением промежуточных соединений, где  $\text{R}^1$  представляет собой эфирную группу, которую можно дополнительно подвергнуть реакции удаления защитной группы до соответствующих фенолов формулы (IX). Когда алкоксид получают из 2-(метилсульфонил)этанола и NaH в DMF, то эфир подвергают реакции удаления защитной группы *in situ* с получением непосредственно соединений формулы (IX).

Стадия 2. Фенольную группу соединений формулы (IX) можно подвергать алкилированию с получением соединений формулы (I), где  $\text{R}^1$  представляет собой  $\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $\text{OCHF}_2$ . Реакцию алкилирования могут проводить с реагентами, такими как бромдифторметилтриметилсилан и KOH, или дибромдифторметан и NaH, с последующим  $\text{AgBF}_4$  в DCM.

Соединения формулы (I), где  $\text{R}^1$  представляет собой OMe, могут получать непосредственно посредством реакции соединения формулы (I), где  $\text{R}^1$  представляет собой F, Cl или Br, с помощью MeOH и NaOtBu.

Схема 5. Общий синтез соединений формулы (I)

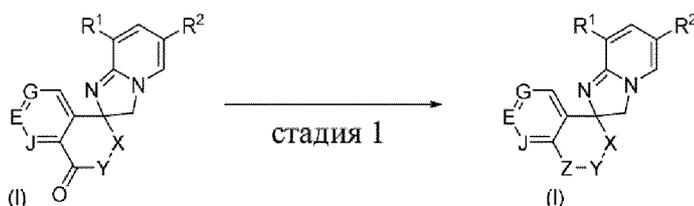


Стадия 1. Соединения формулы (I), где E или J представляют собой  $\text{CR}^J$  или  $\text{CR}^E$ , где  $\text{R}^J$  и  $\text{R}^E$  представляют собой независимо Cl, Br или I, и могут быть превращены с помощью реакций сочетания, катализируемых переходными металлами, в соединения формулы (I), где  $\text{R}^J$  или  $\text{R}^E$  представляют собой Cl, H, CN, Me,  $d_3$ -Me,  $\text{SCF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_2\text{Me}$ , MeO. Реакцией сочетания, катализируемой переходным металлом, может являться образование эфира, с таким как *t*ButylBrettPhos-Pd-G3, NaOtBu и MeOH в 1,4-диоксане, образование тиола, с таким как 2-этилгексил 3-меркаптопропаноат,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , xantphos и *i*Pr<sub>2</sub>NEt в 1,4-диоксане, свободный тиол затем образуется в реакции с NaOEt в EtOH, реакция

дифторметилирования, с таким как 2,2-дифтор-1-фенилэтанон, Pd(dba)<sub>2</sub>, SPhos и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в толуоле, промежуточное соединение деацилируют реагентами, такими как водный раствор КОН в толуоле, тиометилирование, с таким как DMSO, CuI и DABCO, реакция гидрогенизации, с таким как катализатор Pd на угле с водородом в MeOH и THF, реакция цианирования, с таким как гексацианоферрат(II) калия, XPhos, XPhos Pd G3 и KOAc в воде и 1,4-диоксане, реакция трифторметилирования, с таким как трифторметансульфонат дифенил(трифторметил)сульфония и порошок Cu в DMF, реакция борилирования, с таким как бис-(пинаколато)дибор, PdCl<sub>2</sub>(dppf).аддукт CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и KOAc в 1,4-диоксане, сложные эфиры борной кислоты могут быть дополнительно превращены в соответствующие хлорпроизводные посредством обработки такими реагентами, как CuCl<sub>2</sub> в MeOH и воде.

Продукты катализируемой переходным металлом реакции сочетания формулы (I) можно превратить в дополнительные производные формулы (I) с применением таких реакций, как трифторметилирование для превращения тиола в трифторметилтиол с применением диэтил(бромдифторметил)фосфоната и КОН в AcCN.

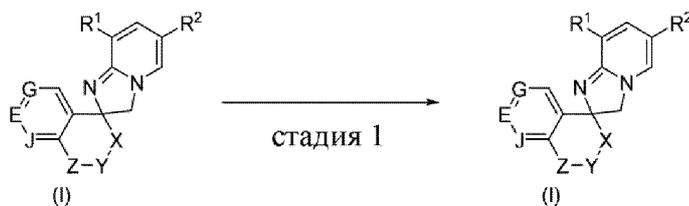
Схема 6. Общий синтез соединений формулы (I)



Стадия 1. Соединения формулы (I), где Z=C=O, могут превращать в соединения формулы (I), где Z=C=O и Y=CHF, с применением реакции фторирования, например путем осуществления реакции промежуточного соединения силиленолового эфира с Selectfluor в AcCN, промежуточное соединение силиленолового эфира может быть получено из соединения формулы (I), где Z=C=O, путем реакции силилирования, такой как с трифторметансульфонатом *трет*-бутилдиметилсилила, и Et<sub>3</sub>N в DCM, последовательность могут повторять для получения соединений формулы (I), где Z=C=O и Y=CF<sub>2</sub>, где Z=CH(OH), с применением реакции восстановления, такой как с NaBH<sub>4</sub> в EtOH, спирт можно дополнительно превращать в соединения формулы (I), где Z=CHF, с применением реакции фторирования, такой как с DAST в DCM.

Соединения формулы (I), где Z=C=O, могут получать путем окисления соединений формулы (I), где Z=CH<sub>2</sub>, путем окисления, например с помощью кислорода, *N*-гидроксифталимида и нитрата железа(III) в AcCN, или из соединений формулы (I), где Z=тиокеталь посредством реакции удаления защитной группы, такой как с *N*-бромсукцинимидом в водном растворе ацетона.

Схема 7. Общий синтез соединений формулы (I)



Стадия 1. Соединения формулы (I), где  $CR^J$  или  $CR^E$  представляют собой Br или I могут превращать путем реакции литирования и добавления полученного литийорганического промежуточного соединения к карбонильному соединению с последующей реакцией фторирования в соединения формулы (I), где  $CR^J$  или  $CR^E$  представляют собой  $CHF_2$ , например, с  $nBuLi$  в THF с последующим добавлением DMF, затем формилированное промежуточное соединение фторируют в реакции фторирования, например, с помощью DAST в DCM.

Настоящее изобретение дополнительно включает любой вариант способов по настоящему изобретению, в которых промежуточный продукт, получаемый на любой их стадии, применяют в качестве исходного материала и проводят остальные стадии, или в которых исходные материалы получают *in situ* в условиях реакции, или в которых компоненты реакционной смеси применяют в форме их солей или оптически чистого материала. Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут превращаться друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области.

В другом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как описанные в данном документе. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, путем инъекции, инфузии, трансдермального или местного введения) и ректальное введение. Местное введение может также относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно изготавливать в твердой форме (включающей без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включающей без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрытыми пленочной оболочкой либо энтеросолюбильной оболочкой в соответствии со способами, известными из уровня техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из:

- a) разбавителей, например, лактозы, декстрозы, сахарозы, маннита, сорбита, целлюлозы и/или глицина;
- b) смазывающих веществ, например диоксида кремния, талька, стеариновой

кислоты, ее магниевой или кальциевой соли и/или полиэтиленгликоля; также в случае таблеток

с) связующих средств, например алюмосиликата магния, крахмальной пасты, желатина, трагаканта, метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидона; при необходимости

d) разрыхлителей, например видов крахмала, агара, альгиновой кислоты или ее натриевой соли или шипучих смесей; и

e) абсорбентов, красителей, ароматизаторов и подсластителей.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Соединения любой из формул (I) и (Ia) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например, ингибирование или модулирование HIF2 $\alpha$ , например, показанные с помощью тестов *in vitro* и *in vivo*, представленных в следующих разделах, и, следовательно, предназначены для терапии или для применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Соединения настоящего изобретения могут применять для лечения или предупреждения рака, где рак выбран из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака (может включать рак толстой кишки), герминогенной опухоли (например, черепно-мозговой и внечерепной герминогенной опухоли, гонадной и внегонадной герминогенной опухоли), мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи (может включать рак губы, рак ротовой полости, рак ротовой полости), гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рака поджелудочной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномы.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы (I) или (Ia), или соединения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или их фармацевтически приемлемой соли в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана из терапии заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством ингибирования или модулирования HIF2 $\alpha$ . В другом варианте осуществления заболевание выбрано из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака (может включать рак толстой кишки), герминогенной опухоли (например, черепно-мозговой и внечерепной герминогенной опухоли, гонадной и внегонадной герминогенной опухоли), мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи (может включать рак губы, рак ротовой полости, рак ротовой полости), гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рака поджелудочной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномы.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении предусмотрено соединение любой из формул (I) или (Ia) или соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В дополнительном варианте осуществления терапия выбрана из терапии заболевания, лечение которого можно осуществлять посредством ингибирования или модулирования NIF2 $\alpha$ . В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, предпочтительно, в частности, из видов рака.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения любой из формул (I) или (Ia) или соединения по любому из предыдущих вариантов осуществления, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата. В дополнительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения или предупреждения заболевания, лечение которого можно осуществлять с помощью ингибирования или модулирования NIF2 $\alpha$ . В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня, предпочтительно, в частности, из видов рака.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть предусмотрена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(активных) ингредиента(ингредиентов) для субъекта весом приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида субъекта, веса тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести. Лечащий врач, клиницист или ветеринар средней квалификации может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или ингибирования прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозы являются очевидными с применением тестов *in vitro* и *in vivo* с использованием преимущественно млекопитающих, например мышей, крыс, собак, обезьян или выделенных органов, тканей и препаратов на их основе. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в форме растворов, например водных растворов, и *in vivo* либо энтерально, парентерально, преимущественно внутривенно, например, в виде суспензии или водного раствора. Доза *in vitro* может находиться в диапазоне значений молярной концентрации от приблизительно  $10^{-3}$  до  $10^{-9}$ . Терапевтически эффективное количество *in vivo* в зависимости от пути введения может находиться в диапазоне приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

"Комбинация" относится к фиксированной комбинации в одной единичной лекарственной форме либо к комбинированному введению, где соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, которое поясняется ниже, также называемое "терапевтическим средством" или "совместно

применяемым средством") могут вводиться независимо в одно и то же время или по отдельности через промежутки времени, особенно в случае, если данные промежутки времени обеспечивают возможность проявления партнерами по комбинации кооперативного, например, синергического, эффекта. Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или предоставлены по отдельности. Один или оба компонента (например, порошки или жидкости) могут быть восстановлены или разбавлены до необходимой дозы перед введением. Термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или им подобные, используемые в данном документе, подразумеваются как охватывающие введение выбранного партнера по комбинации одному субъекту, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и предполагают включение режимов лечения, в которых средства не обязательно вводят одним и тем же путем введения или в одно и то же время. Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, означает продукт, полученный в результате смешивания или комбинирования более чем одного терапевтического средства, который включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин "фиксированная комбинация" означает, что оба терапевтических средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводятся пациенту одновременно в форме единого объекта или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что оба терапевтических средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации, вводятся пациенту в виде отдельных объектов одновременно, параллельно либо последовательно без конкретных временных пределов, при этом такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо в отношении "коктейльной терапии", например, при введении трех или более терапевтических средств.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая комбинация" относится либо к фиксированной комбинации в одной единичной лекарственной форме, либо к нефиксированной комбинации или набору из частей для комбинированного введения, где два или более терапевтических средств можно вводить независимо в одно и то же время или по отдельности через промежутки времени, особенно в случае, если эти промежутки времени обеспечивают возможность проявления партнерами по комбинации кооперативного, например, синергического эффекта.

Термин "комбинированная терапия" относится к введению двух или более терапевтических средств для лечения терапевтического состояния или нарушения, описанных в настоящем изобретении. Такое введение охватывает совместное введение данных терапевтических средств по существу одновременно, как, например, в одной капсуле, имеющей фиксированное соотношение активных ингредиентов. В качестве альтернативы такое введение охватывает совместное введение в нескольких или в отдельных контейнерах (например, таблетках, капсулах, порошках и жидкостях) для каждого активного ингредиента. Порошки и/или жидкости можно ресуспендировать или разбавить до требуемой дозы перед введением. Кроме того, такое введение также

охватывает применение каждого типа терапевтического средства последовательно, при этом примерно в одно и то же время, либо в разные моменты времени. Так или иначе схема лечения будет обеспечивать благоприятные эффекты комбинации лекарственных средств при лечении состояний или нарушений, описанных в данном документе.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами либо перед ними или после них. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно от других средств посредством того же или другого пути введения или же вместе с ними в одной фармацевтической композиции. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен продукт, содержащий соединение формулы (I) или (Ia), или соединение по любому из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение или предупреждение заболевания или состояния, опосредованного ингибированием или модулированием HIF2 $\alpha$ . Продукты, предусмотренные в виде комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение любой из формул (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) вместе в одной фармацевтической композиции, или соединение любой из формул (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая комбинация, содержащая соединение любой из формул (I) или (Ia) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемую соль и другое(другие) терапевтическое(терапевтические) средство(средства). Фармацевтическая комбинация необязательно может содержать фармацевтически приемлемый носитель, описанный выше.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий две или более отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение любой из формул (I) или (Ia) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления набор содержит средства для раздельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В видах комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть изготовлены и/или составлены одним и тем же или различными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в средство комбинированной терапии: (i) до того, как комбинированный продукт попадает к лечащим врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими лечащими врачами (или под наблюдением лечащего врача) незадолго до введения; (iii) в самом пациенте, например, в ходе последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения любой из формул (I) или (Ia) или соединения в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием или модулированием HIF2 $\alpha$ , где лекарственный препарат получают для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусмотрено применение другого терапевтического средства для лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием или модулированием HIF2 $\alpha$ , где лекарственный препарат вводят с соединением любой из формул (I) или (Ia) или его фармацевтически приемлемой солью.

В настоящем изобретении также предусмотрено соединение любой из формул (I) или (Ia) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием или модулированием HIF2 $\alpha$ , где соединение формулы (I) или (Ia) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль получены для введения с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусмотрено другое терапевтическое средство для применения в способе лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием или модулированием HIF2 $\alpha$ , где другое терапевтическое средство получено для введения с соединением формулы (I) или (Ia) или соединением в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемой солью. В настоящем изобретении также предусмотрено соединение формулы (I) или (Ia) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов

осуществления или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием или модулированием HIF2 $\alpha$ , где соединение формулы (I) или (Ia) или соединение в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль вводятся с другим терапевтическим средством. В настоящем изобретении также предусмотрено другое терапевтическое средство для применения в способе лечения или предупреждения заболевания или состояния, опосредованного ингибированием или модулированием HIF2 $\alpha$ , где другое терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I) или (Ia) или соединением в соответствии с любым из предыдущих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемой солью.

Масс-спектры получали на системах LC-MS, SFC-MS или GC-MS, применяя методы ионизации электрораспылением, химической ионизации или ионизации электронным ударом с помощью ряда приборов, имеющих следующую комплектацию: Waters Acquity UPLC с детектором Waters SQ, [M+H]<sup>+</sup> относится к протонированному молекулярному иону химических соединений и [M-H]<sup>-</sup> относится к депротонированному молекулярному иону химических соединений.

Спектры ЯМР получали на спектрометрах Bruker Ultrashield™400 (400 МГц) и Bruker Ultrashield™600 (600 МГц), как с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта, так и без него. Химические сдвиги ( $\delta$ -значения) приведены в ppm, отсчитывая от тетраметилсилана, при этом спектры на схеме расщепления обозначены как синглет (s), дуплет (d), триплет (t), квартет (q), мультиплет, неразделенные или в большей степени перекрывающиеся сигналы (m), широкий сигнал (br). Растворители даны в скобках.

Целит: Celite® (корпорация Celite)=средство для фильтрации на основе диатомовой земли.

Разделитель фаз: Biotage - Разделитель фаз Isolute - (Номер комплектующей детали: 120-1908-F для 70 мл и номер комплектующей детали: 120-1909-J на 150 мл)

### Оборудование

**Микроволновое оборудование:** Все микроволновые реакции проводились в реакторе Biotage Initiator с излучением мощностью магнетрона 0-400 Вт на частоте 2,45 ГГц и обрабатывали с помощью Robot Eight/Robot Sixty, если не указано иное.

**Способы UPLC-MS:** Использовали UPLC Waters Acquity с детектором Waters SQ.

### Общие

Колонка Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1 мм x 50 мм

Температура колонки 60°C

Элюенты А: вода+0,05% муравьиная кислота+3,75 mM ацетат аммония (pH 3,8), В: ацетонитрил+0,04% муравьиная кислота

Скорость потока 1,0 мл/мин.

### Способы

	Исходное	Градиент	Удерживание/Плато
--	----------	----------	-------------------

	значение		
UPLC-MS 1	5% В	от 5% до 98% В за 1,40 мин.	98% В в течение 0,40 мин
UPLC-MS 2	5% В	от 5% до 98% В за 1,40 мин.	98% В в течение 0,40 мин
UPLC-MS 3	1% В	от 1% до 98% В за 1,40 мин.	98% В в течение 0,40 мин
UPLC-MS 4	5% В	5% до 98% В за 9,40 мин	98% В в течение 0,40 мин
UPLC-MS 5	5% В	5% до 98% В за 2,40 мин	98% В в течение 0,40 мин

UPLC-MS 6

Колонка Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1×100 мм

Температура колонки 60°C

Элюенты А: вода+0,05% муравьиная кислота+3,75 мМ ацетат аммония (рН 3,8), В: ацетонитрил+0,04% муравьиная кислота

Градиент от 5% до 98% В за 9,4 мин.

Скорость потока 0,8 мл/мин.

UPLC-MS 7

Колонка Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм

Температура колонки 80 °С

Элюенты А: вода+0,05% муравьиная кислота+3,75 мМ ацетат аммония, В: iPrOH+0,05% муравьиная кислота

Градиент от 5% до 98% В за 1,7 мин.

Скорость потока 0,6 мл/мин.

**Методы хиральной ВЭЖХ/СФХ:**С-HPLC 1

Прибор: Система для HPLC 1200 Agilent.

Введение: 10 мкл

Подвижная фаза: гептан:EtOH:[MeOH+0,05% Et<sub>2</sub>NH] 80:10:10

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralcel OZ-I 20 мкм 4,6×250 мм

Обнаружение УФ: 220, или 260 нм

С-HPLC 7

Прибор: Система для HPLC 1200 Agilent.

Введение: 10 мкл

Подвижная фаза: гептан:TBME:EtOH+0,05% Et<sub>2</sub>NH 80:10:10

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralcel ID 5 мкм 4,6×250 мм

Обнаружение УФ: 230 нм

С-SFC 8

Прибор: аналитическая SFC на основе Water UPC2

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:MeOH с 0,05% Et<sub>2</sub>NH

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Колонка: ChiralPak AD 3 мкм 4,6×150 мм

Температура: 35°C

Обратное давление 100 бар

Обнаружение УФ: 220 нм

#### C-HPLC 9

Прибор: Система для HPLC 1100 Agilent.

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: гептан:DCM:MeOH 80:10:10

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralcel IC 5 мкм 4,6×250 мм

Обнаружение УФ: 270 нм

#### C-SFC 10

Прибор: аналитическая SFC на основе Water UPC<sup>2</sup>

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:[MeOH+0,05% Et<sub>2</sub>NH]

Градиент: 5-40% B

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Колонка: Chiralpak AD, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, 35°C

BPR: 100 бар

Обнаружение УФ: 220 нм

#### C-HPLC 12

Прибор: Система для HPLC 1100 Agilent.

Введение: 10 мкл

Подвижная фаза: гептан:MeOH:EtOH+0,1% Et<sub>2</sub>NH 80:10:10

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralcel AD-H 5 мкм 4,6×250 мм

Обнаружение УФ: 220 нм

#### C-HPLC 15

Прибор: Система для HPLC 1100 Agilent.

Введение: 10 мкл

Подвижная фаза: гептан:iPrOH+0,05% Et<sub>2</sub>NH 60:40

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralpak IC 5 мкм 4,6×250 мм

Обнаружение УФ: 280 нм

#### C-HPLC 16

Прибор: Система для HPLC 1100 Agilent.

Введение: 10 мкл

Подвижная фаза: гептан:MeOH:EtOH+0,1% Et<sub>2</sub>NH 80:10:10

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralcel AD-H 5 мкм 4,6×250 мм

Обнаружение УФ: 230 нм

C-HPLC 17

Прибор: Система Shimadzu prominence HPLC

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: гептан:MeOH:EtOH: Et<sub>2</sub>NH 90:5:5:0,1

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralpak OZ-H 5 мкм 4,6×250 мм

Обнаружение УФ: 225 нм

C-SFC 19

Прибор: аналитическая SFC (SFC-A) Thar

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>: [MeOH+0,05% Et<sub>2</sub>NH]

Градиент: 5-40% В

Скорость потока: 2,4 мл/мин.

Колонка: Chiralpak AD, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм, 35°C

ВРР: 100 бар

Обнаружение УФ: 220 нм

C-SFC 20

Прибор: Система Water ACQUITY UPLC

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>: iPrOH с 0,1% Et<sub>2</sub>NH

Скорость потока: 2,5 мл/мин

Колонка: Chiralpak IG 5 мкм 4,6×100 мм

Температура: 35°C

Обратное давление 100 бар

Обнаружение УФ: DAD 190-400 нм

HPLC 22

Подвижная фаза: изократический с применением растворителей А: вода 0,05% TFA, В: ацетонитрил 0,05% TFA; градиент: 0 мин 56% В; 13 мин 56% В; 13,5 мин 100% В; 21,5 мин 100% В; 22 мин 56% В; 254 нм

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Macherey+Nagel Nucleodur Sphinx RP 5 мкм, 4,6×250 мм

Температура: 30 °C

C-HPLC 28

Оборудование: Система Shimadzu SCL-10A prominence HPLC

Введение: 10 мкл

Подвижная фаза: гептан:EtOH 80:20+0,1% Et<sub>2</sub>NH, к. т.

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralpak ID 5 мкм 4,6×250 мм

Обнаружение УФ: 250 нм

C-HPLC 29

Оборудование: Система Shimadzu Prominence HPLC

Введение: 10 мкл

Подвижная фаза: н-гептан:iPrOH+0,1% Et<sub>2</sub>NH 90:10

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralcel AD-H 5 мкм 4,6×250 мм, к. т.

Обнаружение УФ: 230 нм

#### C-SFC 30

Оборудование: аналитическая SFC (SFC-H) на основе Waters UPC<sup>2</sup>

Колонка: Chiralpak AD, 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм

Подвижная фаза: А для CO<sub>2</sub> и В для этанола+0,05% Et<sub>2</sub>NH

Градиент: В 5-40%

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Температура колонки: 35°C

Длина волны: 220 нм

#### C-HPLC 31

Оборудование: Система Shimadzu Prominence HPLC

Введение: 10 мкл

Подвижная фаза: гептан:iPrOH+0,1% Et<sub>2</sub>NH 80:20

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralcel OD-H 5 мкм 4,6×250 мм, к. т.

Обнаружение УФ: 250 нм

#### C-HPLC 33

Оборудование: Система Gilson PLC2020 HPLC

Подвижная фаза: гептан:EtOH+0,1% Et<sub>2</sub>NH 80:20

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralpak ID 5 мкм 250×20 мм, 25°C

Обнаружение УФ: 220 нм

#### C-HPLC 37

Прибор: Ultimate 3000

Введение: 0,5 мкл

Подвижная фаза: гептан:EtOH+0,1% Et<sub>2</sub>NH 70:30

Скорость потока: 0,42 мл/мин.

Колонка: Chiralpak OJ-3 3 мкм 3,0×100 мм, 30 °C

Обнаружение УФ: 265 нм

#### C-SFC 42

Оборудование: аналитическая SFC (SFC-H) на основе Waters UPC<sup>2</sup>

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>: [EtOH+0,05% Et<sub>2</sub>NH]

Градиент: 5-40% В

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Колонка: Chiralpak IC 3 мкм 150×4,6 мм, 35 °C

Обнаружение УФ: 220 нм

#### C-SFC 43

Оборудование: аналитическая SFC (SFC-H) на основе Waters UPC<sup>2</sup>

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>: [MeOH+0,05% Et<sub>2</sub>NH]

Градиент: 5-40% В

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

Колонка: Chiralpak IC 3 мкм 150×4,6 мм, 35 °С

ВРР: 100 бар

Обнаружение УФ: 220 нм

#### C-HPLC 44

Оборудование: Система для HPLC 1200 Agilent.

Введение: 10 мкл

Подвижная фаза: гептан:EtOH: [MeOH+0,1% Et<sub>2</sub>NH] 80:10:10

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralpak AD 20 мкм 4,6×250 мм, к. т.

Обнаружение УФ: 225 нм

#### C-HPLC 45

Оборудование: Agilent 1200 DAD

Подвижная фаза: гептан:MeOH+0,1% Et<sub>2</sub>NH]

Элюент: изократический 80:20

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Chiralpak AD-H

Обнаружение УФ: 220 нм

#### C-HPLC 47

Оборудование: Система Agilent 1200 DAD Magellan

Введение: 5 мкл

Подвижная фаза: гептан:EtOH:MeOH+0,1% Et<sub>2</sub>NH 90:5:5

Скорость потока: 1 мл/мин.

Колонка: Chiralcel OD-H 5 мкм 4,6×250 мм, к. т.

Обнаружение УФ: 225 нм

#### C-HPLC 49

Подвижная фаза: гептан:EtOH:MeOH

Элюент: изократический 70:15:15

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Колонка: Chiralpak IC

Обнаружение УФ: 225 нм

#### C-SFC 50

Подвижная фаза: CO<sub>2</sub>:EtOH (1% iPrNH<sub>2</sub>)

Градиент: изократический 70:30

Скорость потока: 4 мл/мин.

Колонка: Chiralcel ID 4,6 мкм 250×4,6 мм, 40°С

Обнаружение УФ: 220 нм

**Препаративные методы:**Хроматография с нормальной фазой:

Хроматографию с нормальной фазой проводили на силикагеле с использованием предварительно заполненных колонок, как подробно описано ниже, или с использованием стеклянных колонок в соответствии со стандартной методологией флэш-хроматографии, если не указано иное.

Система 1 Teledyne ISCO, CombiFlash Rf

Система 2 Biotage Isolera

Колонка Предварительно упакованные картриджи RediSep Rf или картриджи SNAP

Адсорбция образца на Isolute или на силикагеле, или применяли в виде растворов

Сверхкритическая флюидная хроматография SFC 1:

Очистку проводили в системе Waters Preparative SFC-100-MS с матричным фотодиодным детектором Waters 2998 и одноквадрупольным детектором Waters MS.

Модификатор Метанол

Давление 120 бар

Температура колонки 40°C

Скорость потока 100 г/мин

**HPLC с обращенной фазой:**RP-HPLC 1

Система Gilson PLC 2020

Колонка Dr. Maisch Reprosil 100 C18 5 мкм; 250×30 мм

Температура колонки к. т.

Элюенты А: вода+0,1% TFA, В: ацетонитрил

RP-HPLC 2

Система Waters

Колонка Waters Sunfire C18, OBD 5 мкм; 100×30 мм

Температура колонки к. т.

Элюенты А: вода+0,1% TFA, В: ацетонитрил

Скорость потока 40 мл/мин

Стандартный градиент 5 до 100% В за 20 мин с плато при 100% в течение 1 мин

RP-HPLC 3

Система Waters

Колонка Waters X-Bridge C18, OBD 5 мкм; 100×30 мм

Температура колонки к. т.

Элюенты А: вода+7,3 мМ NH<sub>4</sub>OH, В: ацетонитрил+7,3 мМ NH<sub>4</sub>OH

Скорость потока 40 мл/мин

Стандартный градиент 5 до 100% В за 20 мин с плато при 100% в течение 1 мин

RP-HPLC 6

Система Macherey+Nagel Nucleodur Sphinx RP (5 мкм, 10×250 мм)

Температура колонки 20°C

Элюенты изократический с применением растворителя А: вода 0,1% TFA; В: ацетонитрил 0,1% TFA; 0 мин 57% В; 13 мин 57% В; 13,5 мин 100% В; 21 мин 100% В; 21,5 мин 57% В

Скорость потока 4,7 мл/мин

Обнаружение УФ 254 нм и 240 нм

**Твердые образцы:** твердые вещества анализировали с применением следующих приборов и способы.

#### Способ TGA

Прибор	ТА Discovery/Q5000
Диапазон значений температуры	Уравновешивание при 30°C; Уклон 10°C/мин до 300°C
Скорость сканирования	10°C/мин
Поток азота	20 мл/мин.
Масса образца	~2 мг

#### Способ DSC

Прибор	ТА Q2000
Диапазон значений температуры	Уравновешивание при 30°C; Уклон 10°C/мин до 300°C
Скорость сканирования	10°C/мин
Поток азота	50 мл/мин.
Масса образца	~2 мг

#### Способ XRPD (CPP)

Прибор	Bruker D8 Advance
Детектор	VANTEC -500 (режим 1D)
Излучение	CuK $\alpha$ (0,15406 нм)
Мощность рентгеновского источника	40 кВ, 40 мА
Размер шага, разрешение	0,02 градуса
Диапазон сканирования	от 3° до 45° (значение 2-тета)
Время сканирования	4,50 мин.
Исходная щель:	первичная щель: 0,6 мм, вторичная щель: 5 мм, угловая щель Соллера: 2,5°

<b>DVS</b>		
Прибор	Внутренний/Преимущество/SPS100n	
Масса образца	2-5 мг	
Температура 25°C		
Способ	2 цикла, $dm/dt=0,005$ , от 50% RH до 90% RH, от 90% RH до 0% RH, от 0% RH до 90% RH, от 90% RH до 50% RH.	
<b>ЯМР</b>		
Прибор	Bruker AVANCE III 400 МГц	
Зонд	5 мм, PABBO BB-1H/D Z-GRD Z108618/0226	
Температура	295,7 К	
Время релаксации	1 секунда	
Прибор	Прибор 600 МГц Bruker Ultrashield	
<b>Способ UPLC</b>		
Прибор	Waters Acquity UPLC	
Химическая колонка	ACQUITY UPLC BEH C18	
Производитель колонки	Waters	
Размер частиц (мкм)	1,7	
Размеры (мм)	2,1×100	
Температура колонки (°C)	30	
Скорость потока (мл/минута)	0,50	
Объем вводимой пробы (мкл)	1	
Образец растворителя	Ацетонитрил/вода (80:20)	
Концентрация образца (мкг/мл)	300	
Длина волны (нм)	248	
Подвижная фаза А	0,05% TFA в 95% воды/5% ацетонитрила	
Подвижная фаза В	0,05% TFA в 95% ацетонитрила/5% воды	
Время прогона (минуты)	12	
Градиент	% В	Минуты
	5	Исходное значение
	95	9,0

	95	10,0
	5	10,1
	5	12,0

### Аббревиатуры

Аббревиатура	Описание
AcCN	ацетонитрил
водн.	водный
Ar	аргон
BPR	обратное давление
соляной раствор	насыщенный водный хлорид натрия
cataCXium A Pd G3	метансульфонат [(ди(1-адамантил)-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II)
( <i>S,R,R</i> )-Chenphos	1-дициклогексилфосфино-1'-{( <i>R</i> )-{( <i>R<sub>p</sub></i> )-2-[( <i>S</i> )-1-(диметиламино)этил]ферроценил}фенилфосфино}ферроцен
конц.	концентрированный
C-Phos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-бис-( <i>N,N</i> -диметиламино)бифенил
DAST	трифторид (диэтиламино)серы
dba	дибензилиденацетон
DCM	дихлорметан
DEA	диэтаноламин
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин, <i>N</i> -этил- <i>N</i> -изопропилпропан-2-амин
DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO-d <sub>6</sub>	гексадейтеродиметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен
DSC	дифференциальная сканирующая калориметрия
ee	энантиомерный избыток
ESI-MS	масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением
ч	час
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
IPA	2-пропанол
IPAC	изопропилацетат

л/мл	литр/миллилитр
LDA	диизопропиламид лития
LC-MS	жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
LHMDS	гексаметилдисилазид лития
M	моль
мин	минут
mp	точка плавления
MTBE	трет-бутилметилэфир
MW, mw	микроволновое излучение
масса/заряд	соотношение массы и заряда
NaOtBu	<i>трет</i> -бутилат натрия
NBS	N-бромсукцинимид
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
n-Buli	n-бутиллитий
NEt <sub>3</sub> , Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
NMP	N-метилпирролидинон
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
орг.	органический
Rh <sub>2</sub> (esp) <sub>2</sub>	бис[родий( $\alpha, \alpha', \alpha', \alpha'$ -тетраметил-1,3-бензолдипропионовая кислота)]
Rh(NBD) <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	бис(норборнадиен)родия(I) тетрафторборат
RM или gm	реакционная смесь
RP	обращенная фаза
RPM	обороты в минуту
к. т.	комнатная температура
насыщ.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBME	2-метокси-2-метилпропан
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TPGS-750-M	раствор сукцината DL- $\alpha$ -токоферола метоксиполиэтиленгликоля 2 вес. % в H <sub>2</sub> O
Rt	время удерживания (если не указано, в минутах)
UPLC	сверхэффективная жидкостная хроматография

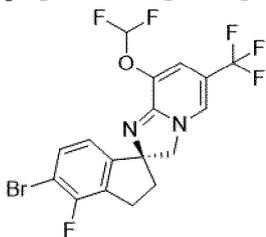
XRPD	рентгеновская порошковая дифракция
------	------------------------------------

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его. Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляются при пониженном давлении, как правило, от приблизительно 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Используемые сокращения представляют собой стандартные сокращения, используемые в уровне техники.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством осуществления способов органического синтеза, известных рядовому специалисту в данной области техники. Также соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством способов органического синтеза, известных специалисту обычной квалификации в данной области техники, как показано в следующих примерах.

#### **Получение конечных соединений**

Пример 1. (*S*)-5'-Бром-8-(дифторметокси)-4'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]



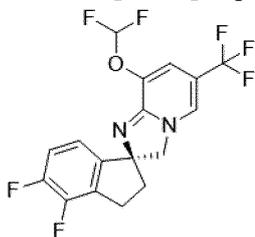
Растворяли (*S*)-5'-бром-8-(дифторметокси)-4'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден] (промежуточное соединение G, 12,5 г, 21,5 ммоль) в толуоле (100 мл) в колбе, которую продували аргоном. Добавляли по каплям  $\text{SOCl}_2$  (9,89 мл, 135 ммоль) в толуоле (10 мл) и RM нагревали до 80°C в течение 2 ч. RM разделяли между ТВМЕ (100 мл), EtOAc (100 мл), MeOH (100 мл) и насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали. Неочищенный продукт адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (2× колонка с 120 г  $\text{SiO}_2$ ; элюент гексан:[DCM:MeOH 5:1] от 100:0 до 50:50), с последующей хроматографией с обращенной фазой (RP-HPLC 1). Фракции, содержащие продукт, объединяли, и AcCN удаляли путем выпаривания. Оставшийся преимущественно водн. раствор обрабатывали с помощью твердого  $\text{NaHCO}_3$  до тех пор, пока раствор не становился основным, и затем экстрагировали 3× с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,57-7,12 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 6,98 (s,

1H), 4,27 (q, 2H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,91 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 453/455; UPLC-MS 1.

Пример 2. (*S*)-8-(Дифторметокси)-4',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]

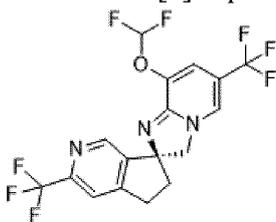


Нагревали смесь (*S*)-(1-амино-4,5-дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанола (промежуточного соединения К, 504 мг, 2,53 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 1,38 г, 5,56 ммоль), CuI (337 мг, 1,77 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,01 г, 5,06 ммоль) и DMF (1,8 мл) в микроволновой печи при 160°C в течение 1 ч. RM охлаждали и добавляли дополнительное количество CuI (337 мг, 1,77 ммоль), после чего нагревали дополнительно в течение 1 ч. при 160°C. Добавляли толуол (1,8 мл) и SOCl<sub>2</sub> (922 мкл, 12,64 ммоль) в охлажденную RM, которую затем нагревали в течение 40 мин. при 80°C. Затем охлажденную RM разбавляли с помощью EtOAc, органическую фазу промывали с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором и органический слой выпаривали и выдерживали в глубоком вакууме в течение 1 ч. Затем остаток поглощали с помощью DCM и органическую фазу промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором (картридж для разделения фаз) и затем выпаривали. В результате очистки неочищенного продукта с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка SNAP с 25 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 75:25) с последующей хроматографией с обращенной фазой (HPLC 3 с RP, градиент: от 30% до 70% В в течение 20 мин.) и кристаллизации из MeOH получали указанное в заголовке соединение в виде желтого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,00-7,08 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,67-7,24 (m, 2H), 4,22-4,45 (m, 2H), 3,08-3,19 (m, 1H), 2,88-3,05 (m, 1H), 2,23-2,51 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,71 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 393,0; UPLC-MS 1.

Пример 3. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-3,6'-бис-(трифторметил)-5,6-дигидро-3*H*-спиро[циклопента[с]пиридин-7,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



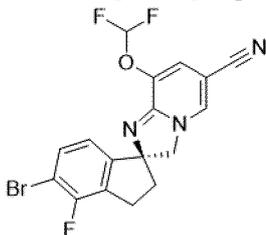
В колбу объемом 50 мл загружали (*S*)-3,6'-бис-(трифторметил)-5,6-дигидро-3*H*-спиро[циклопента[с]пиридин-7,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-8'-ол (промежуточное соединение М, 50 мг, 133 мкмоль), водн. раствор КОН (4,1 М, 114 мкл, 466 мкмоль) и DCM (6 мл). RM охлаждали до 0°C с применением ледяной бани и добавляли по каплям

(бромдифторметил)триметилсилан (27 мкл, 173 мкмоль). РМ перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали солевым раствором, высушивали над разделителем фаз и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (RP HPLC 3). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,69 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,52-7,15 (t, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,44-4,35 (q, 2H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,31-2,28 (t, 2H).

LC-MS: Rt=2,95 мин.; MS (масса/заряд)=[M+H]<sup>+</sup> 426,2; UPLC-MS 4.

Пример 4. (*S*)-5'-Бром-8-(дифторметокси)-4'-фтор-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-6-карбонитрил

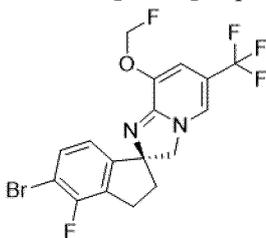


В раствор (*S*)-(1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанола (промежуточного соединения J, 50,0 мг, 0,19 ммоль) в DMF (1,80 мл) добавляли 6-хлор-5-(дифторметокси)никотинитрил (промежуточное соединение В, 89,0 мг, 0,30 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (81,0 мг, 0,38 ммоль) и CuBr (8,19 мг, 0,06 ммоль) и РМ перемешивали в течение 2,5 ч. при 120°C в микроволновой печи. РМ разделяли между ТВМЕ и Н<sub>2</sub>О и слои разделяли. Водный слой промывали с помощью ТВМЕ, затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и очищали с помощью SFC (SFC 1). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,21 (d, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 4,36-4,25 (m, 2H), 3,07-2,92 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,76 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 409,9/411,9; UPLC-MS 1.

Пример 5. (*S*)-5'-Бром-4'-фтор-8-(фторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]



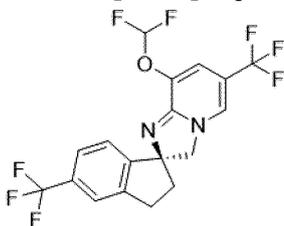
Перемешивали раствор (*S*)-5-бром-4-фтор-3'-(3-(фторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-оксазолидин]-2'-она (промежуточного соединения N, 40 мг, 62 мкмоль) в 4 М водн. NaOH (0,154 мл, 618 мкмоль)

и EtOH (2 мл) в течение 20 мин. при 80°C. Охлажденную RM разбавляли с помощью EtOAc, и органический слой промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, слои разделяли с применением разделителя фаз и концентрировали. Остаток повторно растворяли в толуоле (2 мл), и добавляли SOCl<sub>2</sub> (6,76 мкл, 0,093 ммоль), и RM нагревали в течение 20 мин. при 80°C. После охлаждения RM гасили с помощью MeOH, концентрировали, разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, органический слой высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC 3) и фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,78 (s, br, 1H), 5,89 (d, 2H), 4,34-4,35 (m, 2H), 3,09-2,91 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,25 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 435,1/437,1; UPLC-MS 4.

Пример 6. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5',6-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]

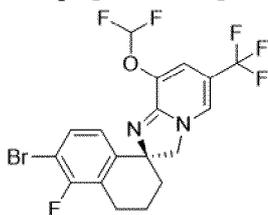


В раствор (*S*)-5',6-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-8-ола (промежуточного соединения Q, 138 мг, 369 мкмоль) в DCM (1 мл), охлажденного с помощью ледяной бани, добавляли KOH (20% в воде, 352 мкл, 1,25 ммоль) и (бромдифторметил)триметилсилан (82 мг, 396 мкмоль). RM перемешивали при 0°C в течение 30 мин., разбавляли с помощью DCM, органическую фазу промывали с помощью H<sub>2</sub>O и затем соевым раствором, разделяли путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC 3) с последующей лиофилизацией фракций, содержащих продукт, разбавлением с помощью MeOH и выпариванием получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,82 (s, 1 H), 7,49-7,66 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95 (br t, 1 H), 4,22-4,51 (m, 2H), 3,08-3,22 (m, 1H), 2,93-3,07 (m, 1H), 2,24-2,52 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,66 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 424,2; UPLC-MS 4.

Пример 7. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



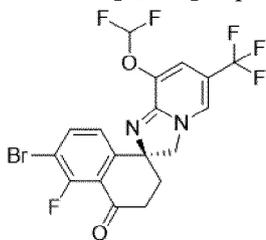
Нагревали смесь (*S*)-(1-амино-6-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-

ил)метанола (промежуточного соединения R, 1,0 г, 3,61 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения A, 1,81 г, 7,22 ммоль), CuBr (264 мг, 1,81 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,53 г, 7,22 ммоль) и DMF (12 мл) в микроволновой печи при 140°C в течение 7 ч. в атмосфере аргона. Охлажденную RM разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением коричневого твердого вещества, которое растворяли в толуоле (10,5 мл) и добавляли SOCl<sub>2</sub> (0,17 мл, 2,33 ммоль). RM нагревали до 70°C в течение 45 мин. RM гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,85 (dd, 2H), 1,72 (s, 1H).

LC-MS: Rt=0,87 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 467,1/469,1; UPLC-MS 1.

Пример 8. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он

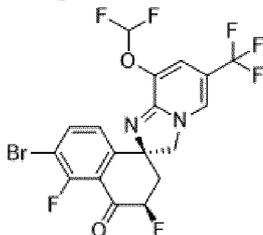


Добавляли воду (6 мл) в раствор (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*,4'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-она (промежуточного соединения S, 2,66 г, 4,58 ммоль) в ацетоне (60 мл) и RM охлаждали до 0°C. Добавляли NBS (6,52 г, 36,7 ммоль) и RM перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем гасили насыщенным водн. раствором тиосульфата натрия, затем повышали ее основность с помощью насыщенного водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>, элюент DCM:MeOH от 100:0 до 95:5). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,03-7,88 (m, 2H), 7,54-7,23 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 2,77 (dtq, 2H), 2,24 (dtd, 2H).

LC-MS: Rt=0,76 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 480,9/482,9; UPLC-MS 1.

Пример 9. (1*S*,3'*R*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он



Растворяли (*S*)-6'-бром-4'-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин] (промежуточное соединение U, 137 мг, 228 мкмоль) в AcCN (2 мл) в атмосфере аргона. RM охлаждали до 0°C и добавляли Selectfluor® (89 мг, 251 мкмоль). RM перемешивали при 0°C в течение 30 мин., затем при к. т. в течение 1,3 ч. RM гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и подвергали SFC (SFC 1). Фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением (1*S*,3'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она в качестве первого пика элюирования, Rt 5,86 мин. (SFC 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,03-7,97 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,61 (ddd, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H).

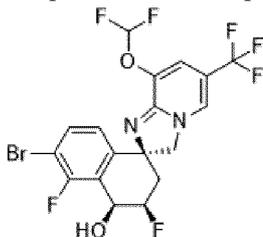
LC-MS: Rt=0,98 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 499,0/500,9; UPLC-MS 1.

Получали (1*S*,3'*R*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он в качестве второго пика элюирования, Rt 8,32 мин. (SFC 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,07 (d, 1H), 7,99-7,95 (m 1H), 7,32 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,86-5,63 (m, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 2,72-2,54 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,89 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 499,0/500,9; UPLC-MS 1.

Пример 10. (1*S*,3'*R*,4'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ол



Растворяли (1*S*,3'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он (пример 9, 60 мг, 118

мкмоль) в EtOH (2 мл). RM охлаждали до 0°C и добавляли тетрагидроборат натрия (5,11 мг, 0,13 ммоль). RM перемешивали при 0°C в течение 30 мин. RM гасили с помощью 2 М водн. HCl и перемешивали при к. т. в течение 5 мин., повышали основность с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток очищали с помощью SFC (SFC 1) и фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением (1*S*,3'*R*,4'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ола в качестве первого пика элюирования, Rt 6,06 мин. (SFC 3).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,07 (d, 1H), 4,96 (dt, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 2,39 (d, 1H), 2,15 (q, 1H).

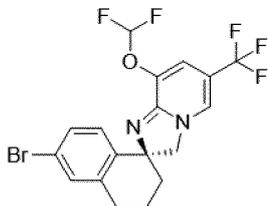
LC-MS: Rt=0,74 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 501,1/503,1; UPLC-MS 1.

Получали (1*S*,3'*R*,4'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ол в качестве второго пика элюирования, Rt 7,79 мин. (SFC 3).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,14-6,95 (m, 2H), 5,79 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,88 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 2,09 (t, 1H).

LC-MS: Rt=0,74 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 501,0/503,0; UPLC-MS 1.

Пример 11. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]

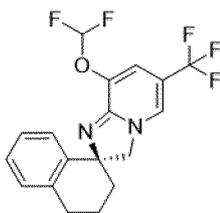


Растворяли (*S*)-6'-бром-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-8-ол (промежуточное соединение W, 305 мг, 764 мкмоль) в DCM (7 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли водн. KOH (20%, 0,4 мл, 1,64 ммоль) в RM с последующим добавлением (бромдифторметил)триметилсилана (127 мкл, 802 мкмоль). RM перемешивали при 0°C в течение 10 мин., затем разбавляли с помощью DCM и промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,05-7,80 (br, m, 1H), 7,34-6,90 (br, m, 4H), 7,32 (t, 1H), 4,30-3,96 (br, m, 2H), 2,79-2,72 (m, 2H), 1,98-1,62 (br, m, 4H).

LC-MS: Rt=0,85 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 449,1/451,1; UPLC-MS 1.

Пример 12. (*S*)-8-(Дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]

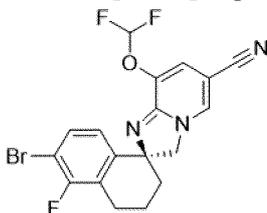


Растворяли (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин] (пример 11, 43 мг, 85 мкмоль) в растворе MeOH:THF (с соотношением 1:1) и добавляли 5% Pd/C (20 мг). RM перемешивали при положительном давлении водорода (0,1 бар) при к. т. в течение 10,5 ч. После продувания с помощью N<sub>2</sub> RM фильтровали через слой целита, промывали с помощью MeOH и фильтрат выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 24 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пленки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,59-7,98 (m, 6H), 4,30-3,98 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,73 (dt, 1H).

LC-MS: Rt=0,76 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 371,2; UPLC-MS 1.

Пример 13. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил

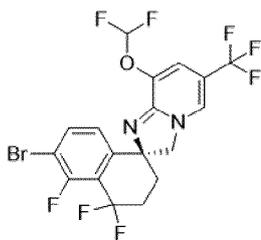


Во флакон для микроволновой обработки загружали (*S*)-(1-амино-6-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол (промежуточное соединение R, 1,5 г, 5,42 ммоль), 6-хлор-5-(дифторметокси)никотинитрил (промежуточное соединение B, 2,22 г, 10,8 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,3 г, 10,8 ммоль), CuBr (0,389 г, 2,65 ммоль) и DMF (15 мл) в атмосфере аргона. RM нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 145 мин., разбавляли насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (s, 1H), 7,57-6,97 (m, 4H), 4,35-3,92 (m, 2H), 2,72 (dt, 2H), 1,84 (dt, 4H).

LC-MS: Rt=0,82 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 424,2/426,2; UPLC-MS 1.

Пример 14. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]

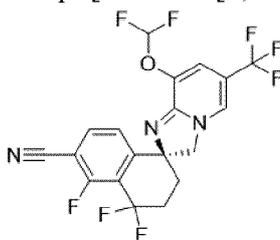


Суспендировали NIS (194 мг, 861 мкмоль) в DCM (3 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . В RM добавляли по каплям гидрофторид пиридина (107 мкл, 861 мкмоль; 70%) с последующим добавлением раствора (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолана] (промежуточного соединения S, 120 мг, 215 мкмоль) в DCM (5 мл). RM перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 4,5 ч., затем разбавляли с помощью EtOAc и гасили насыщенным водн. тиосульфатом натрия, и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г  $\text{SiO}_2$ ; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали, и дополнительно очищали с помощью SFC (SFC 1), и фракции, содержащие продукт, выпаривали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,49-7,21 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,03 (t, 1H).

LC-MS:  $R_t=0,94$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  503,0/505,0; UPLC-MS 1.

Пример 15. (*S*)-8-(Дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил



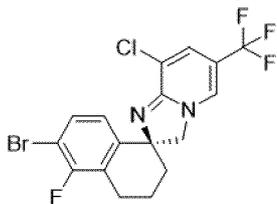
Во флакон для микроволновой обработки загружали (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин] (пример 14, 160 мг, 312 мкмоль), XPhos Pd G3 (26,4 мг, 31 мкмоль), XPhos (30,3 мг, 62 мкмоль), гексацианоферрат(II) калия (65,8 мг, 156 мкмоль), ацетат калия (6,12 мг, 62 мкмоль) и 1,4-диоксан (1,5 мл), и воду (1,5 мл) в атмосфере аргона. RM нагревали в микроволновой печи при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч., затем разбавляли насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток разбавляли с помощью THF и добавляли SiliaMetS<sup>®</sup>Thiol (0,212 ммоль, 150 мг, размер частиц: 40-63 мкм, нагрузка 1,41 ммоль/г, Silicycle) и RM перемешивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. RM фильтровали, промывали с помощью THF и фильтрат выпаривали. Остаток

абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток растирали с гексаном, фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,08 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,56-7,13 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,60 (s, 2H), 2,13 (d, 1H), 2,05 (d, 1H).

LC-MS: Rt=0,87 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 450,1; UPLC-MS 1.

Пример 16. (*S*)-6'-Бром-8-хлор-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]

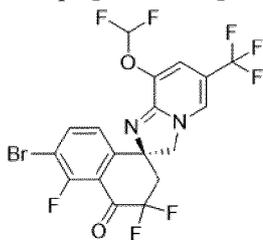


Растворяли (*S*)-(6-Бром-1-((3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол (промежуточное соединение P1, 215 мг, 427 мкмоль) в толуоле (2 мл) в атмосфере аргона и добавляли SOCl<sub>2</sub> (0,05 мл, 685 мкмоль). RM нагревали до 80°C в течение 1 ч., охлаждали, затем гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток растворяли в Et<sub>2</sub>O с помощью нескольких капель EtOAc, затем добавляли гептан. Полученный раствор хранили в холодильнике при 4°C в течение 18 ч. Осажденные примеси удаляли путем фильтрации. Исходный раствор выпаривали и остающееся твердое вещество высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,00 (s, 1H), 7,57-7,39 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 4,20 (dd, 2H), 2,86-2,63 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,77-1,63 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,82 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 435,1/437,1; UPLC-MS 1.

Пример 17. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он



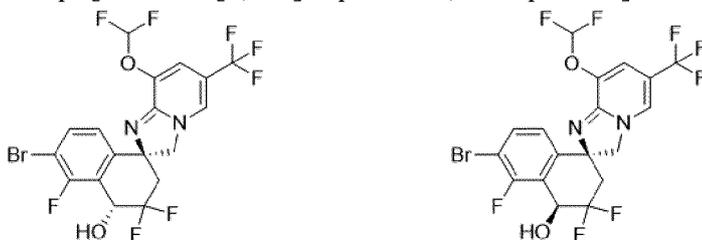
Растворяли (*S*)-6'-бром-4'-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин] (промежуточное соединение X, 177 мг, 274 мкмоль) в AcCN (5 мл) в атмосфере аргона. RM

охлаждали до 0°C и добавляли Selectfluor® (126 мг, 356 мкмоль). РМ перемешивали при к. т. в течение 5 ч., затем гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 24 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали, и высушивали с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,11 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,49-7,21 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,10-2,95 (m, 2H).

LC-MS: Rt=1,08 мин., широкий пик; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 516,9/518,9; UPLC-MS 1.

Примеры 18 и 19. (1*S*,4*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ол и (1*S*,4'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ол



Растворяли (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он (пример 17, 116 мг, 213 мкмоль) в EtOH (5 мл) в атмосфере аргона. РМ охлаждали до 0°C, и добавляли борогидрид натрия (9,2 мг, 234 мкмоль). РМ перемешивали при 0°C в течение 1 ч., затем гасили с помощью 4 капель 2 М водн. HCl, и РМ перемешивали при к. т. в течение 5 мин. РМ разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью SFC (SFC 1) и фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением (1*S*,4'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ола в качестве первого пика элюирования, Rt 7,54 мин. (SFC 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (q, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 2,69-2,53 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,86 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 518,9/520,9; UPLC-MS 1.

Получали (1*S*,4'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ол в качестве второго пика элюирования, Rt 8,80 мин. (SFC 1).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,01 (q, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,53-

2,43 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,77 минуты; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  519,0/521,0; UPLC-MS 1.

Примеры 20 и 21. (1*S*,3'*R*)-8-(Дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он и (1'*S*,3'*R*)-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он



Добавляли Selectfluor<sup>®</sup> (1,64 г, 4,62 ммоль) в (*S*)-4'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин] (промежуточное соединение АВ, 2,05 г, 3,85 ммоль) в AcCN (40 мл) в атмосфере аргона, и охлаждали до 0°C. RM перемешивали при 0°C в течение 3,5 ч., затем гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанных в заголовке соединений. Диастереоизомеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: система Gilson Trilution I; колонка: Lux Cellulose-5, 5 мкМ, 250 × 30 мм, 25°C; элюент: н-гептан (насыщен с помощью MeOH)/iPrOH 8:2; обнаружение: УФ 230 нм; скорость потока 20 мл/мин.; объем введения 1,0 мл) с получением (1'*S*,3'*R*)-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она в качестве второго пика элюирования, Rt 8,8 мин. (С-HPLC-18).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,57-7,22 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,03 (d, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 1H).

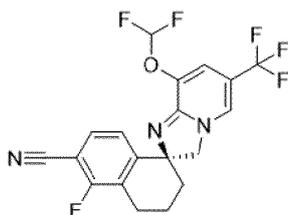
LC-MS: Rt=0,68 минуты; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  421,0; UPLC-MS 1.

Получали (1'*S*,3'*S*)-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он в качестве первого пика элюирования, Rt 4,9 мин. (С-HPLC-18).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 1H), 7,70 (td, 1H), 7,58-7,17 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 2H не установлен из-за пиков растворителя.

LC-MS: Rt=0,77 минуты; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  421,0; UPLC-MS 1.

Пример 22. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил

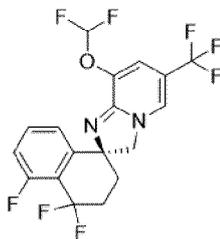


Во флакон для микроволновой обработки загружали (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин] (пример 7, 245 мг, 524 мкмоль), XPhos Pd G3 (44,4 мг, 52 мкмоль), XPhos (51 мг, 105 мкмоль), гексацианоферрат(II) калия (111 мг, 262 мкмоль), ацетат калия (6,4 мг, 66 мкмоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (1 мл) в атмосфере аргона. RM нагревали в микроволновой печи при 100°C в течение 1,5 ч. RM разбавляли насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток растворяли в MeOH (4 мл) и фильтровали через картридж Stratosphere SPE PL-Thiol (500 мг/6 мл; Agilent Technologies) и фильтрат выпаривали. Остаток повторно очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC 2). Фракции, содержащие продукт, объединяли и разделяли между DCM и насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, с добавкой TFA ) δ 8,76 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,77 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 414,2; UPLC-MS 1.

Пример 23. (*S*)-8-(Дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



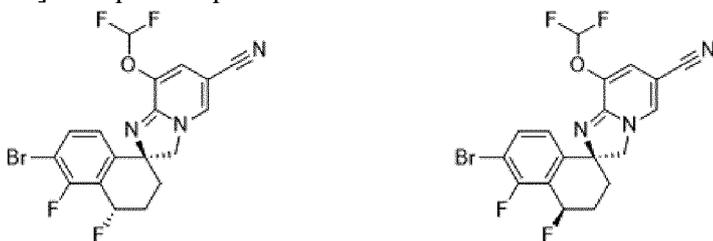
Суспендировали NIS (261 мг, 1,16 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до -78°C. В RM добавляли по каплям гидрофторид пиридина (0,144 мл, 1,16 ммоль) с последующим добавлением раствора (*S*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3'*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолана] (промежуточного соединения Y, 140 мг, 0,29 ммоль) в DCM (10 мл). RM перемешивали при -78°C в течение 4 ч. RM разбавляли с помощью EtOAc и насыщенным водн. раствором тиосульфата натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные

органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г  $\text{SiO}_2$ ; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 80:20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали, и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,62-7,13 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,64-2,27 (m, 2H), 2,10 1,95 (m, 2H).

LC-MS:  $R_t=0,78$  минуты; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  425,0; UPLC-MS 1.

**Примеры 24.** (2*S*,4'*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-4',5'-дифтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил и (2*S*,4'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-4',5'-дифтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил



Добавляли DAST (6,5 мкл, 48 мкмоль) к (1'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрилу (промежуточному соединению AC и AD, 11 мг, 24 мкмоль) в DCM (0,5 мл), охлажденном до  $-78^\circ\text{C}$ , в атмосфере аргона. RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., затем добавляли дополнительное количество DAST (6,5 мкл, 48 мкмоль) и RM перемешивали дополнительно в течение 45 мин. при к. т. RM гасили насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью SFC (SFC 1) и фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением первого элюированного диастереомера с наиболее высокой аффинностью к домену PAS-B H1F2, данные которого включены в таблицу значений активности.

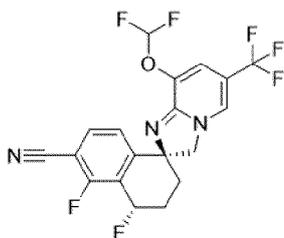
LC-MS:  $R_t=0,82$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,0/444,0; UPLC-MS 1.

Второй элюированный диастереомер абсорбировали на Isolute и повторно очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 12 г  $\text{SiO}_2$ ; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 30:70). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,13 (d, 1H), 7,79-7,72 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 5,86 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 2,26-1,95 (m, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H).

LC-MS:  $R_t=0,78$  минуты; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,0/444,0; UPLC-MS 1.

**Пример 25.** (1'*S*,4'*S*)-8-(Дифторметокси)-4',5'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил



Добавляли DAST (0,02 мл, 151 мкмоль) к первому диастереоизомеру, элюированному при восстановлении (*S*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-оксо-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила (промежуточные соединения АЕ/АF, 30 мг, 68 мкмоль) в DCM (2 мл), охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере аргона. РМ перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 2,5 ч., затем гасили насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали и диастереоизомеры разделяли с помощью SFC (SFC-1) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования в виде желтого твердого вещества,  $R_t=5,7$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,99-7,91 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H).

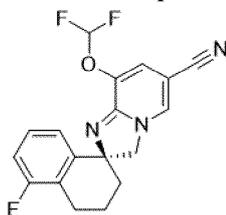
LC-MS:  $R_t=0,79$  минуты; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,1; UPLC-MS 1.

Получали (1'*S*,4'*R*)-8-(дифторметокси)-4',5'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил в качестве второго пика элюирования в виде желтого твердого вещества,  $R_t=8,1$  мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,02-7,99 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 1H).

LC-MS:  $R_t=0,74$  минуты; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  432,1; UPLC-MS 1.

Пример 26. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил



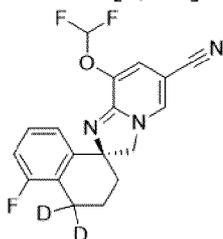
Нагревали раствор (*S*)-(1-амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанола (промежуточного соединения АА, 700 мг, 3,59 ммоль), 6-хлор-5-(дифторметокси)никотинитрила (промежуточного соединения В, 1,47 г, 7,17 ммоль), йодида меди (205 мг, 1,08 ммоль) и фосфата калия (1,52 г, 7,17 ммоль) в DMF (18 мл) при  $140^{\circ}\text{C}$  в микроволновой печи в течение 1,5 ч. РМ выливали в насыщенный водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали 3× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой 2×, высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный материал растворяли в THF (20 мл), добавляли SiliaMetS®Thiol (размер частиц: 40-63 мкм, нагрузка

1,35 ммоль/г, 6,45 ммоль, 4,78 г) и смесь перемешивали путем вращения сосуда в течение 1 ч. при 40°C. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>, элюент EtOAc:гексан от 0:100 до 25:75) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,14 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,73 (m, 1H).

LC-MS: Rt=2,51 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 346,2; UPLC-MS 6.

Пример 27. *d*<sub>2</sub>-(*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил

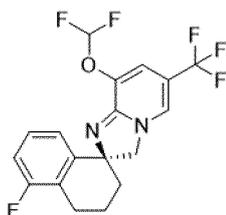


Нагревали раствор (*S*)-(1-амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил-4,4-*d*<sub>2</sub>)метанола (промежуточного соединения АГ, 22 мг, 0,10 ммоль), 6-хлор-5-(дифторметокси)никотинитрила (промежуточного соединения В, 39,7 мг, 0,19 ммоль), йодида меди (5,54 мг, 0,03 ммоль) и фосфата калия (41,2 мг, 0,19 ммоль) в DMF (0,5 мл) при 140°C в микроволновой печи в течение 1,5 ч. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 3× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой 2×, высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный остаток растворяли в THF (2 мл), добавляли SiliaMetS®Thiol (размер частиц: 40-63 мкм, нагрузка 1,35 ммоль/г, 0,09 ммоль, 64 мг) и смесь перемешивали путем вращения сосуда в течение 1 ч. при 40°C. Смесь фильтровали, промывали с помощью THF и фильтрат выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC 2), фракции, содержащие продукт, нейтрализовали с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью DCM и выпаривали. Остаток еще раз очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC 3), фракции, содержащие продукт, экстрагировали с помощью DCM и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,14 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 3H), 4,24 (d, 1H), 4,10 (d, 1H), 2,00-1,94 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H).

LC-MS: Rt=2,52 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 348,2; UPLC-MS 6.

Пример 28. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]

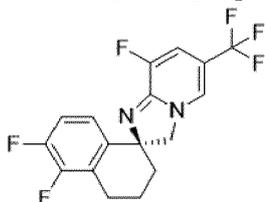


Добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0,07 мл, 0,959 ммоль) к (*S*)-1-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанолу (промежуточному соединению СК, 290 мг, 607 мкмоль), растворенному в толуоле (6 мл) в атмосфере аргона. РМ нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 45 мин., охлаждали, затем гасили насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток растворяли в MeOH и фильтровали через картридж Stratosphere SPE PL-Thiol (500 мг/6 мл; Agilent Technologies) и фильтрат выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г  $\text{SiO}_2$ ; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 80:20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали, и высушивали с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,20 (dt, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,03 (ddd, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,76-1,65 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,78 минуты; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  389,2; UPLC-MS 1.

Пример 29. (*S*)-5',6',8-Трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]

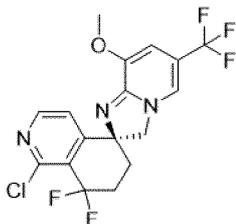


В раствор (*S*)-(5,6-дифтор-1-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанола (промежуточного соединения О1, 90 мг, 167 мкмоль) в толуоле (5 мл) добавляли  $\text{SOCl}_2$  (122 мкл, 1,67 ммоль). Флакон закрывали и перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 5 мин., охлаждали до к. т. и разбавляли с помощью EtOAc. Данную смесь промывали 2× насыщенным водн.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Водн. слой экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc, содержащий 1% 7 М  $\text{NH}_3$  в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H), 7,32-7,18 (m, 2H), 7,13 7,09 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,09 (d, 1H), 2,82-2,69 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,74 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 359,2; UPLC-MS 1.

Пример 30. (S)-1'-Хлор-8',8'-дифтор-8-метокси-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]

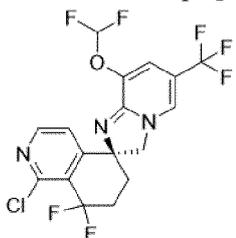


Добавляли MeOH (41 мкл, 1,006 ммоль) в смесь (S)-1'-хлор-8,8',8'-трифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (промежуточного соединения AH, 80 мг, 201 мкмоль) и NaOtBu (26 мг, 262 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) при к. т. в атмосфере аргона. RM нагревали при 50°C в течение 18 ч., охлаждали и разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 0:100) с последующей хиральной SFC (колонка: Chiralpak IC, 5 мкм, 250 × 30 мм; элюент: 40% iPrOH+0,1% водн. NH<sub>4</sub>OH; температура: 40°C; скорость потока: 80 мл/мин.; давление: 120 бар) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,47 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,31 (q, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,69-2,31 (m, 2H), 2,18-1,91 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,64 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 406,1/408,0; UPLC-MS 1.

Пример 31. (S)-1'-Хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]



Добавляли по каплям SOCl<sub>2</sub> (3,87 мл, 53,1 ммоль) в раствор (S)-(1-хлор-5-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанола (промежуточного соединения AJ, 12,84 г, 26,5 ммоль) в толуоле (160 мл) при к. т. в атмосфере аргона. Затем RM нагревали в течение 30 мин. при 80°C, охлаждали до 0°C, добавляли MeOH и выпаривали. Остаток разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (330 г силикагеля, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30) и фракции, содержащие продукт, выпаривали и поглощали в минимальном объеме MeOH и отстаивали при к. т. в течение 18 ч. Указанное в заголовке

соединение получали в виде желтого твердого вещества путем фильтрации после высушивания в вакууме. Вторую порцию указанного в заголовке соединения можно получать из фильтрата после хроматографии с нормальной фазой и кристаллизации из MeOH.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,49 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H).

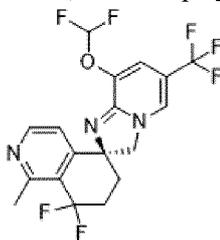
LC-MS: Rt=0,80 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442,4/444,4; UPLC-MS 1.

Следующие соли получали из вышеуказанной формы свободного основания (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] путем осаждения с подходящими противоионами.

Фумарат со стехиометрией 1:1 (м. м. 557,77), т. пл. (DSC) 171,9 и 179,8°C (начало): Помещали свободное основание (76,0 мг, 172 мкмоль) в стеклянный флакон объемом 2 мл и добавляли *i*PrOH (500 мкл), и желтую суспензию перемешивали при 55°C. После перемешивания в течение 4 ч. при 55°C добавляли фумаровую кислоту (19,95 мг, 172 мкмоль), RM оставалась в виде взвеси. Нагревание останавливали и взвесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч., твердое вещество отделяли путем центрифугирования и порошок высушивали в вакууме при 40°C с получением указанного в заголовке соединения.

Сульфат со стехиометрией 1:1 (м. м. 539,78), т. пл. (DSC) 135,8°C (начало): Помещали свободное основание (56,67 мг, 128 мкмоль) в стеклянный флакон объемом 2 мл и добавляли *i*PrOH (400 мкл) и желтую суспензию перемешивали при к. т. Затем добавляли водн.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 н., 128 мкл), обеспечивая превращение RM в грязно-белую взвесь в течение примерно 10 мин. Взвесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч., твердое вещество отделяли путем центрифугирования и порошок высушивали в вакууме при 40°C в течение 18 ч. с получением указанного в заголовке соединения.

Примеры 32. (*S*)-8-(Дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метил-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]



Нагревали смесь (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (пример 31, 50 мг, 112 мкмоль), триметилбороксина (13 мкл, 90 мкмоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (73 мг, 224 мкмоль) и комплекса  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9,2 мг, 11 мкмоль) в 1,4-диоксане (0,9 мл) и воде (0,1 мл) в атмосфере аргона при 100°C в течение 20 ч. и затем при 120°C в течение 4 ч. Охлажденную RM разделяли между насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  и DCM, экстрагировали 2× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для

разделения фаз и выпаривали. Остаток поглощали в MeOH и перемешивали путем вращения сосуда с тиоловой смолой Biotage SPE-PL с последующей очисткой с помощью SFC (SFC 1 с колонкой Princeton 4-EP 60 A, 5 мкм, 250×30 мм, элюент от 2 до 22% MeOH) с получением (*S*)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метил-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в качестве первого пика элюирования, Rt 6,73 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,51 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,61-2,36 (m, 2H), 2,11-1,98 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,68 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 422,1; UPLC-MS 1.

Получали (*S*)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин] в качестве второго пика элюирования, Rt 7,36 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,97 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (t, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 2,78-2,69 (m, 1H), 2,51-2,27 (m, 2H), 2,25-2,19 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,64 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 408,1; UPLC-MS 1.

Пример 32 также можно синтезировать в соответствии со следующей альтернативной процедурой.

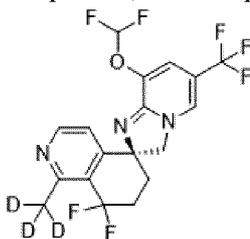
Добавляли раствор триметилбороксина (5,1 г, 40,7 ммоль) в *i*PrOAc (10 мл) в смесь (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (пример 31, 18,0 г, 40,7 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (26,6 г, 81,5 ммоль) в *i*PrOAc (290 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (298 мг, 0,4 ммоль) в защитной атмосфере N<sub>2</sub> и смесь продували с помощью N<sub>2</sub> в течение 10 мин. Реактор переносили в партию предварительно нагретого масла и перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительное количество PdCl<sub>2</sub>(dppf) (298 мг, 0,4 ммоль) и триметилбороксина (1,4 г, 11,2 ммоль) в защитной атмосфере N<sub>2</sub> и RM нагревали с обратным холодильником дополнительно в течение 17 ч. Охлажденную RM фильтровали и промывали с помощью *i*PrOAc (150 мл) и затем фильтрат промывали водой (250 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали с помощью *i*PrOAc (200 мл). Объединенные органической фазы промывали с помощью 10% водн. NaCl (200 мл), высушивали над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, размер частиц 200-300 меш, элюент гептан:EtOAc от 77:34 до 50:50) с получением грязно-белого твердого вещества. Добавляли смесь МТВЕ/гептан 1:5, (240 мл) и смесь взбалтывали на ротационном испарителе без вакуума и с температурой бани 60°C. После растворения, в результате которого образовывался светлый красно-желтый раствор, твердое вещество осаждали из смеси, для которой обеспечивали охлаждение до к. т. Твердое вещество собирали путем фильтрации и добавляли гептан (120 мл) в исходный раствор с получением второй порции материала. Указанное в заголовке соединение получали после дополнительной перекристаллизации из смеси МТВЕ:гептан 1:5 и высушивания.

Следующие кристаллические формы и соли получали из вышеуказанной формы свободного основания (*S*)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метил-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] путем введения затравки и путем осаждения с подходящими противоионами.

Кристаллическая модификация А, т. пл. (DSC) 129,9°C (начало): Добавляли свободное основание (3,13 г, 7,06 ммоль, обнаруженное содержание 95,5%) и *i*PrOH (3 мл) в сосуд объемом 100 мл и смесь нагревали до 65°C (температура рубашки) с механическим взбалтыванием при 250 об./мин. Добавляли *n*-Гептан (9 мл) в смесь в течение 1 ч. с последующим добавлением затравочных кристаллов модификации А (30 мг) при 65°C. Полученная смесь становилась мутной, и ее поддерживали при 65°C в течение ~1 ч. Добавляли дополнительное количество *n*-гептана (51 мл) в течение 10 ч., температуру поддерживали при 65°C дополнительно в течение 1 ч. и смесь затем охлаждали до 4°C в течение 4 ч. После поддержания взвеси при 4°C в течение 2,5 ч. твердое вещество собирали путем фильтрации при 25°C с применением стеклянного фильтра и промывали смесью *i*PrOH и *n*-гептана (об./об.=1:20, 4,2 мл). Твердое вещество высушивали в вакууме при 60°C в течение 3,5 ч. с получением указанного в заголовке соединения в виде порошка (2,46 г).

Фумарат со стехиометрией 1:1 (м. м. 537,37), т. пл. (DSC) 172,3 (начало): Помещали свободное основание (2,0 г) в реактор EasyMax объемом 100 мл и добавляли смесь *i*PrOH и гептана (80:20, 40 мл). Добавляли фумаровую кислоту (1,73 мг) и РМ нагревали до 50°C и затем поддерживали при 50°C в течение 18-24 ч. Смесь охлаждали до 25°C в течение 4 ч. и затем перемешивали при 25°C в течение 4-6 ч. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации при 25°C с применением стеклянного фильтра и промывали смесью *i*PrOH и *n*-гептана (4:1, 10 мл). Твердое вещество высушивали в вакууме при 40°C в течение 12 ч. с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка.

Пример 33. (*S*)-8-(Дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-(метил-*d*<sub>3</sub>)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]



Добавляли 2-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1,3,2-диоксаборинан (промежуточное соединение AV, 127 мг, 1,11 ммоль) в смесь (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (пример 31, 200 мг, 444 мкмоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (153 мг, 1,11 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (51 мг, 44 мкмоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл), THF (1,5 мл) и воде (1,5 мл) в атмосфере аргона. РМ перемешивали в течение 48 ч. при 90°C и добавляли дополнительное количество *d*<sub>3</sub>-2-(метил-*d*<sub>3</sub>)-1,3,2-диоксаборинана (23 мг, 222 мкмоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31 мг, 222 мкмоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (26 мг, 22 мкмоль) и РМ дополнительно перемешивали в течение 5 ч. при 90°C. Охлажденную РМ разделяли между EtOAc и

насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$ , водн. слой дополнительно экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали путем пропускания через разделитель фаз и выпаривали. Остаток растворяли в  $\text{MeOH}$  и обрабатывали с помощью 2,0 г тиоловой смолы SPE-PL от Biotage, и перемешивали путем вращения сосуда в течение 1 ч. при  $40^\circ\text{C}$ , затем фильтровали, промывали с помощью  $\text{MeOH}$  и фильтрат выпаривали. Неочищенный продукт адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж с 40 г  $\text{SiO}_2$ , элюент гептан/ $\text{EtOAc}$  от 10:90 до 50:50) с последующей хиральной SFC: (колонка: Chiralcel OD-H,  $250 \times 30$  мм I. D., 5 мкм,  $40^\circ\text{C}$ ; элюент:  $\text{CO}_2/\text{iPrOH}$  (+ 0,1%  $\text{NH}_3$ ) 94:6; скорость потока: 80 мл/мин.; обнаружение: DAD 190-400 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования (к. т., 10,5 мин.). Элюировали (*S*)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин] при к. т. в течение 16,7 мин. Необходимый продукт (360 мг) растворяли в  $\text{EtOH}$  (1,5 мл) и добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (1,5 мл) с последующим добавлением затравки кристаллов (*S*)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метил-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина]. Полученную суспензию подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин. и твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ , затем высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтых кристаллов.

Пример 33 также можно синтезировать в соответствии со следующей альтернативной процедурой.

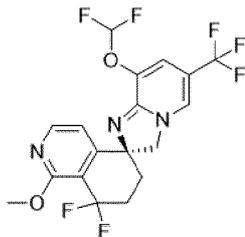
В перчаточной камере в круглодонную колбу загружали  $\text{Ni}(\text{глим})\text{Br}_2$  (6,46 г, 20,9 ммоль), 1,10-фенантролин (7,54 г, 41,8 ммоль) и  $\text{DMF}$  (300 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в перчаточной камере при комнатной температуре в течение 30 мин. с образованием темно-зеленой суспензии. К вышеуказанной смеси добавляли  $\text{Co}(\text{сален})$  (3,40 г, 10,5 ммоль) и смесь перемешивали в перчаточной камере в течение 10 мин. с образованием темно-коричневого раствора. Параллельно во вторую круглодонную колбу загружали (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин] (пример 31, 61,6 г, 139,5 ммоль),  $\text{Mn}$  (38,31 г, 697,3 ммоль),  $\text{DMF}$  (300 мл) и  $\text{TsOCD}_3$  (84,0 г, обнаруженное содержание 94,3%, 418,6 ммоль). В перчаточной камере первый раствор, содержащий катализатор на основе  $\text{Ni}$ , переносили во вторую реакционную смесь, колбу закрывали резиновой пробкой и перемешивали при  $40\text{--}45^\circ\text{C}$  в течение 16 часов в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, твердый материал удаляли путем фильтрации, промывали с помощью  $\text{EtOH}$ . Фильтраты объединяли и концентрировали при  $50^\circ\text{C}$ , затем добавляли  $\text{EtOAc}$  (1,0 л) при энергичном перемешивании. Образовывался осадок, и суспензию фильтровали через слой силикагеля (100 г), промывали с помощью  $\text{EtOAc}$  (1,5 л). Фильтрат концентрировали с образованием темно-зеленого масла и затем еще раз фильтровали через слой силикагеля (200 г) с помощью смеси гептан/ $\text{EtOAc}$ =2: 1, 3 л). Фильтрат концентрировали и добавляли IPA (60 мл) и воду (300

мл). Неочищенный продукт получали в виде светло-желтого твердого вещества путем фильтрации. Неочищенный продукт суспендировали с IPA (240 мл) и H<sub>2</sub>O (480 мл), фильтровали и высушивали *in vacuo* при 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,49-7,19 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 4,29 (dd, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 2,17-1,95 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,59 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 425,2; UPLC-MS 7.

Пример 34. (*S*)-8-(Дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метокси-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]

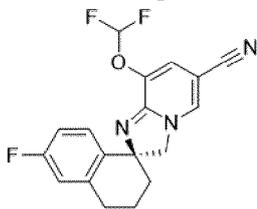


В результате очистки (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (пример 31, 1,99 г, 4,37 ммоль) с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 220 г RediSep Gold, элюент *n*-гексан/EtOAc от 100-0 до 73-27) обеспечивали элюирование второстепенного компонента с получением необходимого продукта. В результате дополнительной очистки второстепенного компонента с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 4 г RediSep Gold, элюент *n*-гексан:EtOAc от 100:0 до 81:19) обеспечивали получение указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,10-1,94 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,11 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 438,0; UPLC-MS 6.

Пример 35. (*S*)-8-(Дифторметокси)-6'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил



Нагревали смесь свободного основания (*S*)-(1-амино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанола (промежуточного соединения АО, 100 мг, 461 мкмоль), 6-хлор-5-(дифторметокси)никотинитрила (промежуточного соединения В, 277 мг, 1,01 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (196 мг, 922 мкмоль) и CuI (62 мг, 323 мкмоль) в DMF (3 мл) при 160°C в течение 30 мин. в микроволновой печи в атмосфере аргона. RM разделяли между ТВМЕ (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл), водн. слой экстрагировали с помощью ТВМЕ и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали.

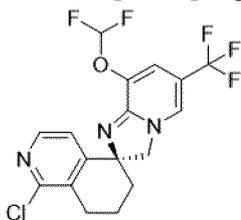
Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 12 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:ТВМЕ от 0 до 50%) с последующей хроматографией с обращенной фазой (HPLC 1 с RP). Фракции, содержащие продукт, объединяли, AcCN удаляли в вакууме, повышали основность преимущественно водн. фазы с помощью Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,10 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,03-6,89 (m, 3H), 4,19 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 2,79-2,73 (m, 2H), 1,95-1,62 (m, 4H).

LC-MS: Rt=0,62 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 346,1; UPLC-MS 1.

С помощью хиральной HPLC (С-HPLC 9) показали, что образец характеризуется ee 72%: элюирование указанного в заголовке соединения с Rt=17,8 минуты и элюирование (*R*)-8-(дифторметокси)-6'-фтор-3',4'-дигидро-2*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила с Rt=15,7 минуты.

Пример 36. (*S*)-1'-Хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]

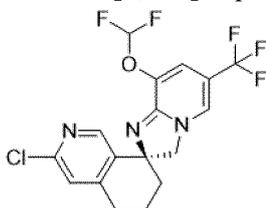


В раствор (*S*)-(1-хлор-5-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанола (промежуточного соединения AP, 330 мг, 0,78 ммоль) в толуоле (4,8 мл) добавляли тионилхлорид (0,11 мл, 1,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 45 мин. Охлажденную РМ выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 12 г SiO<sub>2</sub>, элюент EtOAc:с-гексан от 0:100 до 23:77) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,20 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,13 (d, 1H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,84 (td, 1H), 1,78 (m, 1H).

LC-MS: Rt=2,64 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 406,2/408,2; UPLC-MS 6.

Пример 37. (*S*)-3'-Хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-6',7'-дигидро-3*H*,5'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,8'-изохинолин]

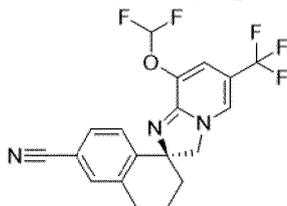


Добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0,04 мл, 548 мкмоль) к (3-хлор-8-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)метанолу (промежуточное соединение AQ, 130 мг, 279 мкмоль) в толуоле (2 мл) в атмосфере аргона. RM нагревали до  $80^\circ\text{C}$  в течение 45 мин., охлаждали, затем гасили насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г  $\text{SiO}_2$ ; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,30 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,24 (d, 1H), 4,14 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 1,95-1,66 (m, 4H).

LC-MS: Rt=0,68 минуты; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  406,1/408,1; UPLC-MS 1.

Пример 38. (*S*)-8-(Дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил

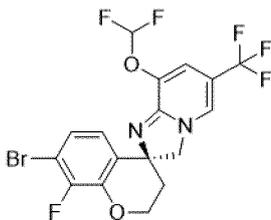


Во флакон для микроволновой обработки загружали (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин] (пример 11, 223 мг, 402 мкмоль), XPhos Pd G3 (34 мг, 40 мкмоль), XPhos (39,1 мг, 80 мкмоль), гексацианоферрат(II) калия (85 мг, 201 мкмоль), ацетат калия (4,93 мг, 50 мкмоль), 1,4-диоксан (2 мл) и воду (1 мл) в атмосфере аргона. RM нагревали в микроволновой печи при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Охлажденную RM разбавляли насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г  $\text{SiO}_2$ ; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток растворяли в MeOH (4 мл) и фильтровали через картридж Stratosphere SPE PL-Thiol (500 мг/6 мл; Agilent Technologies) и фильтрат выпаривали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , с добавкой TFA )  $\delta$  8,75 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 2,87 (d, 2H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,99 (td, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,71 минуты; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  396,2; UPLC-MS 1.

Пример 39. (*S*)-7-Бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]

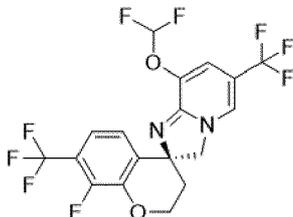


В раствор (*S*)-(7-бром-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения AR, 5,32 г, 10,9 ммоль) в толуоле (43 мл) добавляли тионилхлорид (1,59 мл, 21,8 ммоль) и RM перемешивали в течение 15 мин. при 80°C. Охлажденную RM гасили с помощью MeOH и выпаривали. Остаток растворяли в DCM и выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub>. Слои разделяли и водный слой подвергали обратной экстракции 2× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>, элюент EtOAc:с-гексан от 0:100 до 20:80, затем меняли на MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> от 0:100 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,98 (br s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,17-2,04 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,70 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 469,0/471,0; UPLC-MS 6.

Пример 40. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-фтор-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



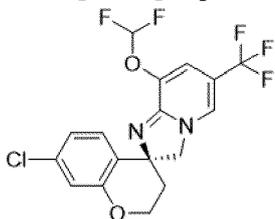
Нагревали смесь (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] (промежуточного соединения AW, 147 мг, 285 мкмоль), трифторметансульфоната дифенил(трифторметил)сульфония (173 мг, 427 мкмоль) и порошка Cu (54 мг, 854 мкмоль) в DMF (2,5 мл) в закрытой пробирке при 60°C в течение 18 ч. Охлажденную RM разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC 2) и фракции, содержащие продукт, нейтрализовали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические фазы высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,00 (s, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,62-7,11 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,58-4,43 (m, 1H), 4,40-4,19 (m, 2H), 4,27 (br s, 1H), 2,24-1,98 (m,

2H).

LC-MS: Rt=4,09 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  459,2; UPLC-MS 4.

Пример 41. (*S*)-7-Хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



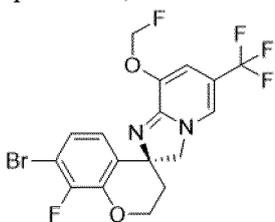
В раствор (*S*)-(7-хлор-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)хроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения АХ, 4,79 г, 11,3 ммоль) в толуоле (75 мл) добавляли тионилхлорид (1,65 мл, 22,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Охлажденную РМ гасили путем добавления насыщенного водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Добавляли EtOAc и слои разделяли. Водн. слой подвергали обратной экстракции 2× с помощью EtOAc и объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 220 г RediSep Gold, элюент: с-гексан:EtOAc 70:30) с получением указанного в заголовке соединения.

TLC, Rf (циклогексан/EtOAc 1:1): 0,55

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,96 (br s, 1 H), 7,36 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,02 (br s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 2,06 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,49 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  407,1/409,1; UPLC-MS 6.

Пример 42. (*S*)-7-Бром-8-фтор-8'-(фторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]

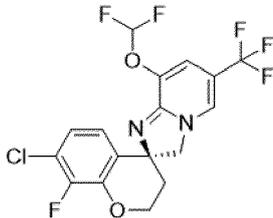


Перемешивали раствор (*S*)-7-бром-8-фтор-3'-((3-(фторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)спиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-она (промежуточного соединения АУ, 70 мг, 117 мкмоль) в водн. NaOH (2 М, 293 мкл, 1,17 ммоль) и EtOH (3 мл) в течение 20 мин. при 80°C. РМ разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$ , высушивали и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (3 мл) и добавляли  $\text{SOCl}_2$  (13 мкл, 176 мкмоль) и РМ перемешивали в течение 20 мин. при 80°C. Добавляли MeOH в охлажденную РМ, которую затем концентрировали, разделяли между EtOAc и насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$ , высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,87 (s, br, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,79 (s, br, 1H), 5,90 (d, 2H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 3H), 2,20-2,05 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,79 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  451,2/453,2; UPLC-MS 1.

Пример 43. (*S*)-7-Хлор-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]

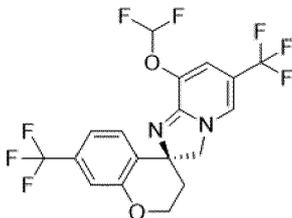


Перемешивали раствор (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] (промежуточного соединения AZ, 550 мг, 1,07 ммоль) и хлорида меди(II) (430 мг, 3,20 ммоль) в смеси MeOH (5 мл) и воды (5 мл) при 100°C в течение 8 ч. RM выливали в насыщенный водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. В объединенные органические экстракты добавляли насыщенный водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный материал растворяли в THF (10 мл), добавляли SiliaMetS®Thiol (размер частиц: 40-63 мкм, нагрузка 1,39 ммоль/г, 13 ммоль, 9,86 г) и смесь перемешивали путем вращения сосуда в течение 1 ч. при 40°C. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (RP HPLC 3), фракции, содержащие продукт, экстрагировали с помощью DCM и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,94 (s, br, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 3H), 2,16 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,65 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  425,1/427,1; UPLC-MS 6.

Пример 44. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



В раствор (*S*)-(4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-7-(трифторметил)хроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения ВА, 3,18 г, 6,24 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли тионилхлорид (0,91 мл, 12,5 ммоль) и желтую суспензию перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Охлажденную RM гасили путем добавления насыщенного водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Остаток очищали с

помощью нормальной флэш-хроматографии (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>; элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

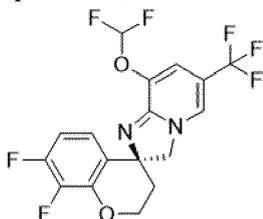
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,98 (br, s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,23 (m, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,92 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 441,1; UPLC-MS 6.

Следующие соли получали из вышеуказанной формы свободного основания (*S*)-8'-(дифторметокси)-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] путем осаждения с подходящими противоионами.

Гидрохлорид со стехиометрией 1:1 (м. м. 476,76), т. пл. (DSC) 58,3°C (начало): Помещали свободное основание (50,12 мг, 114 мкмоль) в стеклянный флакон объемом 2 мл и добавляли EtOAc (100 мкл) и прозрачный желтый раствор перемешивали при к. т. Затем добавляли хлористоводородную кислоту (1 н., 114 мкл) при к. т. и раствор перемешивали в течение 18 ч. при к. т. Затем добавляли гептан (500 мкл) в раствор при к. т., что приводило к образованию осадка в течение 10 мин. после добавления. Суспензию перемешивали в течение 2 ч. при к. т., твердое вещество отделяли путем центрифугирования и порошок высушивали в вакууме при 40°C в течение 18 ч. с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 45. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-7,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Перемешивали раствор (*S*)-(4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-7,8-дифторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения ВС, 2,7 г, 6,33 ммоль) и тионилхлорида (0,93 мл, 12,7 ммоль) в толуоле (38 мл) при 80°C в течение 1 ч. Охлажденную RM гасили путем добавления MeOH и выпаривали. Остаток разбавляли с помощью DCM, промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>; элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 75:25) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99 (br, s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,34-4,27 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H).

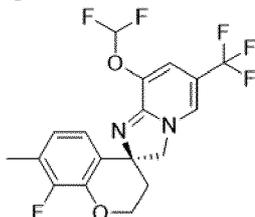
LC-MS: Rt=3,12 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 409,2; UPLC-MS 6.

Следующие соли получали из вышеуказанной формы свободного основания (*S*)-8'-(дифторметокси)-7,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] путем осаждения с подходящими противоионами.

Гидрохлорид со стехиометрией 1:1 (м. м. 444,76), т. пл. (DSC) 67°C (начало):

Помещали свободное основание (44,24 мг, 108 мкмоль) в стеклянный флакон объемом 2 мл, добавляли *t*BuOMe (500 мкл) и смесь перемешивали при 55°C с получением прозрачного желтого раствора. Добавляли хлористоводородную кислоту (1 н., 108 мкл) при 55°C и раствор перемешивали в течение 4 ч. при 55°C с последующим перемешиванием в течение 18 ч. при к. т. Затем добавляли гептан (200 мкл) и прозрачный раствор выпаривали с получением стекловидного вещества. Снова добавляли гептан (200 мкл) к стекловидному веществу и смесь перемешивали в течение 24 ч. при к. т., что приводило к образованию взвеси. Взвесь центрифугировали и твердое вещество высушивали в вакууме при 40°C в течение 18 ч. с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 46. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-фтор-7-метил-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]

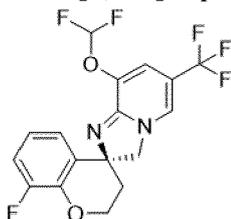


Добавляли (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин] (пример 39, 100 мг, 0,21 ммоль), триметилбороксин (26,8 мг, 0,21 ммоль), *t*BuOK (71,8 мг, 0,64 ммоль), XPhos-Pd-G3 (18,0 мг, 0,021 ммоль), THF (2 мл) и воду (1 мл) во флакон для микроволновой обработки, продували аргоном, закрывали и перемешивали при микроволновом нагревании при 100°C в течение 1,5 ч. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный материал растворяли в THF (3 мл), добавляли SiliaMetS®Thiol (размер частиц: 40-63 мкм, нагрузка 1,39 ммоль/г, 0,085 ммоль, 64 мг) и смесь перемешивали путем вращения сосуда в течение 1 ч. при 40°C. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC 3) и фракции, содержащие продукт, лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (br, s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,37 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 405,1; UPLC-MS 6.

Пример 47. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



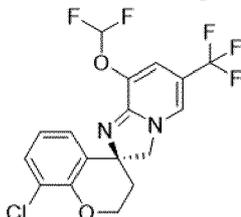
Добавляли Pd-C (5%, 75 мг, 0,71 ммоль) в раствор (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-

фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] (пример 39, 600 мг, 1,28 ммоль) в THF (15 мл) и MeOH (15 мл) и смесь встряхивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. при к. т. RM фильтровали через слой целита, промывали с помощью MeOH, фильтрат выпаривали и неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>, элюент DCM:MeOH от 100:0 до 70:30) с последующей препаративной HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC 3). Фракции, содержащие продукт, экстрагировали с помощью DCM и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (br, s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H).

LC-MS: Rt=2,85 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 391,1; UPLC-MS 6.

Пример 48. (*S*)-8-Хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



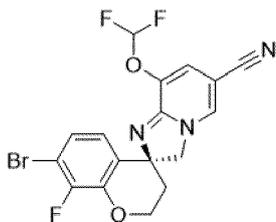
Нагревали смесь (*S*)-(4-амино-8-хлорхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения BE, 423 мг, 1,98 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения A, 1,00 г, 4,05 ммоль), CuBr (113 мг, 791 мкмоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (839 мг, 3,95 ммоль) в DMF (5 мл) в герметичном флаконе при 140°C в течение 90 мин. в атмосфере N<sub>2</sub>. В охлажденную RM добавляли дополнительное количество 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (1,00 г, 4,05 ммоль), CuBr (113 мг, 791 мкмоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (839 мг, 3,95 ммоль) и продолжали нагревание при 140°C дополнительно в течение 90 мин. RM разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали 2× с помощью EtOAc, высушивали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж SNAP с 50 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 65:35) с последующей хроматографией с обращенной фазой (RP-HPLC 2) и фракции, содержащие продукт, выпаривали, после чего оставалась преимущественно водн. фаза, основность которой повышали с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью DCM, органические слои высушивали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,97 (s, 1H), 7,34-7,19 (m, 2H), 7,61-7,14 (m, 1H), 7,02 (d,

1H), 6,90 (t, 1H), 4,55-4,38 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 3H), 2,17-2,00 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,10 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 407,2/409,2; UPLC-MS 4.

Пример 49. (*S*)-7-Бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-6'-карбонитрил

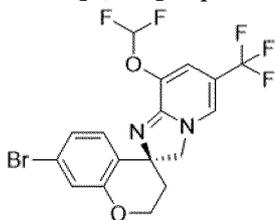


Нагревали раствор (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения АТ, 200 мг, 0,72 ммоль), 6-хлор-5-(дифторметокси)никотинитрила (промежуточного соединения В, 326 мг, 1,59 ммоль), бромид меди(I) (31,2 мг, 0,22 ммоль) и фосфата калия (308 мг, 1,45 ммоль) в DMF (4,8 мл) при 120°C в микроволновой печи в течение 1,5 ч. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 3× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 2× водой, высушивали (разделитель фаз) и концентрировали. Остаток растворяли в THF (3 мл), добавляли SiliaMetS®Thiol (размер частиц: 40-63 мкм, нагрузка 1,35 ммоль/г, 0,087 ммоль, 64 мг) и смесь перемешивали путем вращения сосуда в течение 1 ч. при 40°C. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент EtOAc:с-гексан от 0:100 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,21 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,34 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 426,1/428,1; UPLC-MS 6.

Пример 50. (*S*)-7-Бром-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



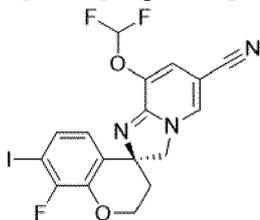
Добавляли SOCl<sub>2</sub> (0,15 мл, 2,06 ммоль) к (*S*)-(7-бром-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)хроман-4-ил)метанолу (промежуточное соединение ВF, 615 мг, 1,11 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере аргона. RM нагревали до 80°C в течение 1 ч., охлаждали, затем гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением желтой пены. Продукт растворяли в *i*PrOH (12 мл) и перемешивали при 80°C в течение 5 мин., затем обеспечивали охлаждение раствора до к. т. и перемешивали в течение 5 дней для повторной кристаллизации. Кристаллы выделяли путем фильтрации, промывали с помощью *i*PrOH и затем высушивали с получением указанного в заголовке

соединения в виде желтых кристаллов.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 4,44-4,31 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,21-4,13 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 2H).

LC-MS:  $R_t=0,79$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  451,1/453,1; UPLC-MS 1.

Пример 51. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-фтор-7-йод-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-6'-карбонитрил

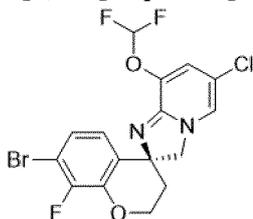


Нагревали смесь (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-6'-карбонитрила (пример 49, 232 мг, 544 мкмоль),  $\text{CuI}$  (52 мг, 272 мкмоль),  $\text{NaI}$  (163 мг, 1,09 ммоль) и *транс*-*N, N'*-диметил-1,2-циклогександиамина (8,6 мкл, 54 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в закрытой пробирке при  $110^\circ\text{C}$  в атмосфере азота в течение 18 ч. Охлажденную РМ разделяли между DCM и 30% водн.  $\text{NH}_3$ , водн. фазу экстрагировали  $3\times$  с помощью DCM, объединенные органические фазы высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC 2), фракции, содержащие продукт, лиофилизировали и затем растирали с MeOH с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,20-6,71 (m, 1H), 4,56-4,42 (m, 1H), 4,41-4,22 (m, 3H), 2,33-2,06 (m, 2H).

LC-MS:  $R_t=3,45$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  474,1; UPLC-MS 4.

Пример 52. (*S*)-7-Бром-6'-хлор-8'-(дифторметокси)-8-фтор-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



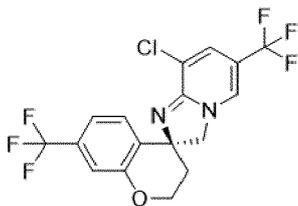
Нагревали смесь (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения АТ, 100 мг, 0,36 ммоль), 2-бром-5-хлор-3-(дифторметокси)пиридина (промежуточного соединения F, 186 мг, 0,72 ммоль),  $\text{CuBr}$  (15,6 мг, 0,11 ммоль) и фосфата калия (154 мг, 0,72 ммоль) в DMF (3,6 мл) при  $140^\circ\text{C}$  в микроволновой печи в течение 4 ч. РМ выливали в насыщенный водн.  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали  $3\times$  с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный материал растворяли в THF (5 мл), добавляли SiliaMetS®Thiol (размер частиц: 40-63 мкм, нагрузка 1,35 ммоль/г, 0,44 ммоль, 323 мг), смесь перемешивали путем вращения сосуда в течение 1 ч. при  $40^\circ\text{C}$ , фильтровали

и фильтрат выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 12 г SiO<sub>2</sub>, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50), затем с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC 2) и повышали основность фракций, содержащих продукт, с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью DCM, органические слои высушивали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,60 (br, s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (br, s, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,12-2,03 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,20 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 435,1/437,1; UPLC-MS 6.

Пример 53. (*S*)-8'-Хлор-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



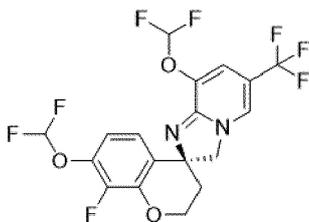
В раствор (4-((3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-7-(трифторметил)хроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения P2, 57 мг, 135 мкмоль) в толуоле (2 мл) добавляли тионилхлорид (0,05 мл, 0,67 ммоль) и RM перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Обеспечивали охлаждение RM до к. т., выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 3× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC 2) и повышали основность фракций, содержащих продукт, с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали с помощью DCM, органические слои высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке рацемического соединения. Энантиомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (прибор: Gilson PLC2020; колонка: Chiralpak ID; 5 мкм, 250 × 20 мм, к. т.; элюент: гептан/EtOH 80/20+0,1% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 10 мл/мин.; обнаружение: 250 нм; объем введения: 1,5 мл) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования (желтого твердого вещества).

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,08 (br, s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,68 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 409,2/411,2; UPLC-MS 6.

Хиральная HPLC: Rt=9,99 мин.; при этом (*R*)-8'-хлор-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин] представлял собой первый пик элюирования хиральной HPLC: Rt=3,95 мин.; (С-HPLC 28).

Пример 54. (*S*)-7,8'-бис-(Дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]

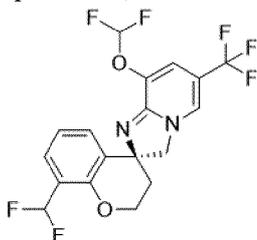


В раствор (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-7-ола (промежуточного соединения VI, 20 мг, 46 мкмоль) и КОН (52 мг, 925 мкмоль) в смеси AcCN (1 мл) и воды (1 мл) добавляли диэтил(бромдифторметил)фосфонат (37,1 мг, 139 мкмоль) и RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем RM экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, фильтровали через разделитель фаз и фильтрат выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (HPLC 2 с RP). Фракции, содержащие продукт, объединяли и разделяли между DCM и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>. Объединенные органические слои фильтровали через разделитель фаз и фильтрат выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и повторно очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 4 г SiO<sub>2</sub>; элюент DCM:MeOH от 100:0 до 80:20). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,52-7,32 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 4,47 (ddd, 1H), 4,33-4,23 (m, 3H), 2,18-2,05 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,84 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 457,2; UPLC-MS 1.

Пример 55. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-(дифторметил)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



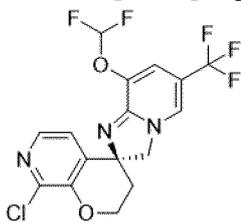
Добавляли DAST (20 мкл, 148 мкмоль) в раствор (*S*)-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-8-карбальдегида (промежуточного соединения VJ, 40 мг, 74 мкмоль) в DCM (1 мл) при к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество DAST (10 мкл, 74 мкмоль) и RM перемешивали в течение 5 дней при к. т. Затем RM разделяли между DCM (20 мл) и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), экстрагировали 2× с помощью DCM (5 мл), объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 4 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:TBME от 90:10 до 10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,52-7,42 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 1H), 7,04-6,72 (m,

4H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,40-4,21 (m, 3H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,78 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 423,2; UPLC-MS 1.

Пример 56. (*S*)-8'-Хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-пирано[2,3-*c*]пиридин]

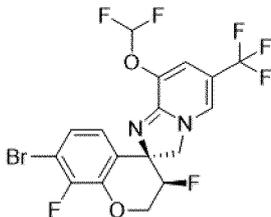


Перемешивали смесь (*S*)-8'-хлор-3-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2',3'-дигидроспиро[оксазолидин-4,4'-пирано[2,3-*c*]пиридин]-2-она (промежуточного соединения ВК, 408 мг, 813 мкмоль), водн. NaOH (4 М, 2,03 мл, 8,13 ммоль) и EtOH (10 мл) в течение 20 мин. при 80°C. Охлажденную RM экстрагировали с помощью EtOAc, промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали и концентрировали. Остаток поглощали в толуоле (10 мл) и добавляли SOCl<sub>2</sub> (89 мкл, 1,22 ммоль) и RM перемешивали в течение 20 мин. при 80°C. Добавляли MeOH в охлажденную RM, которую концентрировали, разделяли между EtOAc и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (HPLC 2 с RP) и фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток разделяли между DCM и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,03 (s, br, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,61-6,96 (m, 3H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,39-4,20 (m, 3H), 2,24-2,05 (m, br, 2H).

LC-MS: Rt=2,42 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 408,1/410,1; UPLC-MS 4.

Пример 57. (2'*S*,3*R*)-7-Бром-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



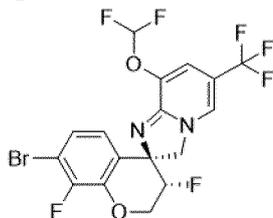
Закрывали смесь ((3*R*,4*S*)-4-амино-7-бром-3,8-дифторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения ВО, 273 мг, 928 мкмоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 306 мг, 1,11 ммоль), CuBr (53 мг, 371 мкмоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (394 мг, 1,86 ммоль) и DMF (1,5 мл) во флаконе в атмосфере N<sub>2</sub> и нагревали в микроволновой печи в течение 90 мин. при 140°C. Охлажденную RM разделяли между насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc, объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Добавляли дополнительное количество 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (306 мг, 1,11 ммоль), CuBr (53 мг, 371 мкмоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (394 мг,

1,86 ммоль) и DMF (1,5 мл) и смесь закрывали во флаконе в атмосфере N<sub>2</sub> и нагревали в микроволновой печи дополнительно в течение 90 мин. при 140°C. Охлажденную RM разделяли между насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc, объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж с 50 г SiO<sub>2</sub> SNAP, элюент гексан:(95:5 TBME:MeOH) от 100:0 до 65:35) с последующей хроматографией с обращенной фазой (RP-HPLC 3), и фракции, содержащие продукт, экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток поглощали в MeOH и объем уменьшали с обеспечением кристаллизации указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое собирали путем фильтрации.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,98 (s, 1H), 7,63-7,17 (m, 2H), 7,16-6,97 (m, 2H), 5,23-4,93 (m, 1H), 4,73-4,53 (m, 1H), 4,51-4,33 (m, 1H), 4,33-4,08 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,83 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 487,1/489,0; UPLC-MS 4.

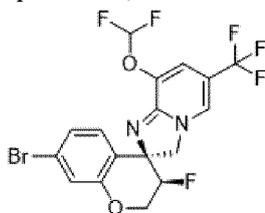
Пример 58. (2'*S*,3*S*)-7-Бром-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для примера 57, путем замены ((3*R*,4*S*)-4-амино-7-бром-3,8-дифторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения BO) на ((3*S*,4*S*)-4-амино-7-бром-3,8-дифторхроман-4-ил)метанол (промежуточное соединение BU). Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-оранжевого порошка после хроматографии с нормальной фазой (картридж с 25 г SiO<sub>2</sub> SNAP, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 80:20).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,10 (br, s, 1H), 7,57-7,11 (m, 4H), 5,12-4,85 (m, 1H), 4,69-4,35 (m, 4H). LC-MS: Rt=5,20 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 487,1/489,0; UPLC-MS 4.

Пример 59. (2'*S*,3*R*)-7-Бром-8'-(дифторметокси)-3-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



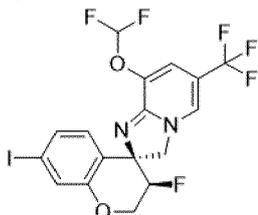
Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для примера 57, путем замены ((3*R*,4*S*)-4-амино-7-бром-3,8-дифторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения BO) на ((3*R*,4*S*)-4-амино-7-бром-3-фторхроман-4-ил)метанол (промежуточное соединение BV). Указанное в заголовке соединение

получали в виде бледно-желтого твердого вещества после хроматографии с нормальной фазой (колонка с 50 г диоксида кремния SNAP, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 80:20).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,63-7,17 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,08 (dd, 2H), 5,14-4,89 (m, 1H), 4,59-4,42 (m, 1H), 4,40-4,14 (m, 3H).

LC-MS: Rt=3,42 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  469,0/471,0; UPLC-MS 4.

Пример 60. (2'*S*,3*R*)-8'-(Дифторметокси)-3-фтор-7-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]

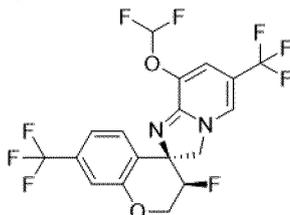


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для примера 51, путем замены (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-6'-карбонитрила (пример 49) на (2'*S*,3*R*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-3-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин] (пример 59). Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого порошка после растирания с MeOH.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,96 (br, s, 1H), 7,66-7,14 (m, 3H), 7,12-6,92 (m, 2H), 5,14-4,85 (m, 1H), 4,47-4,34 (m, 1H), 4,38-4,10 (m, 3H).

LC-MS: Rt=3,69 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  517,0; UPLC-MS 4.

Пример 61. (2'*S*,3*R*)-8'-(Дифторметокси)-3-фтор-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



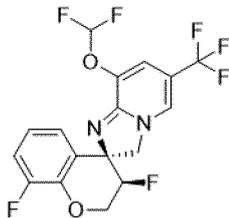
Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для примера 40, путем замены

(*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] (промежуточного соединения AW) на (2'*S*,3*R*)-8'-(дифторметокси)-3-фтор-7-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин] (пример 60). Указанное в заголовке соединение получали в виде желтых игл после хроматографии с нормальной фазой (картридж с 40 г  $\text{SiO}_2$  Redisep, элюент гексан:ТВМЕ от 100:0 до 0:100) с последующей хроматографией с обращенной фазой (RP-HPLC 2) и разделением фракций, содержащих продукт, между DCM и насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагированием 2× с помощью DCM, высушиванием объединенных органических слоев путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпариванием.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,61-7,21 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 5,21-4,93 (m, 1H), 4,65-4,48 (m, 1H), 4,46-4,15 (m, 3H).

LC-MS: Rt=4,06 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  459,1; UPLC-MS 4.

Пример 62. (2'*S*,3*R*)-8'-(Дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Нагревали смесь ((3*R*,4*S*)-4-амино-3,8-дифторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения BW, 5,0 г, 22,77 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 11,27 г, 45,5 ммоль), CuBr (1,31 г, 9,11 ммоль) и  $\text{K}_2\text{PO}_4$  (9,67 г, 45,5 ммоль) в DMF (24 мл) при 140°C в течение 1,5 ч. в закрытом флаконе в атмосфере аргона. Охлажденную RM фильтровали, промывали с помощью EtOAc (150 мл), фильтрат промывали с помощью насыщенного водн.  $\text{NaHCO}_3$ , высушивали и концентрировали. К остатку добавляли дополнительное количество 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (11,27 г, 45,5 ммоль), CuBr (1,31 г, 9,11 ммоль),  $\text{K}_2\text{PO}_4$  (9,67 г, 45,5 ммоль) и DMF (5 мл) и смесь нагревали при 140°C в течение 1,5 ч. в закрытом флаконе в атмосфере аргона. Охлажденную RM фильтровали, промывали с помощью EtOAc (150 мл), фильтрат промывали с помощью насыщенного водн.  $\text{NaHCO}_3$ , высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (340 г силикагеля, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали, остаток поглощали в 1 н. водн. HCl и водн. слой промывали с помощью EtOAc и дополнительно промывали 3× с помощью EtOAc. Повышали основность кислотного водн. слоя с помощью насыщенного водн.  $\text{NaHCO}_3$  (pH 8), экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные слои на основе DCM высушивали и выпаривали. Затем остаток поглощали в минимальном объеме MeOH и раствор медленно выпаривали на ротационном испарителе, пока не осаждался первый твердый материал. Затем обеспечивали отстаивание раствора при к. т. в течение 3 ч. и образованный осадок собирали путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,98 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,42-4,22 (m, 3H).

LC-MS: Rt=0,67 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  409,0; UPLC-MS 1.

Следующие соли получали из вышеуказанной формы свободного основания (2'*S*,3*R*)-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] путем осаждения с подходящими противоионами.

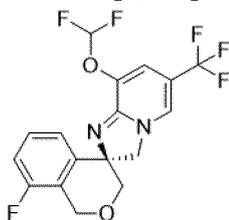
Гидрохлорид со стехиометрией 1:1 (м. м. 444,76): Помещали свободное основание (50,8 мг, 124 мкмоль) в стеклянный флакон объемом 2 мл и добавляли tBuOMe (1 мл) и

прозрачный раствор перемешивали при 55°C. Затем медленно добавляли хлористоводородную кислоту (1 н., 124 мкл) при 55°C и раствор медленно становился суспензией. Перемешивание продолжали при 55°C в течение 4 ч., затем в течение 18 ч. при к. т., твердое вещество разделяли путем центрифугирования и порошок высушивали в вакууме при 40°C в течение 18 ч. с получением указанного в заголовке соединения.

Сульфат со стехиометрией 1:1 сольват iPrOH (1:1) (м. м. 506,38), т. пл. (DSC) широкий эндотермический переход 147°C и 206°C (начало): Помещали свободное основание (50,74 мг, 124 мкмоль) в стеклянный флакон объемом 2 мл и добавляли iPrOH (1,2 мл). Затем добавляли хлористоводородную кислоту (1 н., 124 мкл) при 55°C и раствор перемешивали в течение 4 ч. при 55°C и затем в течение 18 ч. при к. т., что приводило к образованию осадка. Твердое вещество разделяли путем центрифугирования и порошок высушивали в вакууме при 40°C в течение 18 ч. с получением указанного в заголовке соединения.

Цитрат со стехиометрией 1:1 сольват AcCN (1:1) (м. м. 600,42), т. пл. (DSC) широкий эндотермический переход 140°C и 176°C (начало): Помещали свободное основание (51,84 мг, 126 мкмоль) в стеклянный флакон объемом 2 мл и добавляли AcCN (0,6 мл). Затем добавляли лимонную кислоту (24,4 мг, 127 мкмоль) при 55°C и взвесь перемешивали в течение 4 ч. при 55°C и затем в течение 18 ч. при к. т. Твердое вещество разделяли путем центрифугирования и порошок высушивали в вакууме при 40°C в течение 18 ч. с получением указанного в заголовке соединения.

Пример 63. (*S*)-8-(Дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изохроман]



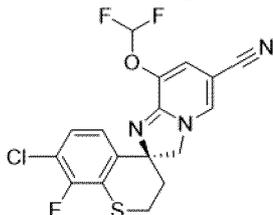
В раствор *rac*-(4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8-фтор-изохроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения BZ, 598 мг, 1,39 ммоль) в толуоле (9 мл) добавляли тионилхлорид (0,20 мл, 2,78 ммоль) и RM перемешивали при 80°C в течение 1 ч. RM гасили путем добавления насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз), выпаривали и неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г диоксида кремния, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке рацемического соединения. Энантиомеры разделяли с помощью препаративной хиральной HPLC (прибор: система Gilson Trilution HPLC; колонка: Chiralcel OJ-H; 5 мкм, 250 × 30 мм, к. т.; элюент: гептан/iPrOH 70/30+0,1% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 20 мл/мин.; обнаружение: 230 нм; объем введения: 1,5 мл) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования (желтого твердого вещества).

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,97 (br s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,07 (br s, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,58 (d, 1H).

LC-MS:  $R_t=2,85$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  391,1; UPLC-MS 6.

Хиральная HPLC:  $R_t=7,37$  мин.; при этом ((*R*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изохроман] получен в качестве первого пика элюирования,  $R_t=5,89$  мин. (С-HPLC 29).

Пример 64. (*S*)-7'-Хлор-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрил



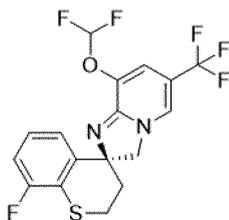
Добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,15 г, 3,54 ммоль) в суспензию 6-(7'-хлор-8'-фтор-2-оксоспиро[оксазолидин-4,4'-тиохроман]-3-ил)-5-(дифторметокси)никотиннитрила (промежуточного соединения СА, 3,43 г, 5,90 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (113 мл) и  $\text{RM}$  перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение  $\text{RM}$  до к. т. и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Органическую фазу промывали с помощью насыщенного водн.  $\text{NaHCO}_3$ , высушивали над разделителем фаз и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в толуоле (113 мл) и добавляли  $\text{SOCl}_2$  (1,29 мл, 17,70 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при  $90^\circ\text{C}$ .  $\text{RM}$  охлаждали до к. т., медленно добавляли  $\text{MeOH}$  и полученную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток поглощали в  $\text{EtOAc}$ , промывали с помощью насыщенного водн.  $\text{NaHCO}_3$ , высушивали над разделителем фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, элюент гептан: $\text{EtOAc}$  от 100:0 до 30:70) с получением указанного в заголовке рацемического соединения. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC: (прибор: MG II для препаративной SFC; колонка: Chiralpak AD,  $250 \times 30$  мм, 5 мкм при  $38^\circ\text{C}$ ; элюент:  $\text{CO}_2$ : $\text{EtOH}$ , содержащий 0,1% водн.  $\text{NH}_3$ ; градиент: 35%  $\text{EtOH}$ , содержащий 0,1% водн.  $\text{NH}_3$ ; скорость потока: 50 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,16 (s, 1H), 7,50-7,15 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 4,36-4,08 (m, 2H), 3,26-3,08 (m, 2H), 2,30-2,01 (m, 2H).

LC-MS:  $R_t=3,78$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  398,0; UPLC-MS 4.

Хиральная SFC:  $R_t=5,28$  мин.; при этом (*R*)-7'-хлор-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрил представлял собой первый пик элюирования,  $R_t=4,83$  мин.; С-SFC 30.

Пример 65. (*S*)-8-(Дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]



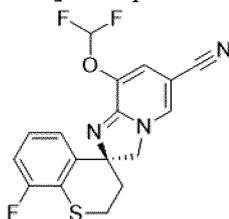
Растворяли (4-амино-8-фтортиохроман-4-ил)метанол (промежуточное соединение СЕ, 100 мг, 445 мкмоль), 2-бром-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин (промежуточное соединение СС, 199 мг, 668 мкмоль),  $K_2CO_3$  (123 мг, 891 мкмоль) и  $CuI$  (8,48 мг, 45 мкмоль) в DMF (2,6 мл). Полученную суспензию зеленого цвета облучали в течение 30 мин. при  $160^\circ C$  в микроволновой печи. Охлажденную РМ разбавляли с помощью EtOAc, органическую фазу промывали насыщенным водн. раствором  $NaHCO_3$  и соевым раствором, фильтровали через разделитель фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (на силикагеле, элюент гептан:EtOAc) с получением указанного в заголовке рацемического соединения. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: Система Gilson PLC2020 HPLC; колонка: Chiralcel OD-H; 5 мкм  $250 \times 20$  мм при  $25^\circ C$ ; элюент: гептан:изопропанол=80:20+0,1%  $Et_2NH$ ; скорость потока: 10 мл/мин.; обнаружение: 250 нм) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка в качестве второго пика элюирования.

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,94 (d, 1H), 7,38 (ddd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,30-4,12 (m, 2H), 3,25-3,01 (m, 2H), 2,25-2,05 (m, 2H).

LC-MS:  $R_t=3,20$  мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  407,1; UPLC-MS 4.

Хиральная HPLC:  $R_t=11,52$  мин.; при этом (*R*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман представлял собой первый пик элюирования,  $R_t=6,10$  мин.; C-HPLC 31.

Пример 66. (*S*)-8-(Дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрил



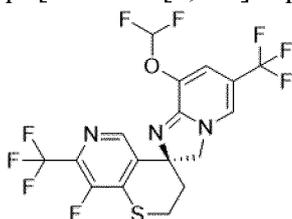
Растворяли (*S*)-5-(дифторметокси)-6-(8'-фтор-2-оксоспиро[оксазолидин-4,4'-тиохроман]-3-ил)никотинитрил (промежуточное соединение CD, 4,11 г, 9,99 ммоль) в MeOH (75 мл) с получением прозрачного желтого раствора, который помещали в два флакона для микроволновой обработки. В каждый флакон добавляли  $Cs_2CO_3$  (976 мг,  $2 \times 2,99$  ммоль). Флаконы закрывали, нагревали до  $90^\circ C$  и перемешивали в течение 60 мин. при данной температуре. РМ охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и водой (100 мл) и фазы разделяли. Водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc ( $2 \times 200$  мл), объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ ,

фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в толуоле (75 мл) и добавляли  $\text{SOCl}_2$  (2,5 мл, 35,0 ммоль) в полученную желтую взвесь, которую перемешивали в течение 15 мин. при  $90^\circ\text{C}$ . Охлажденную РМ гасили путем добавления насыщенного водн.  $\text{NaHCO}_3$ . Затем смесь экстрагировали  $2\times$  с помощью  $\text{EtOAc}$ , объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (на силикагеле, элюент гептан: $\text{EtOAc}$ ) с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,14 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,17-7,02 (m, 4H), 4,25 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 3,21-3,13 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H).

LC-MS:  $R_t=0,72$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  364,2; UPLC-MS 1.

**Пример 67.** (*S*)-8-(Дифторметокси)-8'-фтор-6,7'-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридин]

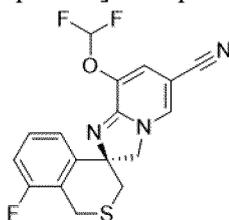


Добавляли  $\text{SOCl}_2$  (88 мкл, 1,20 ммоль) в раствор (*S*)-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-ил)метанола (промежуточного соединения CF, 66 мг, 120 мкмоль) в толуоле (2 мл) и РМ перемешивали в течение 1 ч. при  $80^\circ\text{C}$ . Охлажденную РМ разделяли между насыщенным водн.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл) и DCM (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (20 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали и выпаривали. Остаток растворяли в  $\text{EtOAc}$  и адсорбировали на Isolute для очистки с нормальной фазой (колонка с 12 г  $\text{SiO}_2$ , элюент гексан:(ТВМЕ:MeOH 95:5) от 90:10 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,31 (dd, 2H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,23-3,16 (m, 1H), 2,24-2,17 (m, 1H), 2,16-2,09 (m, 1H).

LC-MS:  $R_t=0,97$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  476,1; UPLC-MS 1.

**Пример 68.** (*S*)-8-(Дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохроман]-6-карбонитрил



Суспендировали (4-амино-8-фтор-изотиохроман-4-ил)метанол (промежуточное соединение CG, 50 мг, 232 мкмоль), 6-хлор-5-(дифторметокси)никотинитрил (промежуточное соединение B, 99 мг, 348 мкмоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (99 мг, 464 мкмоль) и  $\text{CuI}$  (4,42

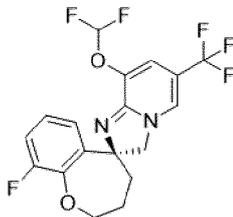
мг, 23 мкмоль) в DMF (1,37 мл). Затем суспензию коричневого цвета облучали в течение 30 мин. при 160°C в микроволновой печи. Добавляли EtOAc в охлажденную RM, органическую фазу промывали с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором, фильтровали над разделителем фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 30:70, с последующей второй очисткой с помощью DCM:MeOH от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке рацемического соединения. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: Система Gilson PLC2020 HPLC; колонка: Chiralcel ID; 5 мкм 250 × 20 мм при 25°C; элюент: гептан:EtOH 80:20+0,1% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 10 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка в качестве второго пика элюирования.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,18 (d, 1H), 7,44 -7,07 (m, 5H), 4,54 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,95 (d, 1H), 3,65 (d, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H).

LC-MS: Rt=2,84 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 364,1; UPLC-MS 4.

Хиральная HPLC: Rt=10,82 мин.; при этом (*R*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохроман]-6-карбонитрил представлял собой первый пик элюирования, Rt=7,04 мин.; C-HPLC 33.

**Пример 69.** (*S*)-8'-(Дифторметокси)-9-фтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*,3'*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Добавляли водн. NaOH (2 M, 20,18 мл, 40,4 ммоль) в раствор 3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифтор-метил)пиридин-2-ил)-9-фтор-3,4-дигидро-2*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,4'-оксазолидин]-2'-она (промежуточного соединения СН, 2,08 г, 4,04 ммоль) в EtOH (42,9 мл) и RM перемешивали в течение 1 ч. при 80°C. С помощью анализа LC-MS показали образование промежуточного соединения, представляющего собой (5-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-9-фтор-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)метанол. Обеспечивали охлаждение RM до к. т. и разбавляли с помощью фазы на основе EtOAc, органический слой промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над разделителем фаз и концентрировали. Добавляли толуол (43 мл) к остатку с последующим добавлением SOCl<sub>2</sub> (2,95 мл, 40,4 ммоль) и нагреванием в течение 15 мин. при 90°C. Охлажденную RM гасили путем добавления MeOH и концентрировали. Остаток поглощали в EtOAc и промывали с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над разделителем фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc=от 100:0 до 60:40) с получением указанного в заголовке рацемического соединения. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: система Gilson Trilution I; колонка: Chiralpak AD-H; 5 мкм, 250

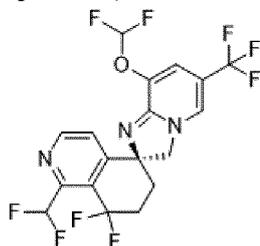
× 30 мм при 25°C; элюент: н-гептан (насыщенный с помощью MeOH):EtOH 80:20+0,1% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 20 мл/мин.; обнаружение: 265 нм) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка в качестве первого пика элюирования.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,88 (s, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,96 -1,92 (m, 2H), 1,82 -1,76 (m, 1H).

LC-MS: Rt=3,15 мин. широкий пик; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 405,1; UPLC-MS 4.

Хиральная HPLC: Rt=3,06 мин.; при этом (*R*)-8'-(дифторметокси)-9-фтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*,3'*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин] представлял собой второй пик элюирования, Rt=5,23 мин.; C-HPLC 37.

Пример 70. (*S*)-8-(Дифторметокси)-1'-(дифторметил)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]



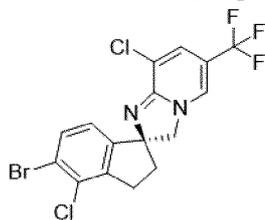
Добавляли DAST (58 мкл, 436 мкмоль) в перемешиваемый раствор (*S*)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]-1'-карбальдегида (промежуточного соединения CI, 80 мг, 175 мкмоль) в DCM (1 мл), охлажденный с помощью ледяной бани, при положительном давлении аргона. После 1 ч. при 0°C добавляли дополнительное количество DAST (58 мкл, 436 мкмоль) и RM перемешивали в течение 1 ч. при 0°C с последующим перемешиванием 1 ч. при к. т. RM разделяли между DCM и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, водн. слой экстрагировали с помощью DCM, высушивали путем пропускания через разделитель фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж с 12 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 90:10 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,35 (dd, 2H), 2,73-2,40 (m, 2H), 2,22-2,02 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,83 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 458,3; UPLC-MS 1.

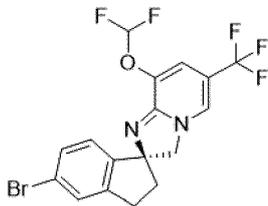
Следующие примеры получали с применением способов, аналогичных таковым, применяемым при получении примеров 1-70.

Пример 71. (*S*)-5'-Бром-4',8-дихлор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]



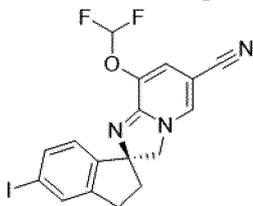
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений J на стадиях 4А, К, Р и в примере 28. LC-MS: Rt=0,89 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  437,0/439,0/441,0; UPLC-MS 1.

Пример 72. (*S*)-5'-Бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]



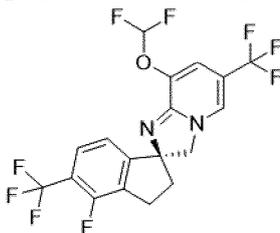
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АТ на стадии 2 и в примере 4. LC-MS: Rt=0,83 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  434,9/436,9; UPLC-MS 1.

Пример 73. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-йод-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-6-карбонитрил



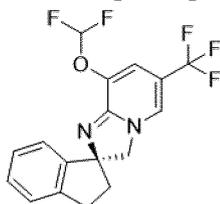
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения АТ на стадии 2В и в примере 2. LC-MS: Rt=3,18 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  440,1; UPLC-MS 4.

Пример 74. (*S*)-8-(Дифторметокси)-4'-фтор-5',6-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]



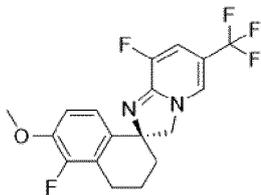
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений J на стадиях 4А и 5А, промежуточных соединений Р, Q, АW и в примерах 28, 40 и 3. LC-MS: Rt=0,87 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  443,2; UPLC-MS 1.

Пример 75. (*S*)-8-(Дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]



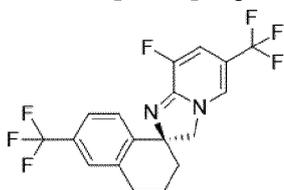
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АТ на стадии 2 и в примере 4. LC-MS: Rt=0,71 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  357,0; UPLC-MS 1.

Пример 76. (*S*)-5',8-Дифтор-6'-метокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



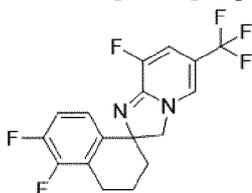
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений К, Р в примере 28 и в соответствии с общей процедурой на схеме 5. LC-MS: Rt=0,72 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  371,2; UPLC-MS 1.

Пример 77. (*S*)-8-Фтор-6,6'-бис-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



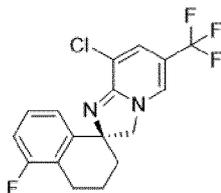
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения J на стадиях 1 и 2, промежуточных соединений К, Р и в примере 16. LC-MS: Rt=0,83 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  391,2; UPLC-MS 1.

Пример 78. *rac*-5',6',8-Трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения J на стадиях 1 и 2, промежуточного соединения К, Р и в примере 16. LC-MS: Rt=0,74 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  359,2; UPLC-MS 1.

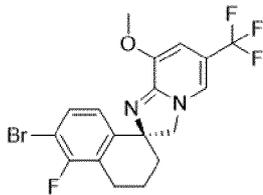
Пример 79. (*S*)-8-Хлор-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточного соединения АТ на стадиях 1 и 2, промежуточного соединения Р и в

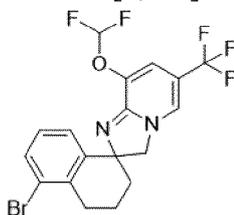
примере 28. LC-MS: Rt=0,72 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  357,2/359,1; UPLC-MS 1.

Пример 80. (*S*)-6'-Бром-5'-фтор-8-метокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



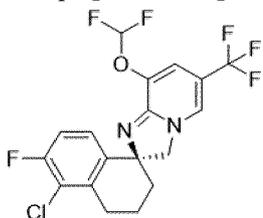
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений К, Р, в примере 28 и в соответствии с общими процедурами на схеме 5. LC-MS: Rt=0,84 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  431,2/433,2 UPLC-MS 2.

Пример 81. *rac*-5'-Бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



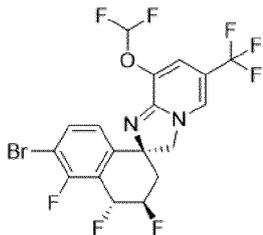
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, J на стадиях 1 и 2, промежуточных соединений К, Р и в примере 28. LC-MS: Rt=0,84 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  449,1/451,1; UPLC-MS 1.

Пример 82. (*S*)-5'-Хлор-8-(дифторметокси)-6'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



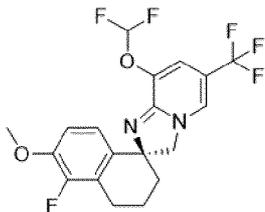
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, J на стадиях 1 и 2, промежуточных соединений К, Р и в примере 28. LC-MS: Rt=0,89 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  423,2/425,2; UPLC-MS 1.

Пример 83. (*2S,3'R,4'R*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-3',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



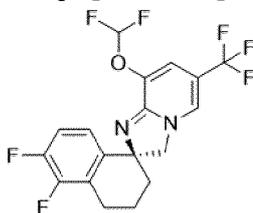
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения в примерах 10 и 24. LC-MS: Rt=0,91 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  503,1/505,1; UPLC-MS 1.

Пример 84. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-6'-метокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



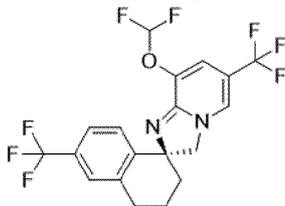
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений К, Р, в примере 28 и в соответствии с общими процедурами на схеме 5. LC-MS: Rt=0,80 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 419,2; UPLC-MS 1.

Пример 85. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5',6'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



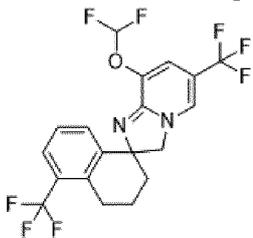
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, J на стадиях 1 и 2, К, Р и в примере 28. LC-MS: Rt=0,79 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 407,1; UPLC-MS 1.

Пример 86. (*S*)-8-(Дифторметокси)-6,6'-бис-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



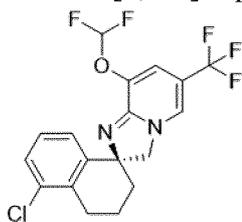
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, J на стадиях 1 и 2, К, О, Q и в примерах 28 и 3. LC-MS: Rt=0,90 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 439,2; UPLC-MS 1.

Пример 87. *rac*-8-(Дифторметокси)-5',6'-бис-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



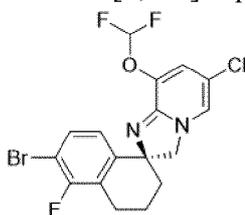
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений J на стадиях 1 и 2, К, О, Q и в примерах 28 и 3. LC-MS: Rt=0,88 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 439,2; UPLC-MS 1.

Пример 88. (*S*)-5'-Хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



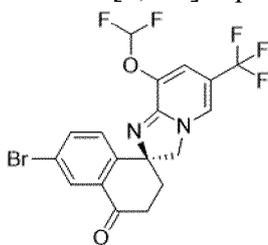
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений J на стадиях 1 и 2, K, O, Q и в примерах 3 и 28. LC-MS: Rt=0,84 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 405,2/407,2; UPLC-MS 1.

Пример 89. (*S*)-6'-Бром-6-хлор-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



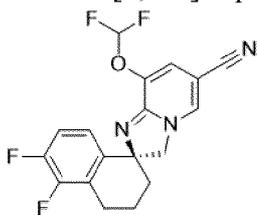
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений K, O, Q и в примерах 3 и 28. LC-MS: Rt=0,85 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 433,1/435,1/437,1; UPLC-MS 1.

Пример 90. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3'*H*,4'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-он



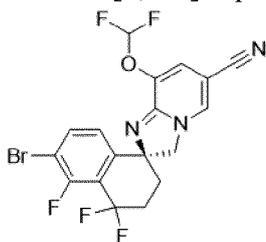
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений A, AQ на стадиях 1-4, K, Z на стадиях 1-3 и в примере 23. LC-MS: Rt=3,32 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 463,2/465,2; UPLC-MS 4.

Пример 91. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5',6'-дифтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил



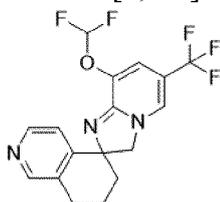
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений B, J на стадиях 1 и 2, K и в примере 2. LC-MS: Rt=0,72 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 364,2; UPLC-MS 1.

Пример 92. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил



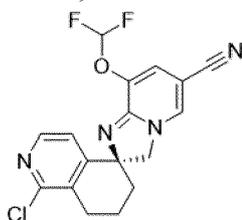
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений В, J на стадиях 1 и 2, К, Z на стадиях 1-3, G и в примерах 4 и 23. LC-MS: Rt=4,17 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 460,2/462,2; UPLC-MS 4.

Пример 93. *rac*-8-(Дифторметокси)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]



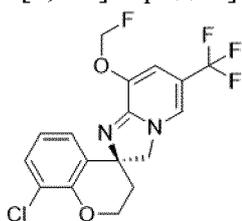
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, К и в примере 4. LC-MS: Rt=0,52 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 372,3; UPLC-MS 1.

Пример 94. (*S*)-1'-Хлор-8-(дифторметокси)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]-6-карбонитрил



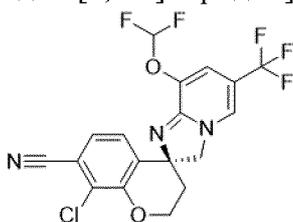
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений В, J на стадиях 1 и 2, К и в примере 2. LC-MS: Rt=0,59 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 363,2; UPLC-MS 1.

Пример 95. (*S*)-8-Хлор-8'-(фторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



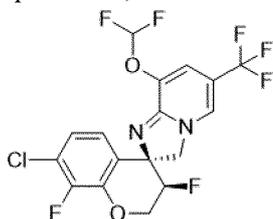
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений Е, J на стадиях 1 и 2, К и в примере 4. LC-MS: Rt=0,70 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 389,1/391,2; UPLC-MS 1.

Пример 96. (*S*)-8-Хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-7-карбонитрил



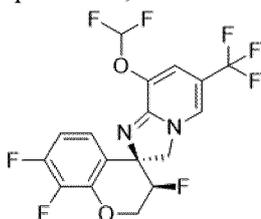
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АQ на стадиях 1-4, G, H, I и в примере 28. LC-MS: Rt=0,82 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 432,1/434,1; UPLC-MS 1.

Пример 97. (3*R*,4*S*)-7-Хлор-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



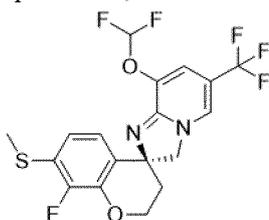
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АВ, АQ на стадиях 1-4, K, G, H, I и в примерах 9 и 28, и в соответствии с общей процедурой на схеме 5. LC-MS: Rt=0,84 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 443,1/445,0; UPLC-MS 1.

Пример 98. (3*R*,4*S*)-8'-(Дифторметокси)-3,7,8-трифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АВ, АQ на стадиях 1-4, K и в примерах 4 и 9. LC-MS: Rt=0,78 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 427,1; UPLC-MS 1.

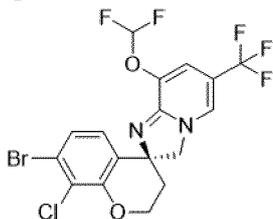
Пример 99. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-фтор-7-(метилтио)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, J на стадиях 1 и 2, K, AW, BH и в примере 4. LC-MS: Rt=0,80

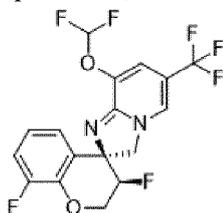
мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  437,0; UPLC-MS 1.

Пример 100. (*S*)-7-Бром-8-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



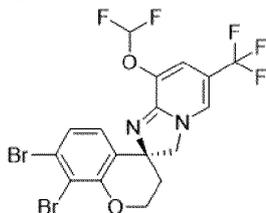
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АQ на стадиях 1-4, К, G, H, I и в примере 28. LC-MS:  $R_t=0,88$  мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  485,1/487,0/489,0; UPLC-MS 1.

Пример 101. *rac*-8'-(Дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



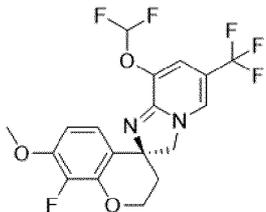
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АВ, АQ на стадиях 1-4, К, G, H, I и в примерах 9 и 28. LC-MS:  $R_t=0,71$  мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  409,2; UPLC-MS 1.

Пример 102. (*S*)-7,8-Дибром-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АQ на стадиях 1-4, К, G, H, I и в примере 28. LC-MS:  $R_t=0,89$  мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  529,0/531,0/533,0; UPLC-MS 1.

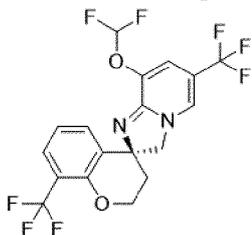
Пример 103. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-фтор-7-метокси-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, J на стадиях 1 и 2, К, в примере 4 и в соответствии с общими

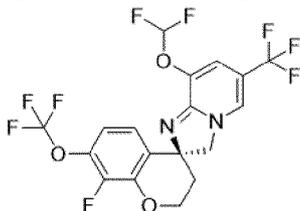
процедурами на схеме 5. LC-MS: Rt=0,71 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 421,2; UPLC-MS 1.

Пример 104. (*S*)-8'--(Дифторметокси)-6',8-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



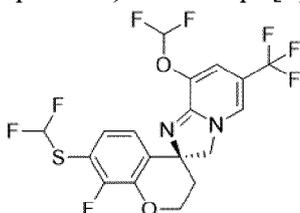
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, J на стадиях 1 и 2, К и в примере 28. LC-MS: Rt=3,79 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 441,2; UPLC-MS 4.

Пример 105. (*S*)-8'--(Дифторметокси)-8-фтор-7-(трифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



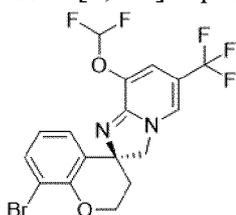
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АQ на стадиях 1-4, К, G, H, I и в примере 28. LC-MS: Rt=0,92 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 475,2; UPLC-MS 1.

Пример 106. (*S*)-8'--(Дифторметокси)-7-((дифторметил)тио)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, АQ на стадиях 1-4, К, АW, L, на стадиях 1 и 2 и в примере 28. LC-MS: Rt=0,89 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 473,1; UPLC-MS 1.

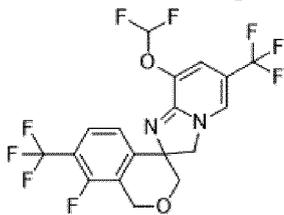
Пример 107. (*S*)-8-Бром-8'--(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, J на стадиях 1 и 2, К, G, H, I и в примере 28. LC-MS: Rt=0,77

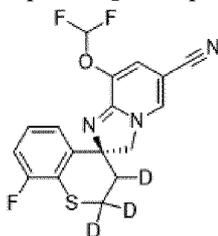
мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  451,0/453,0; UPLC-MS 1.

Пример 108. *rac*-8-(Дифторметокси)-8'-фтор-6,7'-бис-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изохроман]



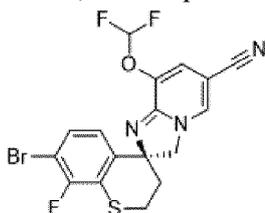
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, ВZ на стадиях 1-6, О и в примере 28. LC-MS:  $R_t=0,97$  мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  459,1; UPLC-MS 1.

Пример 109. (2*S*)-8-(Дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрил-2',2',3'-*d*<sub>3</sub>



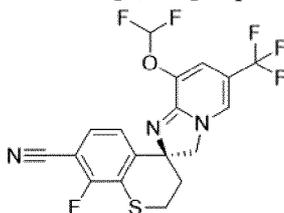
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений В, АQ на стадиях 1-4, К, G, H, I, CF на стадии 2, СВ на стадии 3 и в примере 28. LC-MS:  $R_t=2,71$  мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  367,3/368,3; UPLC-MS 4.

Пример 110. (*S*)-7'-Бром-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрил



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений В, СВ на стадии 1-4, АО, J на стадиях 1 и 2, К и в примере 2. LC-MS:  $R_t=3,94$  мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  442,1/444,1; UPLC-MS 4.

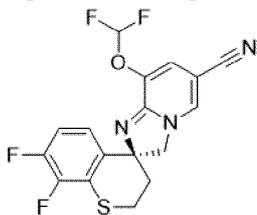
Пример 111. (*S*)-8-(Дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-7'-карбонитрил



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, СВ на стадиях 1-4, АО, в примере 2 и в примере 15. LC-MS:

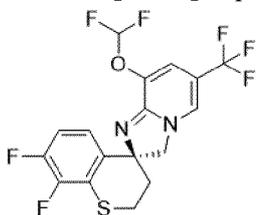
Rt=3,43 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  432,2/433,2; UPLC-MS 4.

Пример 112. (*S*)-8-(Дифторметокси)-7',8'-дифтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрил



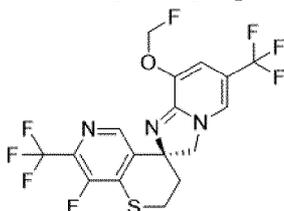
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений В, СВ на стадиях 1-4, АО, G, H, I и в примере 28. LC-MS: Rt=0,79 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  382,2; UPLC-MS 1.

Пример 113. (*S*)-8-(Дифторметокси)-7',8'-дифтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]



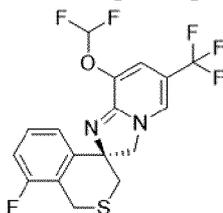
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, СВ на стадиях 1-4, АО, G, H, I и в примере 28. LC-MS: Rt=0,81 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  425,2; UPLC-MS 1.

Пример 114. (*S*)-8'-Фтор-8-(фторметокси)-6,7'-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений Е, CF на стадиях 1-9 и в примере 4. LC-MS: Rt=0,82 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  458,1; UPLC-MS 1.

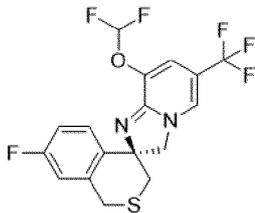
Пример 115. (*S*)-8-(Дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохроман]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, CG, J на стадиях 1 и 2, К и в примере 2. LC-MS: Rt=3,43

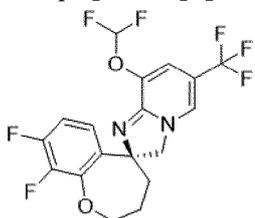
мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  407,1; UPLC-MS 4.

Пример 116. (S)-8-(Дифторметокси)-7'-фтор-6-(трифторметил)-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохроман]



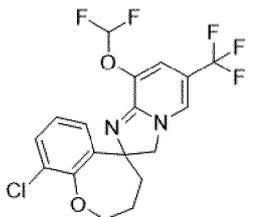
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, СВ на стадиях 1 и 2, J на стадиях 1 и 2, К и в примере 2. LC-MS: Rt=3,33 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  407,1; UPLC-MS 4.

Пример 117. (S)-8'-(Дифторметокси)-8,9-дифтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H,3'H-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



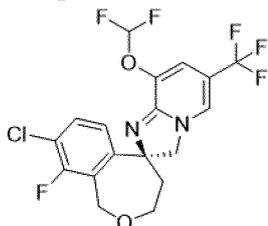
Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, СН на стадиях 1-9, G и в примере 28. LC-MS: Rt=0,78 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  423,2; UPLC-MS 1.

Пример 118. *rac*-9-Хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H,3'H-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, СН на стадиях 1 и 2, J на стадиях 1 и 2 и в примере 2. LC-MS: Rt=0,76 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  421,1/423,1; UPLC-MS 1.

Пример 119. (S)-8-Хлор-8'-(дифторметокси)-9-фтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-1H,3'H-спиро[бензо[*c*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]

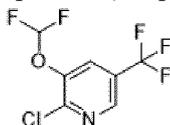


Получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений А, СJ на стадиях 1-10, G и в примере 28. LC-MS: Rt=0,78 мин.;

MS масса/заряд  $[M+H]^+$  439,2/441,2; UPLC-MS 1.

**Получение промежуточных соединений**

Промежуточное соединение А. 2-Хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин



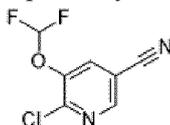
С применением Varourtec (R2C/R4/Varourtec Flow Commander R Series Platform Report, версия: 1.9.9.5) смешивали раствор 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ол в ацетонитриле (0,5 моль/л, скорость потока 3,08 мл/мин.) с раствором КОН в воде (6 моль/л, скорость потока 3,85 мл/мин.) с последующим добавлением раствора диэтил(бромдифторметил)фосфоната в ацетонитриле (1 моль/л, скорость потока 3,08 мл/мин.) через второй Т-образный разветвитель и затем вводили в реакцию в спирали с PFA объемом 10 мл со временем удержания 1 мин. Полученную двухфазную смесь перемешивали в течение ночи при к. т., слои разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью ТВМЕ. Объединенные органические слои промывали 2× с помощью 2 н. водн. NaOH, затем 2× соевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с применением Rotavap (наиболее низкое давление 10 мбар/температура бани 40°C). Неочищенный продукт перегоняли и фракции, содержащие продукт, объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости.

$^1H$  ЯМР (600 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,77 (dd, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,50 (t, 1H).

Промежуточное соединение А можно также синтезировать с помощью следующего альтернативного пути.

Добавляли по каплям диэтил(бромдифторметил)фосфонат (17,4 мл, 101 ммоль) в раствор 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ола (10 г, 50,6 ммоль) и КОН (56,8 г, 1012 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) и воде (100 мл), охлажденный с помощью ледяной бани: **ВНИМАНИЕ: ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ!** После перемешивания в течение 10 мин. при 0°C реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и затем разделяли между водой и DCM. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

Промежуточное соединение В. 6-Хлор-5-(дифторметокси)никотинитрил

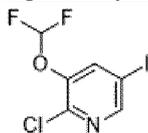


Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,61 г, 0,52 ммоль) в смесь 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-йодпиридина (промежуточного соединения С, 2,0 г, 5,24 ммоль) и цианида цинка (0,62 г, 5,24 ммоль) в DMF (15 мл) в атмосфере аргона и нагревали RM на масляной бане при 90°C в течение 16 ч. Затем охлажденную RM разделяли между ТВМЕ и  $H_2O$ , затем суспензию фильтровали через Nufflo, и слои разделяли. Водн. слой промывали с

помощью ТВМЕ, затем объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж с 24 г силикагеля, элюент гексан:DCM от 95:5 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,80 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,39 (t, 1H).

Промежуточное соединение C. 2-Хлор-3-(дифторметокси)-5-йодпиридин

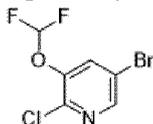


Нагревали смесь 5-бром-2-хлор-3-(дифторметокси)пиридина (промежуточного соединения D, 20,8 г, 72,4 ммоль), йодида натрия (21,7 г, 145 ммоль), йодида меди(I) (0,69 г, 3,62 ммоль) и транс-*N,N*-диметил-1,2-циклогександиамина (1,14 мл, 7,24 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) при перемешивании в течение 16 ч. при  $110^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Охлажденную РМ фильтровали через Нуфлo, выпаривали и остаток разделяли между ТВМЕ и солевым раствором. Водный слой экстрагировали дополнительно  $2\times$  с помощью ТВМЕ, объединенные органические слои промывали насыщенным водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  с последующим промыванием солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,38 (t, 1H).

LC-MS: Rt=1,04 минуты; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 305,8/307,8; UPLC-MS 1.

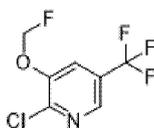
Промежуточное соединение D. 5-Бром-2-хлор-3-(дифторметокси)пиридин



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения А путем замены 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ола на 5-бром-2-хлор-3-гидроксипиридин. После проведения реакции собирали двухфазную систему и перемешивали при к. т. Фазы разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью ТВМЕ. Объединенные органические слои промывали  $2\times$  с помощью водн. 2 н.  $\text{NaOH}$ , затем  $3\times$  солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали на роторном испарителе (175 мбар/ $40^\circ\text{C}$ ). Остаток растворяли в DCM и экстрагировали  $2\times$  с помощью водн. 2 н.  $\text{HCl}$ , промывали солевым раствором и фазы разделяли с применением разделителя фаз. Органический слой концентрировали на роторном испарителе (наиболее низкое давление 100 мбар/температура бани  $40^\circ\text{C}$ ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,50 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,42 (t, 1H).

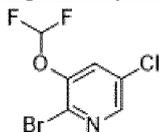
Промежуточное соединение E. 2-Хлор-3-(фторметокси)-5-(трифторметил)пиридин



Добавляли частями гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,81 г, 20,2 ммоль) в раствор 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин-3-ола (3,50 г, 17,5 ммоль) в DMF (40 мл) при к. т. После перемешивания в течение 30 мин. при к. т. добавляли по каплям бромфторметан в ацетонитриле (17,5 мл, 35,1 ммоль) в течение 2 мин. и RM перемешивали 18 ч. при к. т. Затем RM разделяли между EtOAc и H<sub>2</sub>O, водн. слои дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc, затем объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Неочищенный продукт адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж с 80 г силикагеля, гексан:ТВМЕ от 100:0 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,71-8,52 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,12 (d, 2H).

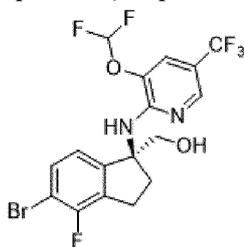
Промежуточное соединение F. 2-Бром-5-хлор-3-(дифторметокси)пиридин



Добавляли 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (731 мг, 4,80 ммоль) в смесь 2-бром-5-хлорпиридин-3-ола (500 мг, 2,40 ммоль) и карбоната калия (398 мг, 2,88 ммоль) в DMF (6 мл) и воды (0,75 мл) при к. т. и затем RM нагревали при 100°C в течение 17 ч. Охлажденную RM выливали в воду и экстрагировали 3× с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали 2× водой и разделяли с помощью разделителя фаз. Органические слои концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого жидкого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,43 (t, 1H).

Промежуточное соединение G. (S)-(5-Бром-1-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанол



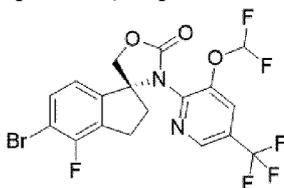
В суспензию (S)-5-бром-3'-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-оксазолидин]-2'-он) (промежуточного соединения H, 820 мг, 1,24 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли THF (10 мл) с последующим добавлением водн. 30% NaOH (2,47 мл, 9,90 ммоль). Перемешивали RM в течение 4 ч. при 70°C, охлаждали и разделяли между насыщенным водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и EtOAc. Водный слой

экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Неочищенный продукт адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:[DCM-MeOH 95:5] от 90:10 до 40:60). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,02 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55-7,16 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,54 (t, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,12 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,65 (q, 1H), 2,34-2,18 (m, 1H).

LC-MS: Rt=1,30 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 471,0/472,9; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение Н. (*S*)-5-Бром-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4-фтор-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-оксазолидин]-2'-он

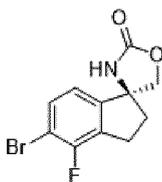


В раствор (*S*)-5-бром-4-фтор-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-оксазолидин]-2'-она (промежуточного соединения I, 1,0 г, 3,29 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин (промежуточное соединение А, 1,06 г, 4,27 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,14 г, 6,57 ммоль) и бромид меди(I) (0,24 г, 1,64 ммоль) в атмосфере Ar. РМ перемешивали в течение 1 ч. при 120°C в нагревательном блоке и затем в течение 1 ч. при 140°C в микроволновой печи. Добавляли дополнительное количество 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 400 мг, 1,62 ммоль) и РМ перемешивали дополнительно в течение 1,5 ч. при 120°C в нагревательном блоке. Затем охлажденную РМ фильтровали через слой фильтрующей среды Нуфло и фильтрат разделяли между насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc. Водн. слои экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали с помощью H<sub>2</sub>O и солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Неочищенный продукт адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:ТВМЕ от 100:0 до 40:60). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде красно-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64-7,16 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 4,67 (dd, 2H), 2,97 (q, 3H), 2,57 (dt, 1H).

LC-MS: Rt=1,26 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 496,8/498,8; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение I. (*S*)-5-Бром-4-фтор-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-оксазолидин]-2'-он

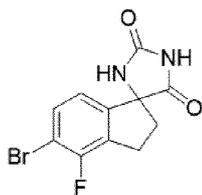


В раствор (*S*)-(1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанола (промежуточного соединения J, 10 г, 38,1 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (11,1 мл, 80 ммоль) в DCM (150 мл) добавляли по каплям трифосген (4,52 г, 15,2 ммоль) в DCM (50 мл) в течение 1 ч., в то же время поддерживали температуру ниже 25°C. RM перемешивали в течение 1 ч. при к. т., гасили насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и затем перемешивали в течение 15 мин. при к. т. Смесь разбавляли насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl и с помощью DCM. Водный слой экстрагировали 2× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,85 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 286,0/287,9; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение J. (*S*)-(1-Амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанол

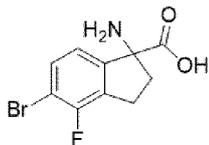
Стадия 1. *rac*-5'-Бром-4'-фтор-2',3'-дигидроспиро[имидазолидин-4,1'-инден]-2,5-дион



В смесь 5-бром-4-фторинданона (100 г, 436 ммоль) и карбоната аммония (502 г, 5,23 моль) в метаноле (1,2 л) и воде (1,2 л) добавляли KCN (35,5 г, 545 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Затем MeOH удаляли из охлажденной RM при пониженном давлении и осажденный продукт собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали 3× водой (500 мл) и высушивали в глубоком вакууме в течение 8 ч. при 50°C с получением указанного в заголовке соединения в виде черного твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,93 (br, s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,26-15 (m, 1H).

Стадия 2. *rac*-1-Амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновая кислота

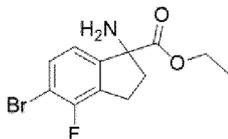


К 5'-бром-4'-фтор-2',3'-дигидроспиро[имидазолидин-4,1'-инден]-2,5-диону (стадия 1, 120 г, 401 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1,2 л) добавляли KOH (225 г, 4,01 моль) и RM нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. RM охлаждали до к. т., нейтрализовали до pH=6~7 с помощью водн. 6 н. HCl и осадок собирали путем фильтрации, промывали водой (500 мл)

и ТВМЕ (500 мл). Твердое вещество высушивали в вакууме при 50°C в течение 6 ч. с получением указанного в заголовке соединения в виде черного твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,58-7,51 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,16 -2,02 (m, 1H).

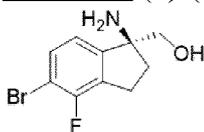
Стадия 3. *rac*-Этил-1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоксилат



Добавляли SOCl<sub>2</sub> (156 мл) в EtOH (2,0 л), охлажденном при -10°C, и раствор перемешивали при -10°C в течение 30 мин. Затем в раствор добавляли DMF (7 мл) и 1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновую кислоту (стадия 2, 130 г, 474 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 4,5 ч. RM выпаривали и остаток растворяли в H<sub>2</sub>O (500 мл) и DCM (1,0 л). Добавляли насыщенный водн. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 мл), водную фазу экстрагировали 2× с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде черного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,64-7,49 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,19-2,91 (m, 2H), 2,77 -2,58 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 1H), 1,13 (t, 3H).

Стадия 4. (*S*)-(1-Амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанол



Растворяли этил-1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоксилат (стадия 3, 135 г, 447 ммоль) в THF (1,5 л) и раствор охлаждали с помощью ледяной бани. Затем добавляли порциями LiAlH<sub>4</sub> (22 г, 581 ммоль) при 0°C в перемешиваемую RM и перемешивание продолжали дополнительно в течение 3 ч. при к. т. Затем повторно охлаждали RM до 0°C и осторожно добавляли по каплям воду (20 мл) с последующим добавлением 15% водн. NaOH (60 мл) и воды (20 мл). Добавляли MgSO<sub>4</sub> и суспензию перемешивали в течение 30 мин. и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент петролейный эфир:EtOAc от 50:50 до 0:100) с получением рацемического продукта в виде серого твердого вещества. Затем разделяли рацемат с помощью SFC (прибор: Thar 200 для препаративной SFC; колонка: Cellulose-2, 300 × 50 мм I. D., 10 мкм, 38°C; элюент: CO<sub>2</sub>: [изопропанол+0,1% NH<sub>4</sub>OH] 80: 20; скорость потока: 200 мл/мин.; обнаружение: 220 нм; BPR: 100 бар; введения: 600 × 5 мл) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования.

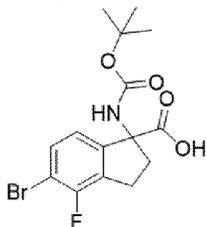
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,51-7,40 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 3,34 (d, 2H), 3,00-2,84 (m, 1H), 2,84-2,65 (m, 1H), 2,33-2,19 (m, 1H), 1,88-1,71 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,55 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 260,1/ 262,0; UPLC-MS 2.

Хиральная HPLC:  $R_t=6,19$  мин.; при этом (*R*)-(1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования,  $R_t=7,31$  мин.; C-HPLC 3.

Промежуточное соединение J можно также синтезировать посредством следующего альтернативного пути.

Стадия 1A. *rac*-5-Бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновая кислота



Добавляли Вос-ангидрид (11,14 мл, 48,0 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (8,48 г, 80 ммоль) в смесь *rac*-1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты (стадия 2, 10,96 г, 40 ммоль) в воде (20 мл) и  $\text{AcCN}$  (100 мл) и перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Затем охлаждали РМ с помощью ледяной бани и подкисляли с помощью 20% водн. раствора  $\text{KHSO}_4$ , и смесь экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ , объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток растирали со смесью  $\text{Et}_2\text{O}$ -гексан 2:1, фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

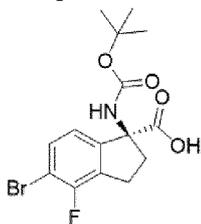
LC-MS:  $R_t=1,07$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}-\text{H}]^-$  372,0/374,0; UPLC-MS 1.

Стадия 2A. (*S*)-5-Бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновая кислота

В суспензию *rac*-5-бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты (стадия 1A, 12,72 г, 34 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (50 мл) добавляли цинхонидин (6,01 г, 20,40 ммоль) и  $\text{NEt}_3$  (1,90 мл, 13,60 ммоль) и смесь нагревали с получением прозрачного раствора. Прозрачный раствор концентрировали (удаление прибл. 90-95%  $\text{EtOH}$ ) и оставшееся масло растворяли в ТВМЕ (80 мл) при  $55^\circ\text{C}$ , затем вводили затравки кристаллов цинхонидиновой соли (*R*)-5-бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты и обеспечивали медленное охлаждение РМ до к. т. В суспензию добавляли гексан (25 мл) и перемешивание продолжали в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество гексана (10 мл) и обеспечивали охлаждение РМ с помощью ледяной бани, и собирали бежевое твердое вещество путем фильтрации. Твердое вещество растворяли в  $i\text{PrOH}$  (40 мл) при  $75^\circ\text{C}$  и ТВМЕ (30 мл) и добавляли гептан (40 мл), и в раствор вводили затравки кристаллов цинхонидиновой соли (*R*)-5-бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты. Обеспечивали отстаивание смеси в течение 18 ч. и кристаллы собирали путем фильтрации и высушивали с получением цинхонидиновой соли (*R*)-5-бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты (ее 99%). В результате кристаллизации исходного раствора после

второй кристаллизации 2× из смеси *i*PrOH-ТВМЕ-гексан получали цинхонидиновую соль указанного в заголовке соединения в виде светло-бежевого твердого вещества (ее 99,6%).

Стадия 3А. (*S*)-5-Бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновая кислота



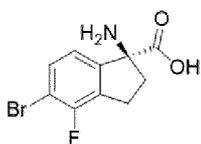
Суспендировали суспензию цинхонидиновой соли (*S*)-5-бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты (стадия 2А, 1,34 г, 2,0 ммоль) в EtOH и охлаждали с помощью ледяной бани. Добавляли водн. HCl (4 н.) до достижения значения pH=3-4 и RM перемешивали в течение 10 мин. и экстрагировали 3× с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали холодным водн. HCl (0,2 н.), 2× соевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде пены.

В качестве альтернативы, *rac*-5-бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновую кислоту можно отделять с помощью хиральной SFC (прибор: Thar 200 для препаративной SFC; колонка: Chiralpak AD 300 × 50 мм, I. D. 10 мкм, 38°C; элюент: CO<sub>2</sub>: [MeOH+0,1% NH<sub>4</sub>OH] 70:30; скорость потока: 200 мл/мин.; обнаружение: 220 нм; BPR: 100 бар) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования.

LC-MS: Rt=1,03 мин.; MS масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 372,1/374,1; UPLC-MS 2.

Хиральная HPLC: Rt=2,74 мин.; при этом (*R*)-5-бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновая кислота представляла собой второй пик элюирования, Rt=3,82 мин.; C-SFC 19.

Стадия 4А. Гидрохлорид (*S*)-1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты.

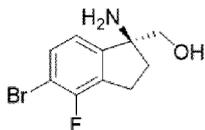


Добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 н., 10 мл, 40 ммоль) в раствор (*S*)-5-бром-1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты (стадия 3А, 2,13 г, 5,7 ммоль) в DCM (3 мл) и RM перемешивали в течение 1 ч. при к. т. RM концентрировали и остаток растирали с Et<sub>2</sub>O. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого кристаллического твердого вещества после фильтрации и высушивания.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,72-7,63 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,33-3,25 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H).

Стадия 5А. Гидрохлорид (*S*)-(1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-

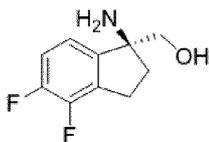
ил)метанола



В суспензию гидрохлорида (*S*)-1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновой кислоты (стадия 4А, 1,77 г, 5,7 ммоль) в THF (30 мл) добавляли раствор  $\text{BH}_3$  в THF (1 М, 17,10 мл, 17,10 ммоль) при к. т. при положительном давлении аргона. РМ перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и затем гасили путем добавления по каплям смеси MeOH/THF. РМ выпаривали 3× с помощью MeOH, добавляли раствор HCl в Et<sub>2</sub>O (2 М, 3,1 мл, 6,2 ммоль) и смесь разбавляли с помощью дополнительного количества Et<sub>2</sub>O и перемешивали в течение 1 ч. при охлаждении на ледяной бане. Собирали белое твердое вещество путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,25-2,90 (m, 2H), 2,52-2,43 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H).

Промежуточное соединение К (*S*)-(1-Амино-4,5-дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанол



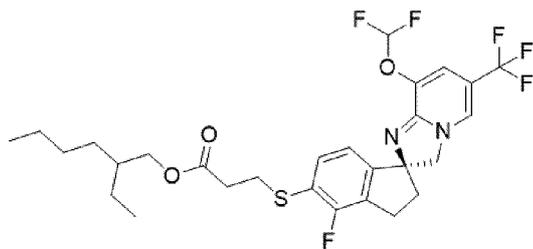
Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения М, стадия 7, путем замены 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточного соединения М, стадия 6) на *rac*-1-амино-4,5-дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-карбоновую кислоту. Энантимеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: VWR LaPrep HPLC prep; колонка: Chiralcel OZ-I 20 мкм, 5 × 42 см; элюент: Гептан: EtOH: MeOH 95:2,5:2,5+0,1% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 100 мл/мин.; обнаружение: 260 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования.

LC-MS: Rt=0,41 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 200,1; UPLC-MS 1.

Хиральная HPLC: Rt=5,60 мин.; при этом (*R*)-(1-амино-4,5-дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=8,8 мин.; C-HPLC 1.

Промежуточное соединение L. (*S*)-8-(Дифторметокси)-4'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-5'-тиол

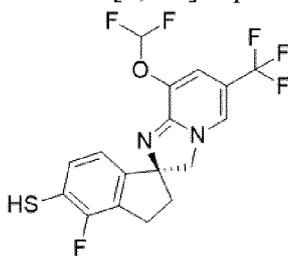
Стадия 1. 2-Этилгексил-3-(((*S*)-8-(дифторметокси)-4'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-5'-ил)тио)пропаноат



Перемешивали смесь (*S*)-5'-бром-8-(дифторметокси)-4'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена] (пример 1, 30,0 мг, 0,07 ммоль), 2-этилгексил-3-меркаптопропаноата (0,023 мл, 0,10 ммоль), хантphos (3,83 мг, 6,62 мкмоль), DIPEA (0,017 мл, 0,10 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6,06 мг, 6,62 мкмоль) и 1,4-диоксана (0,5 мл) в течение 24 ч. при 100°C. Охлажденную RM разделяли между EtOAc и водой, водн. фазу экстрагировали 2× с помощью EtOAc и высушенные органические слои выпаривали. Выделенный материал очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж SNAP на 10 г, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 0:100), и фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=1,22 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 591,3; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (*S*)-8-(Дифторметокси)-4'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-5'-тиол

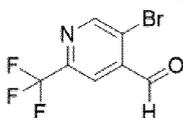


Добавляли NaOEt в EtOH (28 мкл, 0,075 ммоль) в раствор 2-этилгексил-3-(((*S*)-8-(дифторметокси)-4'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-5'-ил)тио)пропаноата (стадия 1, 22,49 мг, 0,038 ммоль) в EtOH (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 ч. при к. т. RM разделяли между насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl и EtOAc и высушенный органический слой выпаривали. Выделенный материал очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж с 10 г SNAP, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50), и фракции, содержащие продукт, выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,76 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 407,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение М (*S*)-3,6'-бис-(Трифторметил)-5,6-дигидро-3'*H*-спиро[циклопента[с]пиридин-7,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-8'-ол

Стадия 1. 5-Бром-2-(трифторметил)изоникотинальдегид

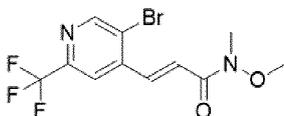


Охлаждали раствор диизопропиламида лития (2 М, 11,68 мл, 23,36 ммоль) в THF (25 мл) до -78°C с применением бани с сухим льдом/ацетоном и добавляли по каплям раствор

5-бром-2-(трифторметил)пиридина (4,4 г, 19,47 ммоль) в THF (5 мл). RM перемешивали при данной температуре в течение 1 ч., затем добавляли DMF (1,81 мл, 23,36 ммоль) и RM перемешивали дополнительно в течение 1 ч. RM гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, медленно нагревали до к. т. и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой последовательно промывали солевым раствором, высушивали с помощью разделителя фаз и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент циклогексан:EtOAc от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,18 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

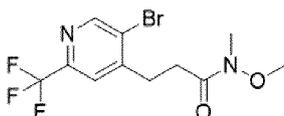
Стадия 2. (E)-3-(5-Бром-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-*N*-метокси-*N*-метилакриламид



В раствор 5-бром-2-(трифторметил)изоникотинальдегида (стадия 1, 2,0 г, 7,64 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли *N*-метокси-*N*-метил-2-(трифенилфосфораниден)ацетамид (4,16 г, 11,46 ммоль). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем гасили солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли, высушивали с помощью разделителя фаз и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент циклогексан:EtOAc от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=1,00 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 339,0; UPLC-MS 1.

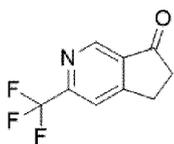
Стадия 3. 3-(5-Бром-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-*N*-метокси-*N*-метилпропанамид



В стеклянный автоклав (Hastelloy) загружали (E)-3-(5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-*N*-метокси-*N*-метилакриламид (стадия 2, 2,69 г, 7,93 ммоль), порошок Rh на оксиде алюминия 5% (Engelhard 8011, 675 мг) и EtOAc (100 мл). Автоклав закрывали и применяли давление H<sub>2</sub> 2,1 бар. Реакционную смесь перемешивали при таких условиях при к. т. в течение 5 ч. Затем добавляли дополнительное количество катализатора (0,2 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. в атмосфере H<sub>2</sub> (2,1 бар). RM фильтровали через слой целита. Целит дважды промывали с помощью EtOAc и объединенные фильтраты концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,98 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 341,1; UPLC-MS 1.

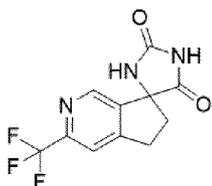
Стадия 4. 3-(Трифторметил)-5,6-дигидро-7*H*-циклопента[с]пиридин-7-он



Охлаждали раствор 3-(5-бром-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)-*N*-метокси-*N*-метилпропанамида (стадия 3, 2,64 г, 7,20 ммоль) в THF (60 мл) до  $-78^{\circ}\text{C}$  с применением бани с сухим льдом/ацетоном и добавляли по каплям раствор *n*-BuLi в гексанах (1,6 М, 6,75 мл, 10,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили с помощью насыщенного водн.  $\text{NH}_4\text{OH}$ , нагревали до к. т. и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои последовательно промывали с помощью 1 н. водн. HCl, высушивали над разделителем фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент циклогексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,77 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  202,1; UPLC-MS 1.

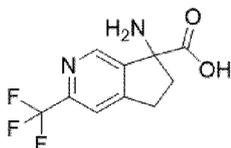
Стадия 5. 3-(Трифторметил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-7,4'-имидазолидин]-2',5'-дион



Нагревали смесь 3-(трифторметил)-5,6-дигидро-7*H*-циклопента[с]пиридин-7-она (стадия 4, 1,25 г, 5,66 ммоль), карбоната аммония (6,52 г, 67,9 ммоль), EtOH (25 мл), воды (25 мл) и KCN (921 мг, 14,1 ммоль) при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 15 ч. В охлажденную RM добавляли воду и RM экстрагировали с помощью EtOAc. Последовательно промывали объединенные органические слои с помощью 1 н. водн. HCl, высушивали над разделителем фаз и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,62 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  272,1; UPLC-MS 1.

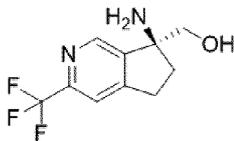
Стадия 6. 7-Амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-карбоновая кислота



Нагревали смесь 3-(трифторметил)-5,6-дигидроспиро[циклопента[с]пиридин-7,4'-имидазолидин]-2',5'-диона (стадия 5, 1,31 г, 4,83 ммоль), KOH (1,491 г, 26,6 ммоль) и воды (20 мл) при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 2 дней при перемешивании. Охлажденную RM подкисляли до pH 3-4 с применением 1 н. водн. HCl и промывали с помощью EtOAc. Водн. слой лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения, которое содержит NaCl, и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,34 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 247,2; UPLC-MS 1.

Стадия 7. (*S*)-(7-Амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-ил)метанол

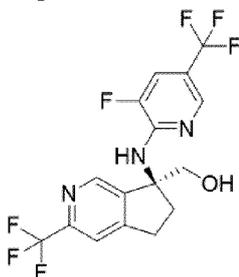


В раствор 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-карбоновой кислоты (стадия 6, 2,40 г, 4,84 ммоль) в THF (30 мл) при к. т. добавляли комплекс боран-тетрагидрофуран (1 М, 15,0 мл, 15,0 ммоль). RM перемешивали в течение 4 ч. при к. т., затем осторожно гасили метанолом и концентрировали. Остаток повторно растворяли в метаноле и концентрировали до сухого состояния дополнительно два раза. Затем добавляли HCl в этаноле (1,25 н., 50 мл), полученную смесь перемешивали в течение 15 мин. при к. т. и концентрировали до сухого состояния с применением роторного испарителя. Повышали основность остатка с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои последовательно промывали солевым раствором, высушивали над разделителем фаз и концентрировали *in vacuo* с получением рацемического продукта. Затем рацемат разделяли с помощью хиральной HPLC (прибор: система Gilson Prep HPLC; колонка: LuxCel-2, 5 мкм, 21,2 × 250 мм, 25°C; элюент: гептан:MeOH:EtOH 90:5:5+0,1% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 10 мл/мин.; обнаружение: 254 нм; объем введения: 2 мл) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования.

LC-MS: Rt=0,41 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 233,2; UPLC-MS 1.

Хиральная HPLC: Rt=11,82 мин.; при этом (*R*)-(7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=16,08 мин.; C-HPLC 17.

Стадия 8. (*S*)-(7-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-ил)метанол

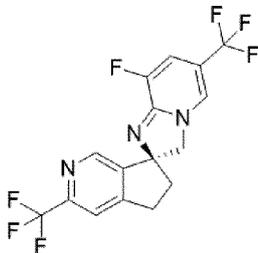


Во флакон для микроволновой обработки загружали (*S*)-(7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-ил)метанол (стадия 7, 148 мг, 637 мкмоль), 2,3-дифтор-5-(трифторметил)пиридин (95 мкл, 765 мкмоль), *i*PrOH (3 мл) и диизопропилэтиламин (334 мкл, 1,91 ммоль). Флакон закрывали и нагревали до 160°C в микроволновой печи в течение 6 часов. RM гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали над разделителем фаз

и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент циклогексан:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=1,16 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 396,2; UPLC-MS 1.

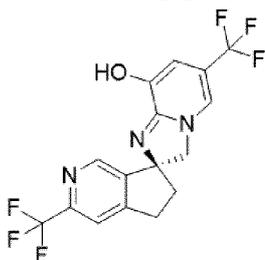
Стадия 9. (S)-8'-Фтор-3,6'-бис-(трифторметил)-5,6-дигидро-3'H-спиро[циклопента[с]пиридин-7,2'-имидазо[1,2-а]пиридин]



В раствор (S)-(7-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-7-ил)метанола (стадия 8, 140 мг, 350 мкмоль) в толуоле (5 мл) добавляли тионилхлорид (260 мкл, 3,54 ммоль). RM нагревали до 80°C в течение 1 ч., затем гасили с помощью MeOH и концентрировали до сухого состояния. Повышали основность остатка с применением насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои высушивали над разделителем фаз и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент циклогексан:EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,66 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 378,2; UPLC-MS 1.

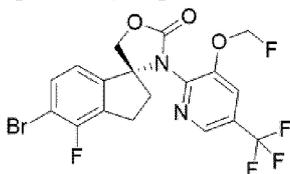
Стадия 10. (S)-3,6'-бис-(Трифторметил)-5,6-дигидро-3'H-спиро[циклопента[с]пиридин-7,2'-имидазо[1,2-а]пиридин]-8'-ол



Охлаждали раствор 2-(метилсульфонил)этанола (92 мг, 0,73 ммоль) в DMF (3 мл) до 0°C с применением ледяной бани, и добавляли NaNH (60% в минеральном масле, 35,0 мг, 0,88 ммоль). Через 30 мин. добавляли по каплям раствор (S)-8'-фтор-3,6'-бис-(трифторметил)-5,6-дигидро-3'H-спиро[циклопента[с]пиридин-7,2'-имидазо[1,2-а]пиридина] (стадия 9, 110 мг, 290 мкмоль) в DMF (1 мл). Обеспечивали нагревание RM до к. т. и перемешивали в течение 4 ч. RM гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (разделитель фаз) и концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (элюент DCM:MeOH от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,67 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  376,2; UPLC-MS 1.

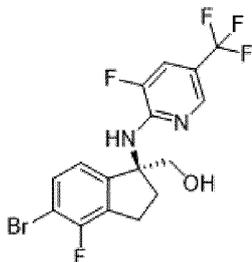
Промежуточное соединение N. (S)-5-Бром-4-фтор-3'-(3-(фторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-оксазолидин]-2'-он



Перемешивали смесь (S)-5-бром-4-фтор-2,3-дигидроспиро[инден-1,4'-оксазолидин]-2'-она (промежуточного соединения I, 40 мг, 0,120 ммоль), 2-хлор-3-(фторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения E, 41,4 мг, 0,180 ммоль), CuI (11,45 мг, 0,060 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (78 мг, 0,240 ммоль) в DMF (2 мл) в течение 4 ч. при 120°C в пробирке Асе для работы под давлением. Охлажденную РМ разбавляли с помощью EtOAc, органическую фазу промывали 2× насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (силикагель, элюент с-гексан/EtOAc от 100/0 до 50/50) и фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=1,24 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  479,1/481,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение O. (S)-(5-Бром-4-фтор-1-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанол

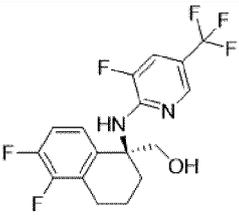
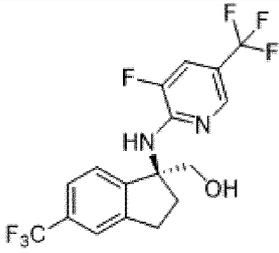
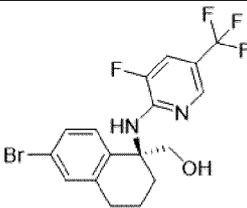


Нагревали смесь (S)-(1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанола (промежуточного соединения J, 900 мг, 3,39 ммоль), 2,3-дифтор-5-(трифторметил)пиридина (517 мкл, 4,07 ммоль) и DIPEA (2,4 мл, 13,56 ммоль) в iPrOH (2,6 мл) в микроволновой печи в течение 2 ч. при 160°C. Охлажденную РМ выпаривали, остаток поглощали в DCM и выпаривали на Isolute для очистки с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 12 г, элюент от 0% до 60% EtOAc в с-гексане). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения.

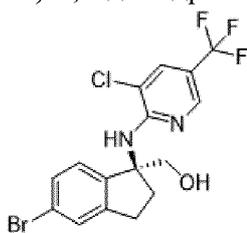
LC-MS: Rt=6,59 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  423,2/425,1; UPLC-MS 4.

Следующие промежуточные соединения O1, O2 и O3 получали с применением способов, применяемых для получения промежуточного соединения O.

Промежуточное соединение	Структура	Данные о характеристиках

O1	 <p>(S)-(5,6-Дифтор-1-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол</p>	<p>LC-MS: Rt=1,27 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 377,2; UPLC-MS 1.</p>
O2	 <p>(S)-(1-((3-Фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанол</p>	<p>LC-MS: Rt=1,28 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 395,1; UPLC-MS 1.</p>
O3	 <p>(S)-(6-Бром-1-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол</p>	<p>LC-MS: Rt=1,36 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 419,1/421,1; UPLC-MS 1.</p>

Промежуточное соединение P. (S)-(5-Бром-1-((3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанол

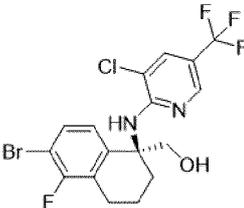
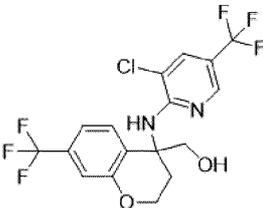


В раствор (S)-(1-амино-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанола (промежуточного соединения CL, 5,15 г, 21,27 ммоль) в iPrOH (22 мл) добавляли 3-хлор-2-фтор-5-(трифторметил)пиридин (4,80 г, 24,04 ммоль) и DIPEA (7,43 мл, 42,5 ммоль) при к.

т. RM подвергали воздействию ультразвука и перемешивали в течение 10 мин. при к. т., затем нагревали в микроволновой печи в течение 80 мин. при 170°C. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Органический слой промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г диоксида кремния RediSep, элюент гептан:EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения.

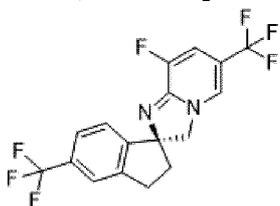
LC-MS: Rt=1,36 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 421,1/423,1; UPLC-MS 1.

Следующие промежуточные соединения P1 и P2 получали с применением способов, применяемых для получения промежуточного соединения P.

Промежуточное соединение	Структура	Данные о характеристиках
P1	 <p>(S)-6-Бром-1-((3-хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол</p>	LC-MS: Rt=1,43 мин.; MS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 453,1/455,1; UPLC-MS 1.
P2	 <p>rac-(4-((3-Хлор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-7-(трифторметил)хроман-4-ил)метанол</p>	LC-MS: Rt=1,96 мин.; MS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 427,2/429,2; UPLC-MS 5

Промежуточное соединение Q. (S)-5',6-бис-(Трифторметил)-2',3'-дигидро-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-8-ол

Стадия 1. (S)-8-Фтор-5',6-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]

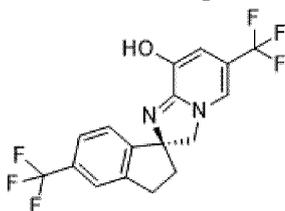


Добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0,54 мл, 7,41 ммоль) в раствор (*S*)-(1-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанола (промежуточного соединения O2, 292 мг, 0,741 ммоль) в толуоле (2 мл) при к. т. в закрытом флаконе. РМ перемешивали и нагревали при 80°C в течение 30 мин., охлаждали и затем разбавляли с помощью DCM. Органическую фазу промывали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  с последующим промыванием солевым раствором, отделением с помощью картриджа для разделения фаз. В результате концентрирования органического слоя получали желтое масло, которое растирали с MeOH, фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,80 (s, 1 H), 7,49-7,64 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 4,23-4,51 (m, 2 H), 3,08-3,22 (m, 1 H), 2,91-3,08 (m, 1 H), 2,26-2,52 (m, 2 H).

LC-MS: Rt=3,30 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  377,1; UPLC-MS 4.

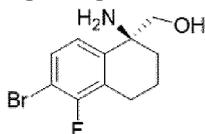
Стадия 2. (*S*)-5',6-бис-(Трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-8-ол



Добавляли гидрид натрия (57 мг, 1,35 ммоль) к перемешиваемому раствору 2-(метилсульфонил)этанола (57 мг, 459 мкмоль) в DMF (1,5 мл), охлаждали с помощью ледяной бани. РМ перемешивали в течение 10 мин. при 0°C, после чего добавляли (*S*)-8-фтор-5',6-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден] (стадия 1, 169 мг, 450 мкмоль). После перемешивания в течение 90 мин. РМ повторно охлаждали до 0°C, и получали и добавляли дополнительно 0,3 экв. раствора алкоксида натрия в DMF. Затем после дополнительно 30 мин. при к. т. РМ выливали в насыщенный водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , экстрагировали 2× с помощью EtOAc, объединенные органические фазы промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж с 10 г  $\text{SiO}_2$  SNAP, элюент DCM:MeOH от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде серого порошка.

LC-MS: Rt=0,78 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  375,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение R. Гидрохлорид (*S*)-(1-амино-6-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанола



Суспендировали (*S*)-1-амино-6-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоновую кислоту (5 г, 15,3 ммоль) в THF (10 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до 0°C. В РМ добавляли по каплям комплекс борана и THF в THF (1 М, 100 мл, 100 ммоль) в течение 30 мин. РМ перемешивали при к. т. в течение 18 часов, затем осторожно гасили с

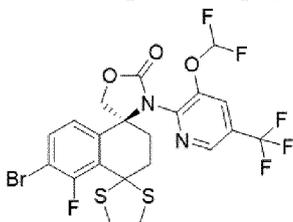
помощью MeOH и выпаривали, совместно выпаривая дополнительно 3× с MeOH. Остаток разбавляли с помощью MeOH, и добавляли 2 М раствора HCl в Et<sub>2</sub>O (10 мл, 20 ммоль). Добавляли дополнительное количество Et<sub>2</sub>O, пока не образовывался осадок, и RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Твердое вещество собирали путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,52 (s, 3H), 7,65 (t, 1H), 7,51 (d, 1H), 5,79 (t, 1H), 3,65 (d, 2H), 2,85-2,73 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,22 (dd, 1H), 1,95-1,82 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,57 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 274,1/276,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение S. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]

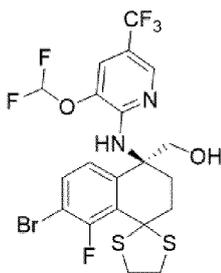
Стадия 1. (*S*)-6'-Бром-3-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5'-фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-2-он



Нагревали смесь (*S*)-6'-бром-5'-фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-2-она (промежуточного соединения T, 795 мг, 1,96 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения A, 963 мг, 3,85 ммоль), йодида меди(I) (235 мг, 1,23 ммоль) и карбоната цезия (1,28 г, 3,91 ммоль) в DMF (13 мл) в микроволновой печи при 120°C в течение 2,5 ч. в атмосфере аргона. Добавляли дополнительное количество 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения A, 198 мг, 0,8 ммоль) и йодида меди(I) (50 мг, 260 мкмоль) и нагревание продолжали при 120°C дополнительно в течение 2 ч. Данную процедуру повторяли с 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридином (промежуточным соединением A, 198 мг, 0,8 ммоль) и йодидом меди(I) (50 мг, 260 мкмоль). Охлажденную RM разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 85:15). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены.

LC-MS: Rt=1,36 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 600,8/603,0; UPLC-MS 1.

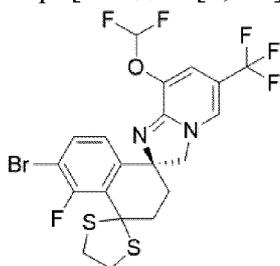
Стадия 2. (*S*)-(7'-Бром-4'-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*-спиро[[1,3]дитиолан-2,1'-нафталин]-4'-ил)метанол



Добавляли водн. NaOH (2 М, 11 мл, 22 ммоль) к (*S*)-6'-бром-3-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5'-фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-2-ону (стадия 1, 1,8 г, 2,84 ммоль), суспендированному в EtOH (15 мл) и RM перемешивали при 80°C в течение 135 мин. RM разбавляли водой и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены, которую применяли непосредственно для следующей стадии.

LC-MS: Rt=1,37 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 575,0/577,0; UPLC-MS 1.

Стадия 3. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]

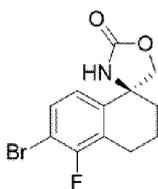


Добавляли по каплям SOCl<sub>2</sub> (0,35 мл, 4,8 ммоль) в раствор (*S*)-(7'-бром-4'-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*-спиро[[1,3]дитиолан-2,1'-нафталин]-4'-ил)метанола (стадия 2, 1,6 г, 2,59 ммоль) в толуоле (15 мл) и RM нагревали при 80°C в течение 1 ч. в атмосфере аргона. RM гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,96 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 557,0/559,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное \_\_\_\_\_ соединение \_\_\_\_\_ Т. (*S*)-6'-Бром-5'-фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-2-он

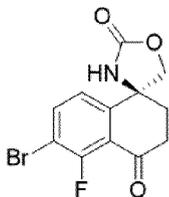
Стадия 1. (*S*)-6-Бром-5-фтор-3,4-дигидро-2*H*-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-он



Добавляли по каплям раствор трифосгена (1,06 г, 3,57 ммоль) в DCM (50 мл) в раствор (S)-(1-амино-6-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанола (промежуточного соединения R, 2,5 г, 8,94 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (2,62 мл, 18,77 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C и перемешивали в течение 45 мин. при к. т. RM гасили насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl и с помощью DCM. RM перемешивали в течение 20 мин. при к. т., экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (разделитель фаз) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли непосредственно для следующей стадии.

LC-MS: Rt=0,96 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 300,1/302,1; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (S)-6-Бром-5-фтор-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2',4(3H)-дион



Добавляли нонагидрат нитрата железа(III) (662 мг, 1,61 ммоль) в раствор (S)-6-бром-5-фтор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-она (стадия 1, 2,51 г, 8,03 ммоль) и N-гидроксифталимида (0,327 г, 2,01 ммоль) в AcCN (50 мл) и RM перемешивали при 35°C в течение 18 ч. в атмосфере O<sub>2</sub>. RM экстрагировали с помощью DCM, органические слои промывали солевым раствором, высушивали (разделитель фаз) и концентрировали. Остаток растирали с DCM и указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества после фильтрации. Дополнительное количество материала можно получать путем очистки исходного раствора с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель: с-гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения после растирания с DCM.

LC-MS: Rt=0,69 мин.; значительный молекулярный ионный сигнал отсутствует; UPLC-MS 1.

Стадия 3. (S)-6'-Бром-5'-фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-2-он

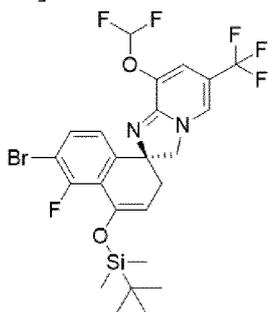


Добавляли по каплям эфират трифторида бора (303 мкл, 2,39 ммоль) в раствор (S)-6-бром-5-фтор-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2',4(3H)-диона (стадия 2, 1,5 г, 4,78

ммоль) и этан-1,2-дитиола (803 мкл, 9,55 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C и RM перемешивали при к. т. в течение 18 ч. RM-смесь выливали в водн. NaOH (1 н., 100 мл), экстрагировали с помощью DCM, высушивали (разделитель фаз) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,98 мин.; значительный молекулярный ионный сигнал отсутствует; UPLC-MS 1.

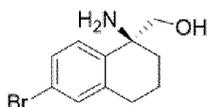
Промежуточное соединение U. (*S*)-6'-Бром-4'-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



Добавляли по каплям трифторметансульфонат *трет*-бутилдиметилсилила (90 мкл, 381 мкмоль) к (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-ону (пример 8, 121 мг, 249 мкмоль) и триэтиламину (173 мкл, 1,25 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона. RM перемешивали при 0°C в течение 10 мин., затем при к. т. в течение 20 мин., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=1,38 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 595,1/597,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение V. (*S*)-(1-Амино-6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения M, стадия 7, путем замены 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточное соединение M, стадия 6) на *rac*-1-амино-6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоновую кислоту (промежуточное соединение AU8). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: Система Gilson Trilution

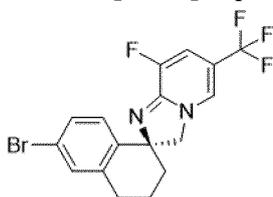
HPLC prep; колонка: Chiralpak ID 5 мкм, 3 × 25 см, 25°C; элюент: Гептан: ТВМЕ: EtOH 80:10:10+0,05% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 10 мл/мин.; обнаружение: 230 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования, Rt=8,82 мин.; C-HPLC 7.

LC-MS: Rt=0,56 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 256,1/258,1; UPLC-MS 1.

Хиральная HPLC: Rt=8,82 мин.; при этом (*R*)-(1-амино-6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=11,87 мин.; C-HPLC 7.

Промежуточное соединение W. (*S*)-6'-Бром-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-8-ол

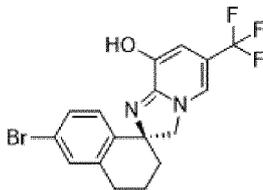
Стадия 1. (*S*)-6'-Бром-8-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



Добавляли SOCl<sub>2</sub> (74 мкл, 1,01 ммоль) к (6-бром-1-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанолу (промежуточному соединению O3, 330 мг, 779 мкмоль) в толуоле (2,5 мл) в атмосфере аргона. RM нагревали до 80°C в течение 75 мин. RM гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,79 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 401,2/403,2; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (*S*)-6'-Бром-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-8-ол

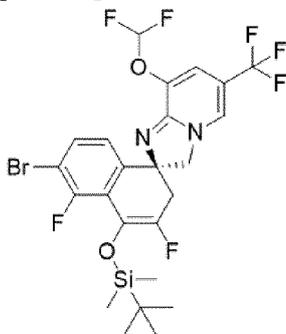


Добавляли NaNH (55% дисперсия в минеральном масле, 98 мг, 2,24 ммоль) к 2-(метилсульфонил)этанолу (122 мг, 972 мкмоль) в DMF (1,5 мл) при к. т. в атмосфере аргона. RM охлаждали до 0°C, перемешивали при 0°C в течение 15 мин. и добавляли раствор (*S*)-6'-бром-8-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина] (стадия 1, 300 мг, 748 мкмоль) в DMF (4,5 мл). RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин., затем гасили насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,83 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 399,1/401,1; UPLC-MS 1.

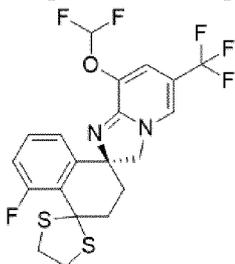
Промежуточное соединение X. (*S*)-6'-Бром-4'-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для промежуточного соединения U путем замены (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она (пример 8) на (*1'S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он (примеры 9 в виде смеси диастереомеров). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=1,49 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 613,0/614,9; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение Y. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]



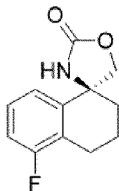
Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения S, путем замены (*S*)-6'-бром-5'-фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-2-она (промежуточное соединение T) на (*S*)-5'-фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-2-он (промежуточное соединение Z). Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,51-7,23 (m, 2H), 7,07 (q, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,12 (d, 1H), 3,65-3,50 (m, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,47 (dd, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,84 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 479,0; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение Z. (*S*)-5'-Фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-2-он

Стадия 1. (*S*)-5-Фтор-3,4-дигидро-2*H*-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-он

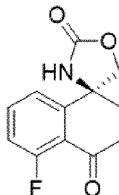


В раствор (*S*)-(1-амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанола (промежуточного соединения АА, 1,08 г, 5,53 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,62 мл, 11,6 ммоль) в DCM (30 мл) при 0-5°C добавляли по каплям раствор трифосгена (0,66 г, 2,21 ммоль) в DCM (30 мл). Раствор желтого цвета перемешивали при к. т. в течение 30 мин. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,22 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,02-1,72 (m, 4H).

LC-MS: Rt=0,81 мин.; MS масса/заряд [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 239,2; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (*S*)-5-Фтор-2*H*-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2',4(3*H*)-дион

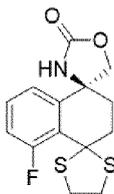


Помещали (*S*)-5-фтор-3,4-дигидро-2*H*-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-он (500 мг, 2,26 ммоль), *N*-гидроксифталиимид (92 мг, 0,56 ммоль) и нонагидрат нитрата железа(III) (186 мг, 0,45 ммоль) во флакон для микроволновой обработки. Добавляли CH<sub>3</sub>CN (14 мл) и смесь продували с помощью O<sub>2</sub>. Флакон закрывали и баллон, заполненный с помощью O<sub>2</sub>, присоединяли к флакону посредством иглы. RM перемешивали в атмосфере O<sub>2</sub> при 35°C в течение 16 ч. Затем фильтровали RM через слой целита, промывали с помощью EtOAc и MeOH и фильтрат выпаривали. Неочищенную смесь суспендировали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневатого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,45 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 2,87-2,79 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,53 мин.; MS масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 234,2; UPLC-MS 1.

Стадия 3. (*S*)-5'-Фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-2-он

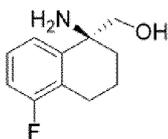


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения Т, путем замены (*S*)-(1-амино-6-бром-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанола (промежуточного соединения R) на (*S*)-(1-амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол (промежуточное соединение AA). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 7,42 (td, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,21 (d, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,53 (dd, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,11 (t, 2H).

LC-MS: Rt=0,87 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 312,0; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AA. (*S*)-(1-Амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения М, стадия 7, путем замены 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточное соединение М, стадия 6) на *rac*-1-амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоновую кислоту (промежуточное соединение AU9). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC: (прибор: Sepiatec SFC 100; колонка: Lux i-Cel 5; 5 мкм, 250 × 30 мм, 40°C; элюент: CO<sub>2</sub>/MeOH 80:20+1% *i*PrNH<sub>2</sub>; скорость потока: 80 мл/мин.; обнаружение: 260 нм; объем введения: 4 мл этанола (300 мг/введение)) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования в виде бежевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,40 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,79 (br s, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,48 (m, 1H).

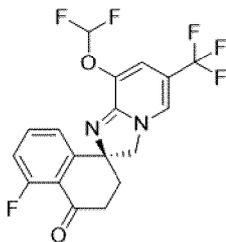
LC-MS: Rt=0,45 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 196,1; UPLC-MS 1.

Хиральная HPLC: Rt=7,45 мин.; при этом (*R*)-(1-амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=8,79 мин.; C-HPLC 47.

Промежуточное соединение AB. (*S*)-4'-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-

нафталин]

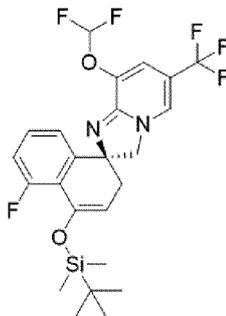
Стадия 1. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он



Охлаждали (*S*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3'*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан] (промежуточное соединение **Y**, 4,27 г, 8,03 ммоль) в ацетоне (120 мл) и воде (12 мл) до 0°C и добавляли NBS (11,4 г, 64,3 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 5 мин. добавляли насыщенный водн. раствор тиосульфата натрия в РМ. Повышали основность РМ с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>; элюент DCM:MeOH от 100:0 до 94:6). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,59 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 403,0; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (*S*)-4'-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]



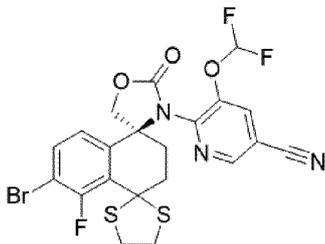
Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения **U**, путем замены (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она (пример 8) на (*S*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-он (стадия 1). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 75:25) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=1,21 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 517,1; UPLC-MS 1.

Промежуточные соединения AC и AD. (2*S*,4'*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-

4'-гидрокси-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил и (2*S*,4'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил

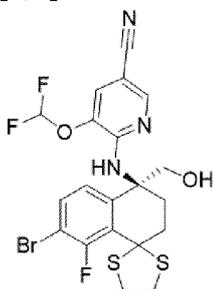
Стадия 1. (*S*)-6-(6'-Бром-5'-фтор-2-оксо-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-3-ил)-5-(дифторметокси)никотинонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения S, стадия 1, путем замены 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А) на 6-хлор-5-(дифторметокси)никотинонитрил. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

LC-MS: Rt=1,24 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 558,1/559,9; UPLC-MS 1.

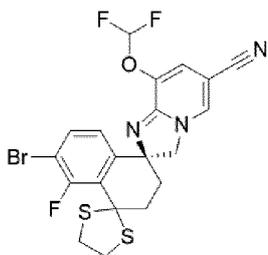
Стадия 2. (*S*)-6-((7'-Бром-8'-фтор-4'-(гидроксиметил)-3',4'-дигидро-2'*H*-спиро[[1,3]дитиолан-2,1'-нафталин]-4'-ил)амино)-5-(дифторметокси)никотинонитрил



Суспендировали (*S*)-6-(6'-Бром-5'-фтор-2-оксо-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-3-ил)-5-(дифторметокси)никотинонитрил (стадия 1, 1,57 г, 2,53 ммоль) и карбонат цезия (495 мг, 1,52 ммоль) в MeOH (16 мл) в атмосфере аргона. РМ перемешивали при 80°C в течение 35 мин., затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, выпаривали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

LC-MS: Rt=1,22 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 532,0/534,0; UPLC-MS 1.

Стадия 3. (*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-2',3'-дигидро-3'*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-6-карбонитрил

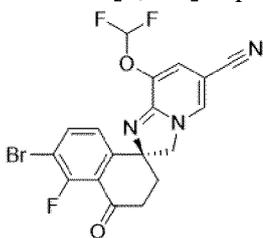


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения S, стадия 3, путем замены (S)-(7'-бром-4'-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8'-фтор-3',4'-дигидро-2'H-спиро[[1,3]дитиолан-2,1'-нафталин]-4'-ил)метанола (промежуточного соединения S, стадия 2) на (S)-6-((7'-бром-8'-фтор-4'-(гидроксиметил)-3',4'-дигидро-2'H-спиро[[1,3]дитиолан-2,1'-нафталин]-4'-ил)амино)-5-(дифторметокси)никотинитрил (промежуточные соединения AC и AD, стадия 2). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,13 (d, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,46-6,99 (m, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,57 (d, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,35 (d, 2H), 2,03 (d, 2H).

LC-MS: Rt=0,93 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 514,0/516,0; UPLC-MS 1.

Стадия 4. (S)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-оксо-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил

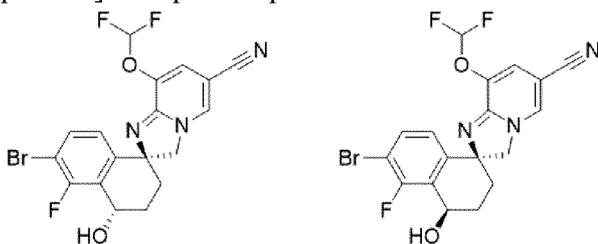


Добавляли воду (2,5 мл) к (S)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-2',3'-дигидро-3H-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2'-[1,3]дитиолан]-6-карбонитрилу (стадия 3, 867 мг, 1,65 ммоль) в ацетоне (25 мл), охлажденном с помощью ледяной бани. Добавляли NBS (2,94 г, 16,5 ммоль) и RM перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Реакцию гасили насыщенным водн. раствором тиосульфата натрия, повышали ее основность с помощью насыщенного водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью SFC (SFC 1), и фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,72 мин., широкий пик; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 438,0/440,0; UPLC-MS 1.

Стадия 5. (2*S*,4'*S*)-6'-Бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил и (2*S*,4'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-

## 2,1'-нафталин]-6-карбонитрил



Добавляли тетрагидроборат натрия (20,3 мг, 514 мкмоль) к (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-оксо-3',4'-дигидро-2*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрилу (стадия 4, 256 мг, 467 мкмоль), суспендировали в EtOH (5 мл), охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. РМ перемешивали при 0°C в течение 30 минут, затем гасили насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>; элюент DCM:MeOH от 100:0 до 95:5) с последующей SFC (SFC 1) с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси диастереомеров. Диастереомеры разделяли с помощью хиральной SFC (система Waters SFC100 ргер, колонка: Chiralpak IG, 5 мкм, 250 × 30 мм; элюент: CO<sub>2</sub>: MeOH+0,1% NH<sub>3</sub> 65:35; температура: 23°C; скорость потока: 80 мл/мин.) с получением (1'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-3',4'-дигидро-2*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила (стереохимия спирта не установлена) в качестве первого пика элюирования, Rt 1,03 мин.

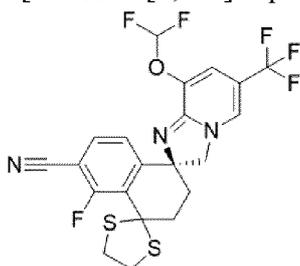
LC-MS: Rt=0,59 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 440,0/442,0; UPLC-MS 1.

Получали (1'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-3',4'-дигидро-2*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрил (стереохимия спирта не установлена) в качестве второго пика элюирования, Rt 2,01 мин.

LC-MS: Rt=0,59 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 440,1/442,1; UPLC-MS 1.

Промежуточные соединения АЕ и АF. (1'*S*,4'*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил и (1'*S*,4'*R*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил

Стадия 1. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-6'-карбонитрил

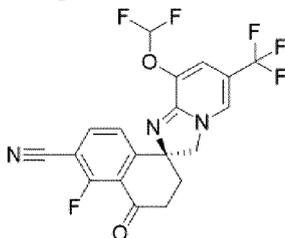


Перемешивали смесь (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-

дигидро-3*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолана] (промежуточного соединения S, 150 мг, 223 мкмоль), XPhos Pd G3 (18,91 мг, 22 мкмоль), XPhos (21,73 мг, 45 мкмоль), тригидрата феррицианида калия (47,2 мг, 112 мкмоль) и KOAc (3,29 мг, 34 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (2 мл) в течение 1,5 ч. в микроволновой печи при 100°C. RM разбавляли с помощью EtOAc, промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали и концентрировали. Остаток поглощали с помощью DCM (5 мл) и добавляли SiliaMetS® Thiol (66 мкмоль, 48 мг), смесь перемешивали в течение 0,5 ч., затем фильтровали, промывали с помощью DCM и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (силикагель: элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,90 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 504,3; UPLC-MS 1.

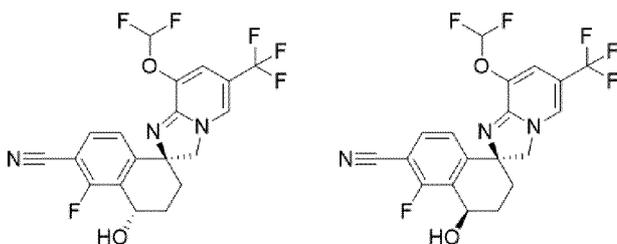
Стадия 2. (*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-4'-оксо-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил



В раствор *N*-йодсукцинимид (168 мг, 0,747 ммоль) в DCM (1,5 мл), который охлаждали на бане с сухим льдом/ацетоном, добавляли по каплям гидрофторид пиридина (70%, 93 мкл, 0,747 ммоль), с последующим добавлением по каплям раствора (*S*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-диспиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин-4',2''-[1,3]дитиолан]-6'-карбонитрила (стадия 1, 100 мг, 0,187 ммоль) в DCM (1 мл). RM перемешивали в течение 1 ч. при -70°C и затем выливали в насыщенный водн. раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), который охлаждали с помощью ледяной бани. Добавляли водн. раствор Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10%, 50 мл) и смесь экстрагировали с помощью DCM, органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC 3) с получением (*S*)-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила (пример 15) с последующим получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=2,67 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 428,3; UPLC-MS 4.

Стадия 3. (1'*S*,4'*S*)-8-(Дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил и (1'*S*,4'*R*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-гидрокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил



Указанные в заголовке соединения получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточных соединений AC и AD, путем замены (*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-оксо-3',4'-дигидро-2*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила (промежуточного соединения AC и AD, стадия 1) на (*S*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-4'-оксо-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2*H*,3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрил (промежуточные соединения AE и AF, стадия 2). Диастереомеры разделяли с помощью SFC (SFC 1) с получением первого элюированного диастереомера, Rt 6,65 мин.,

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,50-7,09 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 5,41 (d, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,16 (d, 2H), 1,80 (d, 2H).

LC-MS: Rt=0,62 минуты; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  430,2; UPLC-MS 1.

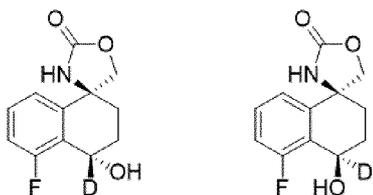
с последующим получением второго элюированного диастереомера, Rt 8,51 мин.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91 (t, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 4,90 (s, br, 1H), 4,30 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,63 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  430,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AG. (*S*)-(1-Амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил-4,4- $d_2$ )метанол

Стадия 1. (1*S*,4*S*)-5-Фтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-он-4-*d* и (1*S*,4*R*)-5-фтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-он-4-*d*



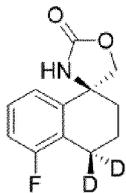
Перемешивали смесь (*S*)-5-фтор-2*H*-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2',4(3*H*)-диона (промежуточного соединения Z, стадия 2, 32 мг, 0,16 ммоль) и NaBD<sub>4</sub> (Cambridge Isotope Laboratories, 99% атомов D; 11,5 мг, 0,27 ммоль) в MeOD (1,4 мл) при к. т. в атмосфере азота в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали 3× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества в качестве смеси диастереомеров (соотношение 6:4).

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,42 (s, 0,6H), 8,22 (s, 0,4H), 7,42 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,24 (s, 0,4H), 5,17 (s, 0,6H), 4,51 (d, 0,6H), 4,37 (d, 0,4H), 4,34 (d, 0,6H),

3,94 (d, 0,4H), 2,24 (m, 1H), 2,02 (m, 0,6H), 1,85-1,74 (m, 2,4H).

LC-MS: Rt=0,44 и 0,54 минуты; MS масса/заряд  $[M+NH_4]^+$  256,3; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (S)-5-Фтор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-он-4,4-d<sub>2</sub>

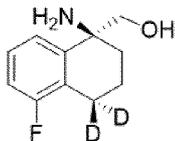


В смесь (1S,4S)-5-фтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-она-4-d и (1S,4R)-5-фтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-она-4-d (стадия 1, 25 мг, 0,10 ммоль), суспендированную в DCM (0,65 мл), охлажденную при -65°C, добавляли Et<sub>3</sub>SiD (50 мкл, 0,31 ммоль) и BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (27 мкл, 0,21 ммоль) в атмосфере азота. Обеспечивали нагревание RM до к. т. и ее перемешивали в течение 2 ч. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 3× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,74 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,79 минуты; MS масса/заряд  $[M+NH_4]^+$  241,3; UPLC-MS 1.

Стадия 3. (S)-(1-Амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил-4,4-d<sub>2</sub>)метанол



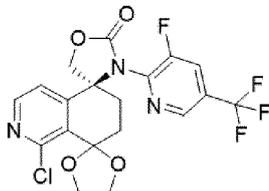
Перемешивали раствор (S)-5-фтор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-она-4,4-d<sub>2</sub> (стадия 2, 23 мг, 0,10 ммоль) и NaOH (4 н., 0,25 мл, 1,01 ммоль) в этаноле (0,4 мл) при 80°C в течение 15 ч. RM выливали в воду и экстрагировали 3× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое применяли без очистки на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,40 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 4,79 (t, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,47 (m, 1H).

LC-MS: Rt=0,45 минуты; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  198,3; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение АН. (S)-1'-Хлор-8,8',8'-трифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-a]пиридин-2,5'-изохинолин]

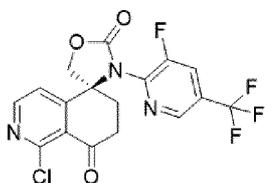
Стадия 1. (S)-1'-Хлор-3-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2'-[1,3]диоксолан]-2-он



Нагревали смесь (*S*)-1'-хлор-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-она (промежуточного соединения AI, 500 мг, 1,57 ммоль), 2-хлор-3-фтор-5-(трифторметил)пиридина (494 мг, 2,35 ммоль), CuBr (112 мг, 0,784 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,02 г, 3,13 ммоль) и DMF (15 мл) в течение 1,5 ч. при 130°C в атмосфере аргона в закрытом реакционном сосуде. Добавляли насыщенный водн. NH<sub>4</sub>Cl в охлажденную РМ, которую экстрагировали 2× с помощью EtOAc, объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

LC-MS: Rt=1,03 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 460,1/462,1; UPLC-MS 1.

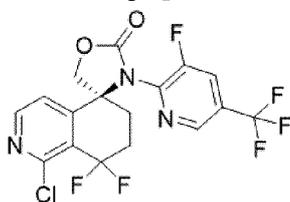
Стадия 2. (*S*)-1-Хлор-3'-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-8*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2',8-дион



Нагревали раствор (*S*)-1'-хлор-3-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-она (стадия 1, 761 мг, 1,39 ммоль) в THF (7,8 мл) и 1 н. водн. HCl (6,95 мл, 6,95 ммоль) в течение 18 ч. при 80°C в закрытом реакционном сосуде. Охлажденную РМ выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

LC-MS: Rt=1,00 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 416,1/418,1; UPLC-MS 1.

Стадия 3. (*S*)-1-Хлор-8,8-дифтор-3'-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-он

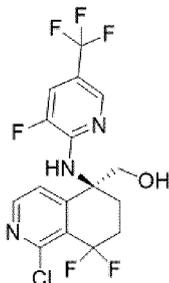


Добавляли DAST (1,49 мл, 11,24 ммоль) в раствор (*S*)-1-хлор-3'-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-8*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2',8-диона (стадия 2, 492 мг, 1,12 ммоль) в DCM (6 мл) при к. т. в атмосфере аргона и РМ нагревали в течение 2 дней при 40°C в закрытом реакционном сосуде. Охлажденную РМ медленно добавляли в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub>, охлаждали с помощью ледяной бани, **ВНИМАНИЕ: ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ!** Смесь экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель

фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель: элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 30:70) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

LC-MS: Rt=1,13 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  438,1/440,1; UPLC-MS 1.

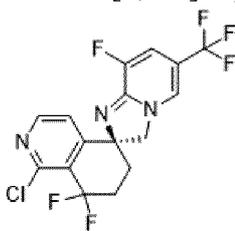
Стадия 4. (*S*)-(1-Хлор-8,8-дифтор-5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанол



Суспендировали (*S*)-1-хлор-8,8-дифтор-3'-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-он (стадия 3, 487,4 мг, 1,10 ммоль) в EtOH (9 мл) и добавляли водн. NaOH (4 М, 2,76 мл, 11,02 ммоль) при к. т. RM перемешивали в течение 30 мин. при к. т., затем разделяли между насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и DCM, экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель фаз и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=1,14 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  412,1/414,1; UPLC-MS 1.

Стадия 5. (*S*)-1'-Хлор-8,8',8'-трифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]



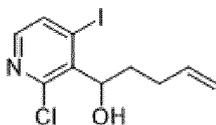
Добавляли SOCl<sub>2</sub> (0,140 мл, 1,91 ммоль) в раствор (*S*)-(1-хлор-8,8-дифтор-5-((3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанола (стадия 4, 458 мг, 957 мкмоль) в толуоле (7 мл) при к. т. RM нагревали в течение 20 мин. при 80°C, охлаждали, добавляли MeOH и выпаривали. Остаток растворяли в DCM, содержащем 1-2% MeOH, и разделяли насыщенным водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, водную фазу экстрагировали 2× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,49 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,35 (q, 2H), 2,71-2,28 (m, 2H), 2,21-1,98 (m, 2H).

LC-MS: Rt=3,03 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 394,3/396,3; UPLC-MS 4.

Промежуточное соединение AI. (S)-1'-Хлор-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-он

Стадия 1. rac-1-(2-Хлор-4-йодпиридин-3-ил)пент-4-ен-1-ол



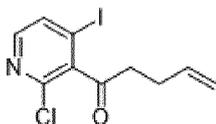
Добавляли по каплям раствор 2-хлор-4-йодпиридина (38 г, 157 ммоль) в THF (140 мл) в раствор LDA в THF [получали путем добавления н-бутиллития (2,5 М, 79 мл, 196 ммоль) в раствор диизопропиламина (28,0 мл, 196 ммоль) в THF (90 мл), при этом поддерживали внутреннюю температуру ниже 0°C] при положительном давлении аргона и охлаждали с помощью бани с сухим льдом/ацетоном так, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже -75°C. После перемешивания RM в течение 30 мин. при температуре ниже -75°C добавляли раствор пент-4-енала (23,47 мл, 238 ммоль) в THF (40 мл) в течение 30 мин., затем RM нагревали до 0°C с помощью ледяной бани и перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> (250 мл) и воду (11 мл), и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (1 × 300 мл и 1 × 200 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток абсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (колонки с 2 × 220 г силикагеля, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного коричневого масла.

LC-MS: Rt=0,97 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 324,1/326,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AI, стадия 1, можно также синтезировать с помощью следующего альтернативного пути.

Добавляли раствор бромида бут-3-ен-1-илмагния в THF (0,5 М, 1 л) в смесь LiCl (21,7 г, 508 ммоль) и ZnCl<sub>2</sub> (71,4 г, 508 ммоль) в THF (80 мл), охлажденную с помощью ледяной бани, при положительном давлении N<sub>2</sub>, с такой скоростью, чтобы внутренняя температура оставалась ниже 15°C. RM перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2-хлор-4-йодникотинальдегида (27,0 г, 100 ммоль) в THF (80 мл) и обеспечивали перемешивание RM при температуре окружающей среды в течение 2 ч. RM охлаждали до 0°C и медленно добавляли насыщенный водн. раствор тетрагидрата тартрата калия-натрия (240 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч., затем фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (300 мл). Двухфазный фильтрат разделяли и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2. 1-(2-Хлор-4-йодпиридин-3-ил)пент-4-ен-1-он



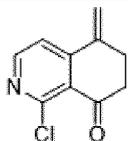
В перемешиваемый раствор *rac*-1-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)пент-4-ен-1-ола (стадия 1, 32,0 г, 94 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли порциями реагент, представляющий собой перйодинан Десса-Мартина, (47,8 г, 113 ммоль) в течение 30 мин., наблюдался небольшой экзотермический эффект, и RM нагревалась до 35°C. RM перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч., после чего добавляли насыщенный водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и перемешивание продолжали в течение 0,5 ч. при к. т. Смесь экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 2 × 120 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:EtOAc от 0 до 15%) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

LC-MS: Rt=1,12 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 321,9/323,9; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AI, стадия 2, можно также синтезировать с помощью следующего альтернативного пути.

Добавляли PhI(OAc)<sub>2</sub> (4,45 г, 13,8 ммоль, 1,95 экв.) в смесь 1-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)пент-4-ен-1-ола (стадия 1, 2,7 г, 7,1 ммоль) и ТЕМПО (0,28 г, 1,8 ммоль) в DCM (25 мл), которую охлаждали с помощью ледяной бани. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и добавляли воду (50 мл) с последующим добавлением Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1,5 г). Фазы разделяли и водн. фазу экстрагировали с помощью DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

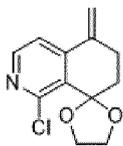
### Стадия 3. 1-Хлор-5-метилен-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-он



Нагревали смесь 1-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)пент-4-ен-1-ола (стадия 2, 34,7 г, 106 ммоль), Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (21,98 г, 79 ммоль), P(2-фурил)<sub>3</sub> (3,76 г, 15,86 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,80 г, 7,93 ммоль) и AcCN (563 мл) при 55-60°C в течение 3,5 ч. в атмосфере аргона. RM фильтровали через слой фильтрующей среды Нуфло, промывая ацетонитрилом, и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (2× колонки с 220 г силикагеля, элюент гептан:EtOAc от 10:90 до 45:55), фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и растирали со смесью гептан:EtOAc 60:40, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

LC-MS: Rt=0,78 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 194,0/196,0; UPLC-MS 1.

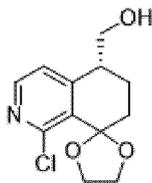
### Стадия 4. 1-Хлор-5-метилен-6,7-дигидро-5H-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]



Нагревали смесь 1-хлор-5-метилен-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она (стадия 3, 16 г, 79 ммоль),  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  (39,2 мл, 236 ммоль), *para*-толуолсульфоновой кислоты (2,70 г, 15,70 ммоль) и этиленгликоля (88 мл, 1570 ммоль) при 60°C в течение 1,5 ч. в атмосфере аргона. RM разделяли между DCM и насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$ , водный слой экстрагировали 2× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель фаз и концентрировали. В результате очистки остатка с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (2× колонки с 220 г силикагеля, элюент гептан:EtOAc от 0:100 до 40:60) получали указанное в заголовке соединение в виде прозрачного бледно-желтого масла.

LC-MS:  $R_t=3,71$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  238,2/240,2; UPLC-MS 4.

Стадия 5. (R)-(1-Хлор-6,7-дигидро-5H-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метанол

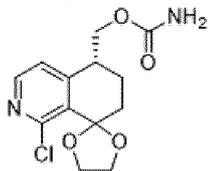


Добавляли по каплям раствор 9-BBN в THF (0,5 M, 616 мл, 308 ммоль) в раствор 1-хлор-5-метилен-6,7-дигидро-5H-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолана] (стадия 4, 37 г, 154 ммоль) в THF (118 мл), охлажденный с помощью ледяной бани в атмосфере аргона. RM перемешивали в течение 1 ч. при 0°C, 30 мин. при к. т., 2 ч. при 50°C и затем в течение 18 ч. при к. т. Затем RM охлаждали с помощью ледяной бани и добавляли водн. NaOH (4 н., 193 мл, 771 ммоль) с последующим добавлением по каплям водн. пероксида водорода (30%, 79 мл, 771 ммоль), **ВНИМАНИЕ: ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ!** RM перемешивали в течение 30 мин. при к. т., разбавляли солевым раствором, экстрагировали 2× с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали 2× с помощью 10% водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (отрицательный пероксидный тест для органического слоя), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 330 г силикагеля, элюент DCM:EtOH от 98:2 до 90:10), фракции, содержащие продукт, выпаривали и растирали с диэтиловым эфиром, содержащим 2% DCM, с получением рацемического продукта в виде белого порошка. Получали дополнительное количество рацемического продукта путем очистки фильтрата с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 330 г силикагеля, элюент DCM:EtOH от 98:2 до 90:10). Энантимеры разделяли с помощью хиральной SFC: (прибор: Thar 350 для препаративной SFC; колонка: Chiralpak AD 10 мкм, 300 × 50 мм 38°C; элюент:  $\text{CO}_2$ : MeOH с 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 80:20; скорость потока: 200 мл/мин.; обнаружение: 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве преобладающего второго пика элюирования.

LC-MS: Rt=2,02 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 256,3/258,3; UPLC-MS 4.

Хиральная SFC: Rt=3,45 мин.; при этом (*S*)-(1-хлор-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохиолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метанол представлял собой первый пик элюирования, Rt=3,78 мин.; C-SFC 8.

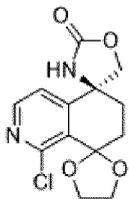
Стадия 6. (*R*)-(1-Хлор-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохиолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метилкарбамат



Медленно добавляли трихлорацетил-изоцианат (9,28 мл, 78 ммоль) в раствор (*R*)-(1-хлор-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохиолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метанола (стадия 5, 16,76 г, 64,9 ммоль) в DCE (300 мл), охлажденного с помощью ледяной бани в атмосфере аргона. После перемешивания 30 мин. при 0°C добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (897 мг, 6,49 ммоль) с последующим добавлением MeOH (300 мл) и RM перемешивали в течение ночи при к. т. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub>, смесь экстрагировали 2× с помощью DCM. При отстаивании образовывался осадок в органических экстрактах, который собирали путем фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка. Дополнительное количество продукта получали после высушивания фильтрата над сульфатом натрия, выпаривания и растирания с диэтиловым эфиром.

LC-MS: Rt=2,26 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 299,3/301,3; UPLC-MS 4.

Стадия 7. (*S*)-1'-Хлор-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохиолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-он

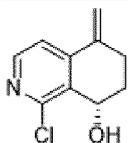


Нагревали смесь (*R*)-(1-хлор-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохиолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метилкарбамата (стадия 6, 4,0 г, 13,26 ммоль), диацетоксидбензола (6,10 г, 18,56 ммоль), MgO (1,29 г, 30,5 ммоль) и Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (262 мг, 331 мкмоль) в DCM (133 мл) при 45°C в течение 21 ч. в пробирке Асе для работы под давлением в атмосфере аргона. В RM добавляли дополнительное количество диацетоксидбензола (1,28 г, 3,98 ммоль), MgO (267 мг, 6,63 ммоль) и Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (50 мг, 66 мкмоль), сосуд продували аргоном и нагревали дополнительно в течение 21 ч. при 45°C. Охлажденную RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub>, смесь экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. В результате очистки остатка с помощью колоночной хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 0:100) получали указанное в заголовке соединение в виде бежевого порошка.

LC-MS: Rt=0,57 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 297,3/299,3; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AI также можно синтезировать с помощью следующего альтернативного пути.

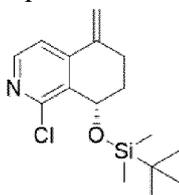
Стадия 1А. (S)-1-Хлор-5-метилден-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ол



Добавляли по каплям раствор RuCl(*n*-цимол)[(S, S)-Ts-DPEN] (371 мг, 583 мкмоль) в DCM (20 мл) в раствор 1-хлор-5-метилден-6,7-дигидроизохинолин-8(5*H*)-она (стадия 3, 8,0 г, 38,8 ммоль) в DCM (100 мл) при положительном давлении аргона. RM охлаждали с помощью ледяной бани и добавляли по каплям муравьиную кислоту (4,47 мл, 117 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч. при 5°C и 18 ч. при к. т. RM разделяли между DCM (200 мл) и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), экстрагировали 2× с помощью DCM (50 мл), объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,70 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 196,1/198,1; UPLC-MS 1.

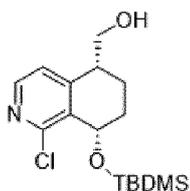
Стадия 2А. (S)-8-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)-1-хлор-5-метилден-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин



Добавляли *трет*-бутилдиметилсилилхлорид (9,31 г, 61,8 ммоль) в раствор (S)-1-хлор-5-метилден-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ола (стадия 1А, 8,95 г, 41,2 ммоль) и имидазола (4,48 г, 65,9 ммоль) в DCM (150 мл) при к. т. при положительном давлении аргона. RM перемешивали в течение 20 ч. при к. т., 8 ч. при 40°C и отстаивали в течение 66 ч. при к. т., разбавляли водой (150 мл), экстрагировали 2× с помощью DCM (30 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали и выпаривали. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире (30 мл) и гексане (120 мл), перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и фильтровали. Фильтрат выпаривали и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

LC-MS: Rt=1,59 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 310,2/312,1; UPLC-MS 1.

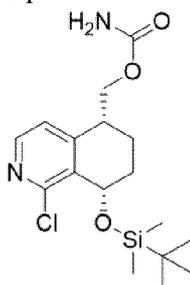
Стадия 3А. ((5*R*,8*S*)-8-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)-1-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанол



Добавляли по каплям раствор 9-борабицикло[3.3.1]нонана в THF (0,5 М, 167 мл, 84 ммоль) в раствор (*S*)-8-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-1-хлор-5-метил-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина (стадия 2А, 10,9 г, 33,4 ммоль) в 1,2-DCE (100 мл) при к. т. при положительном давлении аргона. РМ перемешивали в течение 4 ч. при 60°C, охлаждали до 5°C, и добавляли водн. NaOH (4 М, 37,6 мл, 150 ммоль) и водн. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 17,1 мл, 167 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 30 мин. при к. т. РМ разделяли между DCM и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали 2× с помощью DCM, объединенные органические слои промывали с помощью водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 220 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:EtOAc от 95:5 до 60:40) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

LC-MS: Rt=1,31 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 328,1/320,1; UPLC-MS 1.

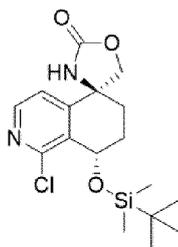
Стадия 4А. ((5*R*,8*S*)-8-((*tert*-Бутилдиметилсилил)окси)-1-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метилкарбамат



Добавляли по каплям трихлорацетил-изоцианат (4,69 мл, 39,6 ммоль) в раствор ((5*R*,8*S*)-8-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-1-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанола (стадия 3А, 11,5 г, 33,0 ммоль) в 1,2-DCE (150 мл), который охлаждали с помощью ледяной бани. РМ перемешивали в течение 2,5 ч. при 0°C и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,46 г, 3,30 ммоль) и MeOH (150 мл) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 16 ч. РМ разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и с помощью DCM (150 мл), водн. слой экстрагировали 2× с помощью DCM (100 мл), объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель фаз и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества, которое непосредственно применяли без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=1,27 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 371,2/373,2; UPLC-MS 1.

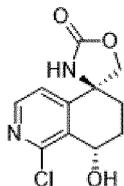
Стадия 5А. (5*S*,8*S*)-8-((*tert*-Бутилдиметилсилил)окси)-1-хлор-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-он



Перемешивали смесь ((5*R*,8*S*)-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метилкарбамата (стадия 4А, 14,0 г, 32,1 ммоль), диацетоксидбензола (14,76 г, 44,9 ммоль), MgO (2,97 г, 73,8 ммоль) и Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (487 мг, 642 мкмоль) в DCM (170 мл) при 45°C в течение 48 ч. при положительном давлении N<sub>2</sub>. Добавляли дополнительное количество Rh<sub>2</sub>(esp)<sub>2</sub> (122 мг, 160 мкмоль) и RM перемешивали дополнительно в течение 24 ч. при 45°C. RM разделяли между насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (150 мл) и DCM (100 мл), водн. слой экстрагировали 2× с помощью DCM (60 мл), объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:EtOAc от 90:10 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=1,21 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 369,2/371,1; UPLC-MS 1.

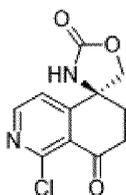
Стадия 6А. (5*S*,8*S*)-1-Хлор-8-гидрокси-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-он



Добавляли раствор фторида тетра-*n*-бутиламмония в THF (1 М, 30,0 мл, 30,0 ммоль) в раствор (5*S*,8*S*)-8-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1-хлор-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-она (стадия 5А, 9,72 г, 25,03 ммоль) в THF (100 мл), охлажденного с помощью ледяной бани. RM перемешивали в течение 1 ч. при 0°C и 16 ч. при к. т., затем разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (250 мл) и с помощью DCM (150 мл), водн. слой экстрагировали 3× с помощью DCM (150 мл) и 2× с помощью EtOAc (100 мл), объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток растирали 2× с EtOAc и грязно-белое твердое вещество собирали путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения, которое непосредственно применяли без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,36 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 255,1/257,1; UPLC-MS 1.

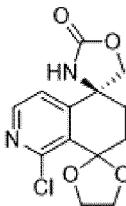
Стадия 7А. (*S*)-1-Хлор-6,7-дигидро-8*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2',8-дион



Добавляли периодинан Десса-Мартина (4,41 г, 10,41 ммоль) в суспензию (5*S*,8*S*)-1-хлор-8-гидрокси-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-она (стадия 6А, 5,3 г, 5,20 ммоль) в DCM (80 мл) при к. т. и перемешивали в течение 1,5 ч. при к. т. Затем РМ разбавляли с помощью водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 мл) и перемешивали в течение 30 мин. при к. т., экстрагировали 4× смесью DCM:MeOH 3:1, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 80:20 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и перемешивали со смесью DCM/гептан в течение 20 мин. при к. т. Нерастворимый материал удаляли путем фильтрации и фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,48 мин.; MS масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 251,0/253,0; UPLC-MS 1.

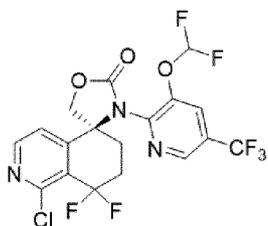
Стадия 8А. (*S*)-1'-Хлор-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-он



Перемешивали смесь (*S*)-1-хлор-6,7-дигидро-8*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2',8-диона (стадия 7А, 600 мг, 950 мкмоль), этиленгликоля (159 мкл, 2,85 ммоль), триэтил-ортоформиата (506 мкл, 3,04 мкмоль) и *n*-толуолсульфоновой кислоты (32,7 мг, 190 мкмоль) в толуоле (10 мл) в течение 2 ч. при 70°C и в течение 18 ч. при к. т. Добавляли дополнительное количество этиленгликоля (2 мл), и РМ перемешивали в течение 4 ч. при 70°C. РМ разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (40 мл), экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 90:10 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

Промежуточное соединение АJ. (*S*)-(1-хлор-5-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанол

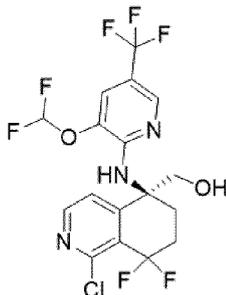
Стадия 1. (*S*)-1-Хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8,8-дифтор-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-он



Добавляли DAST (2,76 мл, 20,9 ммоль) в раствор (*S*)-1-хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-8*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2',8-диона (промежуточного соединения АК, 1,0 г, 2,16 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере аргона и RM нагревали при 40°C в течение 72 ч. в закрытом флаконе. Охлажденную реакционную смесь добавляли по каплям в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub>, **ВНИМАНИЕ: ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ!**, экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 330 г силикагеля, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

LC-MS: Rt=5,74 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 486,4/488,4; UPLC-MS 4.

Стадия 2. (*S*)-(1-хлор-5-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8,8-дифтор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанол



Осторожно добавляли водн. NaOH (4 М, 66,7 мл, 267 ммоль) к (*S*)-1-хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8,8-дифтор-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-ону (стадия 1, 13,22 г, 26,7 ммоль) в EtOH (200 мл), который охлаждали с помощью ледяной бани. Затем RM перемешивали при к. т. в течение 1 ч., разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 330 г силикагеля, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 0:100 в течение 40 мин.), указанное в заголовке соединение получали в виде желтого порошка.

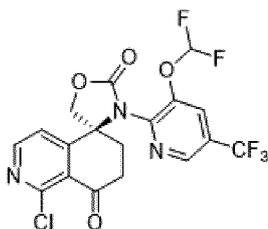
Промежуточное соединение AJ, стадия 2, можно также синтезировать с помощью следующей альтернативной процедуры.

Осторожно добавляли водный раствор NaOH (2 вес. %, 181,2 г, 90,58 ммоль) в (*S*)-1-хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8,8-дифтор-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-он (стадия 1, 20,0 г, 41,17 ммоль) в EtOH (200 мл), который охлаждали с помощью ледяной бани. Затем реакционную смесь перемешивали при

40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (200 мл). Водную фазу отделяли и снова экстрагировали с помощью DCM (200 мл). Органические фазы объединяли и промывали с помощью H<sub>2</sub>O (200 мл), неочищенное масло очищали путем фильтрации через 50 г силикагеля, элюировали с помощью МТВЕ. Продукт, содержащий элюат, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла.

LC-MS: Rt=5,84 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 460,4/462,4; UPLC-MS 4.

Промежуточное соединение АК. (S)-1-хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-8H-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2',8-дион

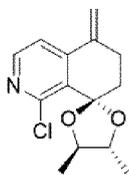


Добавляли по каплям HCl (1 н., 174 мл, 174 ммоль) в раствор (S)-1'-хлор-3-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-она (промежуточного соединения AL, 18,23 г, 34,8 ммоль) в THF (200 мл) при к. т. и RM нагревали при 80°C в течение 18 ч. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (2× колонки с 330 г силикагеля, элюент гептан:EtOAc от 95:5 до 0:100 в течение 30 мин.) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка.

LC-MS: Rt=5,00 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 464,1/466,0; UPLC-MS 4.

Промежуточное соединение АК также можно синтезировать с помощью следующего альтернативного пути.

Стадия 1. (4'R,5'R)-1-Хлор-4',5'-диметил-5-метил-6,7-дигидро-5H-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]

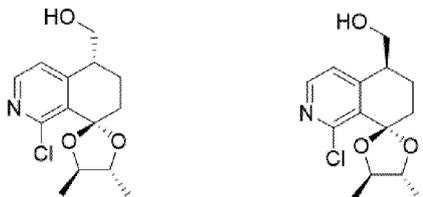


Нагревали смесь 1-хлор-5-метил-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-она (промежуточное соединение AI, стадия 3, 3,5 г, 17,2 ммоль), (2R,3R)-бутан-2,3-диола (3,14 мл, 34,3 ммоль), HC(OEt)<sub>3</sub> (8,58 мл, 51,5 ммоль) и *n*-толуолсульфоновой кислоты (591 мг, 3,43 ммоль) в толуоле (50 мл) при 60°C в течение 5 ч. в атмосфере N<sub>2</sub>. Охлажденную RM разделяли между DCM и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, водн. слой дополнительно экстрагировали 2× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток адсорбировали на

Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=1,10 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 266,4/268,4; UPLC-MS 1.

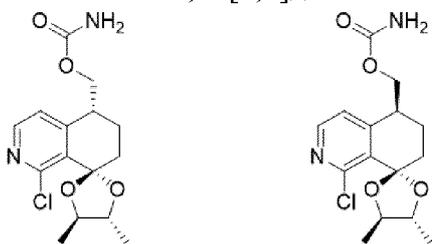
Стадия 2. ((4'*R*,5*R*,5'*R*)-1-Хлор-4',5'-диметил-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метанол и ((4'*R*,5*S*,5'*R*)-1-хлор-4',5'-диметил-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метанол



Добавляли по каплям раствор 9-борабицикло[3.3.1]нонана в THF (0,5 М, 36,9 мл, 18,44 ммоль) в раствор (4'*R*,5'*R*)-1-хлор-4',5'-диметил-5-метил-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолана] (стадия 1, 2,0 г, 7,38 ммоль) в 1,2-DCE (35 мл) при к. т. при положительном давлении аргона. RM перемешивали в течение 2 ч. при 60°C, затем охлаждали до 5°C и медленно добавляли водн. NaOH (4 М, 8,30 мл, 33,2 ммоль) и водн. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%, 3,77 мл, 36,9 ммоль) **ВНИМАНИЕ: ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ!** RM перемешивали в течение 2 ч. при к. т., разделяли между DCM и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, водн. слой экстрагировали 2× с помощью DCM, объединенные органические слои промывали с помощью водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (40 г SiO<sub>2</sub> колонка, элюент гептан:EtOAc от 80:20 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены в виде смеси диастереоизомеров 3:1.

LC-MS: Rt=3,06 и 3,08 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 284,3/286,3; UPLC-MS 4.

Стадия 3. ((4'*R*,5*R*,5'*R*)-1-Хлор-4',5'-диметил-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метилкарбамат и ((4'*R*,5*S*,5'*R*)-1-хлор-4',5'-диметил-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метилкарбамат

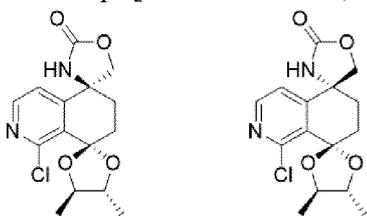


Добавляли по каплям трихлорацетил-изоцианат (1,25 мл, 10,57 ммоль) в раствор ((4'*R*,5*R*,5'*R*)-1-хлор-4',5'-диметил-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метанола и ((4'*R*,5*S*,5'*R*)-1-хлор-4',5'-диметил-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метанола (стадия 2, 2,0 г, 7,05 ммоль) в 1,2-DCE (15 мл), который охлаждали с помощью ледяной бани. RM перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и в течение 30 мин. при к. т., затем добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (97 мг, 705 мкмоль) с последующим добавлением MeOH (15 мл) и перемешивание продолжали в течение 48 ч. при к. т. RM

разделяли между насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и DCM (50 мл), водн. слой экстрагировали 2× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г  $\text{SiO}_2$ , элюент гептан:EtOAc от 95:5 до 20:80) с получением указанных в заголовке соединений в виде белой пены.

LC-MS:  $R_t=0,77$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  327,3/329,3; UPLC-MS 1.

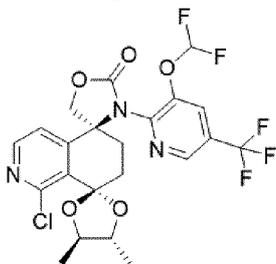
Стадия 4. (4*S*,4''*R*,5''*R*)-1'-Хлор-4'',5''-диметил-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-он и (4*R*,4''*R*,5''*R*)-1'-хлор-4'',5''-диметил-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-он



Перемешивали смесь ((4*R*,5*R*,5'*R*)-1-хлор-4',5'-диметил-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метилкарбамата и ((4'*R*,5*S*,5'*R*)-1-хлор-4',5'-диметил-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)метилкарбамата (стадия 3, 2,2 г, 6,46 ммоль), диацетоксидбензола (2,97 г, 9,05 ммоль), MgO (599 мг, 14,87 ммоль) и  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (98 мг, 129 мкмоль) в толуоле (15 мл) в течение 3 ч. при 60°C при положительном давлении  $\text{N}_2$ . Добавляли дополнительное количество  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  (25 мг, 32 мкмоль) и RM перемешивали дополнительно в течение 2 ч. при 60°C. Охлажденную RM разбавляли насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и с помощью DCM (50 мл), водн. слой экстрагировали 2× с помощью DCM (30 мл), объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г  $\text{SiO}_2$ , элюент гептан:EtOAc от 90:10 до 0:100) с получением указанных в заголовке соединений в виде бежевой пены.

LC-MS:  $R_t=0,74$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  325,3/327,3; UPLC-MS 1.

Стадия 5. (4*S*,4''*R*,5''*R*)-1'-Хлор-3-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4'',5''-диметил-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-он



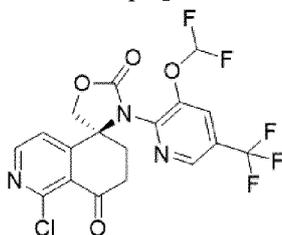
Нагревали смесь (4*S*,4''*R*,5''*R*)-1'-хлор-4'',5''-диметил-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-она и (4*R*,4''*R*,5''*R*)-1'-хлор-4'',5''-диметил-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-она

[1,3]диоксолан]-2-она (стадия 4, 1,45 г, 4,29 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 1,68 г, 6,43 ммоль), CuBr (307 мг, 2,14 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,79 г, 8,57 ммоль) в DMF (20 мл) при 130°C в течение 2 ч. в закрытом сосуде в атмосфере аргона. Охлажденную RM разбавляли с помощью EtOAc, фильтровали и разделяли насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl. Водн. слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:TBME 60:40) с получением диастереомерной смеси продуктов 2:1. Диастереомеры разделяли с помощью хиральной SFC: (прибор: Spiatec Prep SFC100; колонка: Chiralpak IG 5 мкм, 250 × 30 мм 40 °C; элюент: CO<sub>2</sub>: iPrOH с 0,1% NH<sub>4</sub>OH 85:15; скорость потока: 80 мл/мин.; обнаружение: 276 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве преобладающего первого пика элюирования.

LC-MS: Rt=1,19 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 536,2/538, 2; UPLC-MS 1.

Хиральная SFC: Rt=1,04 мин.; при этом (4*R*,4''*R*,5''*R*)-1'-хлор-3-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-4'',5''-диметил-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-он представлял собой второй пик элюирования, Rt=2,21 мин.; C-SFC 20.

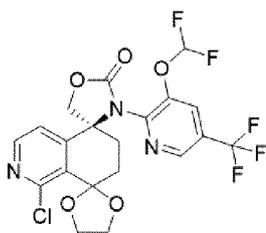
Стадия 6. (*S*)-1-хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-8*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2',8-дион



Перемешивали смесь (*S*)-1-хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-8*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2',8-диона (стадия 5, 722 мг, 1,35 ммоль), водн. HCl (5 М, 1,35 мл, 6,75 ммоль) и THF (5 мл) в течение 24 ч. при 80°C. Охлажденную RM разделяли между EtOAc и насыщенным водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водн. слой экстрагировали 2× с помощью EtOAc, объединенные водн. слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение АК также можно синтезировать путем, аналогичным таковому, показанному выше, в котором (2*R*,3*R*)-бутан-2,3-диол заменен (*S*, *S*)-1,2-дифенил-1,2-этандиолам. С применением данного пути диастереомерные продукты гидроборирования получали в виде смеси 3:1.

Промежуточное соединение AL. (*S*)-1'-хлор-3-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-он



Нагревали смесь (*S*)-1'-хлор-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-она (промежуточного соединения АІ, 15,0 г, 48,0 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 18,01 г, 72,0 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (31,3 г, 96 ммоль), и  $\text{CuBr}$  (3,44 г, 24,01 ммоль) в DMF (150 мл) до 130°C в течение 3,5 ч. в атмосфере аргона в закрытой пробирке Асе для работы под давлением. Охлажденную РМ разбавляли насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали 3× с помощью EtOAc, объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин (18,01 г, 72,0 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (31,3 г, 96 ммоль), и  $\text{CuBr}$  (3,44 г, 24,01 ммоль) в DMF (150 мл), и РМ нагревали в течение 8 ч. при 130°C. Охлажденную РМ разбавляли в насыщенном водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и перемешивали в течение 30 мин. при к. т., экстрагировали 3× с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (2× колонки с 220 г силикагеля, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 0:100), фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и растирали со смесью EtOAc:Et<sub>2</sub>O 1:3, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого порошка.

Промежуточное соединение АІ также можно синтезировать с помощью следующей альтернативной процедуры.

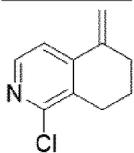
При температуре окружающей среды в условиях атмосферы  $\text{N}_2$  в реактор загружали (*S*)-1'-хлор-6',7'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,5'-изохинолин-8',2''-[1,3]диоксолан]-2-он (промежуточное соединение АІ, 1,15 г, обнаруженное содержание 86,9%, 3,37 ммоль),  $\text{CuTC}$  (0,032 г, 0,168 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,20 г, 6,76 ммоль) и сухой DMSO (10 мл). В полученную смесь добавляли раствор 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (1,30 г, обнаруженное содержание 98,2%, 4,36 ммоль) в сухом DMSO (10 мл). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (60 мл) и IPAC (60 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали 2× с помощью IPAC. Объединенную органическую фазу промывали 3× с помощью  $\text{H}_2\text{O}$ , высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc, пропускали через слой силикагеля и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-серого твердого вещества.

LC-MS: Rt=5,07 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  508,4/510,4; UPLC-MS 4.

Промежуточное соединение АМ. (*R*)-(1-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-

ил)метанол

Стадия 1. 1-Хлор-5-метилен-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин

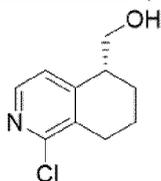


В раствор хлорида (триметилсилил)метилмагния (1 М в Et<sub>2</sub>O, 165 мл, 165 ммоль), охлажденный до 0-5°C, медленно добавляли в атмосфере азота раствор 1-хлор-7,8-дигидроизохинолин-5(6*H*)-она (10 г, 55,1 ммоль) в Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 мл/10 мл). Обеспечивали достижение полученного раствора к. т. в течение 45 мин. RM осторожно выливали в холодный насыщенный водн. NH<sub>4</sub>Cl, слои разделяли и водн. слой экстрагировали 2× с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением бежевого твердого вещества, которое растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (260 мл). В данный раствор в атмосфере азота медленно добавляли BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O (2,72 мл, 22,0 ммоль) и RM перемешивали при к. т. в течение 30 мин. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества. Соединение применяли без очистки на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,18 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,49 (m, 2H, перекрывается с DMSO пик), 1,85 (m, 2H).

LC-MS: Rt=1,09 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 180,1/182,1; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (*R*)-(1-Хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанол



В раствор 1-хлор-5-метилен-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина (стадия 1, 10,1 г, 54,8 ммоль) в THF (365 мл), который охлаждали до 0-5°C, в атмосфере азота добавляли NH<sub>3</sub>•THF (137 мл, 137 ммоль). RM перемешивали при 0-5°C в течение 40 мин. и еще раз добавляли NH<sub>3</sub>•THF (71 мл, 71 ммоль). RM дополнительно перемешивали в течение 40 мин., пока не наблюдалось полное поглощение исходного материала. Затем в RM последовательно добавляли по каплям при 0-5°C NaOH (4 М в воде, 61,7 мл, 247 ммоль) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (35%, 24 мл, 274 ммоль) (ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ) и смесь перемешивали при к. т. в течение 50 мин. RM разбавляли солевым раствором и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 3× с помощью 10% водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и органический слой высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с нормальной фазой (колодка с 120 г SiO<sub>2</sub>, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 30:70) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Энантиомеры разделяли с помощью

хиральной SFC: (прибор: MG препаративная SFC (SFC-1); колонка: Chiralpak IC, 250 × 30 мм I. D., 5 мкм, 38°C; элюент: CO<sub>2</sub>/iPrOH 60:40; скорость потока: 60 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования (светло-желтого масла).

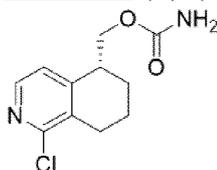
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,86 (t, 1H), 3,58 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,73 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 198,1/ 200,1; UPLC-MS 1.

Хиральная SFC: Rt=4,40 мин.; при этом (*S*)-(1-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанол представлял собой первый пик элюирования, Rt=4,10 мин.; C-SFC 42.

Промежуточное соединение AN. (*S*)-1-хлор-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-он

Стадия 1. (*R*)-(1-Хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метилкарбамат

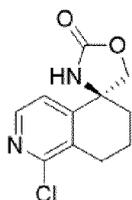


В раствор (*R*)-(1-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанола (промежуточного соединения AM, 1,6 г, 8,09 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (40 мл) медленно добавляли при 0-5°C в атмосфере азота трихлорацетил-изоцианат (1,16 мл, 9,71 ммоль). RM перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. С помощью UPLC показали, что образование промежуточного соединения (трихлорацетилкарбамата, LC-MS: Rt=1,09 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 385,1/387,1; UPLC-MS 2) не было завершено. Снова добавляли трихлорацетил-изоцианат (1,16 мл, 9,71 ммоль) и RM дополнительно перемешивали в течение 10 мин. Снова добавляли трихлорацетил-изоцианат (1,16 мл, 9,71 ммоль) для обеспечения завершения реакции. Добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (112 мг, 0,81 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 10 мин., с последующим добавлением MeOH (40 мл) и дополнительным перемешиванием при к. т. в течение 14 ч. Еще раз добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (224 мг, 1,62 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. до завершения реакции. RM выливали в воду и экстрагировали 2× с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный остаток поглощали в Et<sub>2</sub>O и отфильтровывали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,15 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,56 (m, 2H), 4,16-4,08 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 4H).

LC-MS: Rt=0,76 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 241,1/ 243,1; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (*S*)-1-хлор-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-он



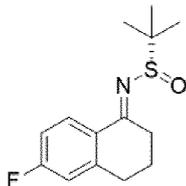
В пробирке Асе для работы под давлением продували суспензию (*R*)-(1-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метилкарбамата (стадия 1, 1,46 г, 6,07 ммоль), Rh<sub>2</sub>(трифенилацетат)<sub>4</sub> в комплексе с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (218 мг, 0,15 ммоль), PhI(OAc)<sub>2</sub> (2,74 г, 8,49 ммоль) и MgO (562 мг, 13,9 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (38 мл) азотом. Флакон закрывали и смесь перемешивали при 45°C в течение 15 ч. Еще раз добавляли Rh<sub>2</sub>(tpa)<sub>4</sub> в комплексе с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (218 мг, 0,15 ммоль), PhI(OAc)<sub>2</sub> (2,74 г, 8,49 ммоль) и MgO (562 мг, 13,9 ммоль) и RM перемешивали при 45°C в течение 22 ч. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 3× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,32 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,22 (d, 1H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 2H), 1,86-1,74 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,64 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 239,1/ 241,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение АО. (*S*)-(1-Амино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол

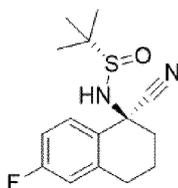
Стадия 1. (*S*)-*N*-(6-Фтор-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Добавляли порциями (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (4,35 г, 35,2 ммоль) в смесь 6-фтор-1-тетралона (4,58 мл, 33,5 ммоль) и Ti(OiPr)<sub>4</sub> (22,58 мл, 77 ммоль) при положительном давлении N<sub>2</sub> и нагревали при 50°C в течение 3 дней. Добавляли дополнительное количество Ti(OiPr)<sub>4</sub> (3,93 мл, 13,40 ммоль) и RM перемешивали в течение 1 дня при 50°C. Затем добавляли THF (100 мл) и солевой раствор (60 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. при к. т., фильтровали через Нуфло, при этом промывали 3× с помощью THF (30 мл). Фильтрат выпаривали, при этом оставляли преимущественно водн. фазу, которую разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали 2× с помощью ТВМЕ (200 и 100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (60 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г диоксида кремния, элюент гептан:ТВМЕ от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=1,06 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 268,2; UPLC-MS 1.

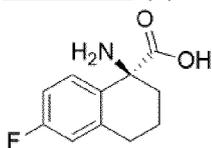
Стадия 2. *N*-((*S*)-1-Циано-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В перемешиваемый раствору (*S*)-*N*-(6-фтор-3,4-дигидронафталин-1(2*H*)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (стадия 1, 1,23 г, 4,37 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли CsF (1,33 г, 8,74 ммоль) и трет-БуОН (836 мкл, 8,74 ммоль) с последующим добавлением по каплям триметилсилилцианида (1,17 мл, 8,74 ммоль) в течение 4 ч., **ВНИМАНИЕ: ВОЗМОЖЕН ВЫБРОС HCN!** RM перемешивали в течение 18 ч. при к. т. затем добавляли одной порцией дополнительное количество триметилсилилцианида (2,34 мл, 17,48 ммоль) и RM перемешивали в течение 4 дней при к. т. RM разделяли между EtOAc (30 мл) и водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40 мл), экстрагировали 1× с помощью EtOAc (30 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 24 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:ТВМЕ от 70:30 до 10:90), фракции, содержащие продукт, объединяли, выпаривали и остаток растирали со смесью гексан:(iPr)<sub>2</sub>O, фильтровали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров 8:1.

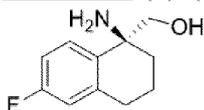
LC-MS: Rt=0,94 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 295,2; UPLC-MS 1.

**Стадия 3.** (*S*)-1-Амино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоновая кислота



Перемешивали смесь *N*-((*S*)-1-циано-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (стадия 2, 5,75 г, 18,95 ммоль) и конц. хлористоводородной кислоты (57,6 мл, 1,90 моль) в течение 10 мин. при 100°C, 18 ч. при к. т., 1 ч. при 100°C и 18 ч. при к. т. RM разбавляли с помощью H<sub>2</sub>O (30 мл) и промывали с помощью DCM (50 мл), органический слой экстрагировали с помощью H<sub>2</sub>O (40 мл), и объединенные водн. слои промывали с помощью DCM (20 мл). Объединенные водн. слои выпаривали и добавляли толуол к остатку, который выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы, которую непосредственно применяли без дополнительной очистки.

**Стадия 4.** (*S*)-(1-Амино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол



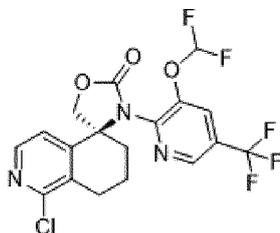
Добавляли по каплям комплекс ВН<sub>3</sub>•ТНФ (1 М, 50 мл, 50,0 ммоль) к (*S*)-1-амино-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоновой кислоте (стадия 3, 6,75 г, 13,74 ммоль) в ТНФ (80 мл) при к. т. и RM перемешивали в течение 3 дней при к. т. Добавляли по каплям дополнительное количество комплекса ВН<sub>3</sub>•ТНФ (55,0 мл, 55,0 ммоль) и RM перемешивали

в течение 24 ч. при к. т. с последующим добавлением дополнительного количества комплекса  $\text{NH}_3 \cdot \text{THF}$  (20 мл, 20,00 ммоль) и перемешиванием в течение 24 ч. при к. т. RM гасили путем добавления  $\text{H}_2\text{O}$  (50 мл)/водн.  $\text{HCl}$  (4 н., 2 мл) в RM, **ВНИМАНИЕ: ВЫДЕЛЕНИЕ ГАЗА!** После перемешивания при  $40^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. THF удаляли путем выпаривания и остающуюся преимущественно водную фазу разбавляли водой (100 мл) и промывали  $2\times$  с помощью ТВМЕ (100 мл). Водн. слой обрабатывали с помощью  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  до достижения  $\text{pH} \sim 9$ , переносили в разделительную воронку и экстрагировали  $5\times$  с помощью DCM (80 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (70 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (RP-HPLC 1) с получением трифторацетатной соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Свободное основание получали путем поглощения соли в DCM и водн.  $\text{NaOH}$ , экстрагировали дополнительно  $2\times$  с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,60-7,56 (m, 1H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,87-6,82 (m, 1H), 4,77 (t, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 1H).

Промежуточное соединение AP. (*S*)-(1-хлор-5-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанол

Стадия 1. (*S*)-1-Хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-он



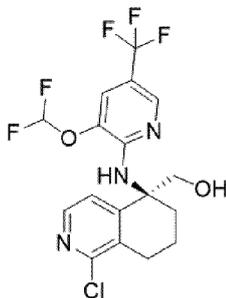
В пробирке Асе для работы под давлением перемешивали раствор (*S*)-1-хлор-7,8-дигидро-6*H*-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-она (промежуточного соединения AN, 270 мг, 1,13 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 420 мг, 1,69 ммоль),  $\text{CuBr}$  (81 мг, 0,57 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (737 мг, 2,26 ммоль) в DMF (11 мл) при  $120^\circ\text{C}$  в течение 3,5 ч. RM выливали в насыщенный водн.  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $3\times$  с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали  $2\times$  водой, высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный материал растворяли в THF (5 мл), добавляли SiliaMetS®Thiol (размер частиц: 40-63 мкм, нагрузка 1,40 ммоль/г, 1,70 ммоль, 1,21 г) и смесь перемешивали путем вращения сосуда при  $40^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г  $\text{SiO}_2$ , элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 75:25) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,61 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,16 (m,

1H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 1H).

LC-MS: Rt=1,17 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 450,2/452,2; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (S)-(1-хлор-5-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)метанол



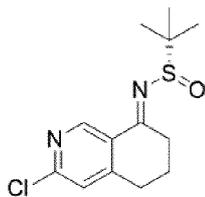
Добавляли NaOH (1,97 мл, 7,89 ммоль) в смесь (S)-1-хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-7,8-дигидро-6H-спиро[изохинолин-5,4'-оксазолидин]-2'-она (355 мг, 0,79 ммоль) в EtOH (6,8 мл) и RM перемешивали при 90°C в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный остаток применяли без очистки на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,01 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,74 (t, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 1H перекрывается с DMSO), 1,98-1,82 (m, 3H).

LC-MS: Rt=1,19 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 424,2/426,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AQ. (S)-(3-хлор-8-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)метанол

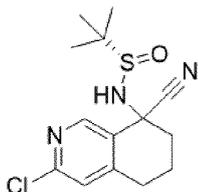
Стадия 1. (S)-N-(3-Хлор-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (712 мг, 5,75 ммоль) к 3-хлор-6,7-дигидроизохинолин-8(5H)-ону (1 г, 5,23 ммоль) и Ti(OiPr)<sub>4</sub> (4 мл, 12,8 ммоль) при к. т. в потоке N<sub>2</sub> и RM перемешивали при 50°C в течение 22,5 ч. в потоке N<sub>2</sub>. Охлажденную RM разбавляли с помощью THF и солевым раствором и перемешивали при к. т. в течение 15 мин. RM фильтровали, промывая с помощью THF. Фильтрат выпаривали и разделяли между водой и EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 40:60). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,98 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 285,1/287,2; UPLC-MS 1.

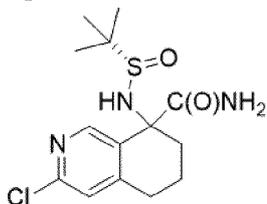
Стадия 2. (*S*)-*N*-(3-Хлор-8-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Добавляли триметилсиланкарбонитрил (6,5 мл, 48,5 ммоль) с последующим добавлением *t*-BuOH (0,764 мл, 7,98 ммоль) к (*S*, *E*)-*N*-(3-хлор-6,7-дигидроизохинолин-8(*5H*)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (стадия 1, 1,16 г, 3,99 ммоль) и фториду цезия (1,21 г, 7,98 ммоль) в DCM (12 мл) при к. т. в атмосфере аргона. РМ перемешивали при к. т. в течение 135 мин. и добавляли дополнительное количество триметилсиланкарбонитрила (2 мл, 14,9 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 18 ч. при к. т., затем добавляли дополнительное количество триметилсиланкарбонитрила (1,5 мл, 11,2 ммоль). После перемешивания при к. т. дополнительно в течение 2,5 часа РМ разбавляли с помощью EtOAc, органический слой промывали солевым раствором и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 30:70). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белой пены.

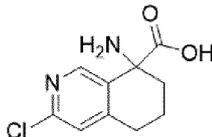
LC-MS: Rt=0,87 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 312,1/314,2; UPLC-MS 1.

Стадия 3. 3-Хлор-8-((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-карбоксамид



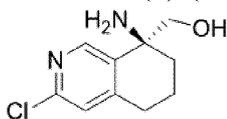
Суспендировали (*S*)-*N*-(3-хлор-8-циано-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (стадия 2, 1,05 г, 3,3 ммоль) и (гидридо(диметилфосфинистая кислота-кР)[водород бис-(диметилфосфинито-кР)]платину(II), (катализатор Паркина, 142 мг, 330 мкмоль) в смеси EtOH (10 мл) и воды (2,5 мл). РМ перемешивали при 60°C в течение 70 мин., затем фильтровали, промывая с помощью MeOH и фильтрат выпаривали. Фильтрат разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров.

LC-MS: Rt=0,69/0,72 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 330,1/332,1; UPLC-MS 1.

Стадия 4. 8-Амино-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-карбоновая кислота

Перемешивали раствор 3-хлор-8-((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-карбоксамид (стадия 3, 952 мг, 2,83 ммоль) в водн. HCl (6 М, 5 мл, 30 ммоль) при 100°C в течение 18 ч. Охлажденную РМ нейтрализовали до pH ≈ 7 с помощью водн. NaOH (2 М, 16 мл, 32 ммоль) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

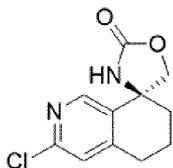
LC-MS: Rt=0,53 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 227,1/229,1; UPLC-MS 3.

Стадия 5. (*S*)-(8-Амино-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)метанол

Добавляли по каплям раствор комплекса боран-THF в THF (1 М, 10 мл, 10 ммоль) в течение 15 мин. к 8-амино-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-карбоновой кислоте (стадия 4, 635 мг, 2,8 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. РМ перемешивали при к. т. в течение 16 часов, затем осторожно гасили с помощью MeOH и выпаривали, совместно выпаривая 3× с MeOH. Остаток разбавляли с помощью MeOH и добавляли HCl в Et<sub>2</sub>O (2 М, 1,5 мл, 3 ммоль). Дополнительное количество Et<sub>2</sub>O добавляли до образования осадка и РМ перемешивали при к. т. в течение 30 мин. РМ фильтровали и к твердому веществу добавляли насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub>, и водн. фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси энантимеров. Энантимеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: система Gilson Trilution I HPLC prep ; колонка: Lux i-Cel-5, 5 мкм, 250 × 30 мм, 25°C; элюент: гептан:EtOH:MeOH 80:10:10+0,05% Et<sub>2</sub>NH<sub>3</sub>; скорость потока: 15 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования. Хиральная HPLC: Rt=7,60 мин.

LC-MS: Rt=0,38 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 213,1/215,1; UPLC-MS 1.

(*R*)-(8-Амино-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)метанол в качестве второго пика элюирования, Rt=9,13 мин.; C-HPLC 49.

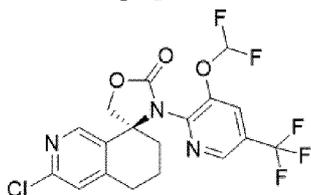
Стадия 6. (*S*)-3-хлор-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,4'-оксазолидин]-2'-он

Добавляли по каплям раствор бис-(трихлорметил)карбоната (86 мг, 288 мкмоль) в DCM (3 мл) к (*S*)-(8-амино-3-хлор-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)метанолу (стадия 5,

125 мг, 576 мкмоль) и триэтиламину (169 мкл, 1,21 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона. RM перемешивали в течение 1 ч. при к. т., затем гасили насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали 3× с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,64 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 239,1/241,1; UPLC-MS 1.

Стадия 7. (*S*)-3-Хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,4'-оксазолидин]-2'-он

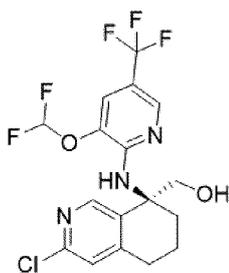


Нагревали смесь (*S*)-3-хлор-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,4'-оксазолидин]-2'-она (стадия 6, 140 мг, 557 мкмоль), йодида меди(I) (53,3 мг, 280 мкмоль), карбоната цезия (363 мг, 1,12 ммоль) и 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 248 мг, 1,0 ммоль) в DMF (5 мл) при 120°C в течение 2 ч. в атмосфере аргона. Добавляли дополнительное количество 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 74 мг, 0,3 ммоль) и йодида меди(I) (15,2 мг, 80 мкмоль) и RM нагревали при 120°C дополнительно в течение 1,5 ч. RM разбавляли насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток разбавляли с помощью THF (15 мл) и добавляли SiliaMetS®Thiol (0,141 ммоль, 141 мг, размер частиц: 40-63 мкм, нагрузка 1,41 ммоль/г, Silicycle) и RM перемешивали при 40°C в течение 1 ч. RM фильтровали, промывая с помощью THF, и фильтрат выпаривали. Остаток абсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 80:20). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали. Остаток растирали с гексаном и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,61 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,52 (dd, 1H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,57 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 1,96-1,87 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H).

LC-MS: Rt=1,15 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 450,1/452,1; UPLC-MS 1.

Стадия 8. (*S*)-(3-хлор-8-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-8-ил)метанол

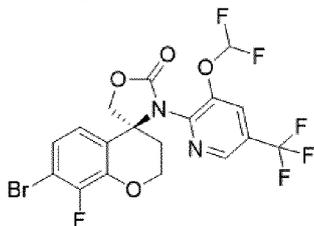


Суспендировали (*S*)-3-хлор-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5*H*-спиро[изохинолин-8,4'-оксазолидин]-2'-он (стадия 7, 160 мг, 334 мкмоль) в EtOH (3 мл) и добавляли водн. NaOH (2 М, 1 мл, 2 ммоль). RM перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч., охлажденную RM разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=1,19 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 424,1/426,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AR. (*S*)-(7-бром-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8-фторхроман-4-ил)метанол

Стадия 1. (*S*)-7-Бром-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он



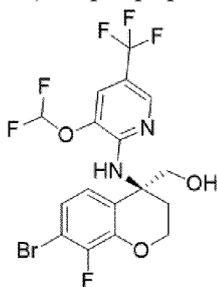
В пробирке Ace для работы под давлением перемешивали раствор (*S*)-7-бром-8-фторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-она (промежуточного соединения AS, 5,4 г, 17,9 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 5,75 г, 23,2 ммоль), CuI (1,70 г, 8,94 ммоль) и карбоната цезия (11,6 г, 35,8 ммоль) в DMF (140 мл) при 130°C в течение 2,5 ч. Добавляли 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин (промежуточное соединение А, 1,99 г, 8,04 ммоль) в RM, которую дополнительно нагревали при 130°C в течение 2 ч. RM выливали в насыщенный водн. NH<sub>4</sub>Cl (200 мл), перемешивали при к. т. в течение 1 ч. и затем экстрагировали 3 × с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 2 × насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 220 г RediSep Gold, элюент, с-гексан:EtOAc от 100:0 до 65:35) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 4,80 (d, 1H), 4,56-4,52 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H) перекрывание с DMSO пик).

LC-MS: Rt=1,24 мин.; MS масса/заряд [M+HCOO]<sup>-</sup> 557,0/559,0; UPLC-MS 1.

Стадия 2. (*S*)-(7-бром-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-

ил)амино)-8-фторхроман-4-ил)метанол

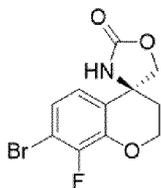


Перемешивали смесь (*S*)-7-бром-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8-фторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-она (стадия 1, 5,65 г, 11,0 ммоль) и NaOH (4 М, 27,5 мл, 110 ммоль) в EtOH (55 мл) при 90°C в течение 50 мин. RM выливали в воду и экстрагировали 2× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой пены, которую применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,04 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,94 (br s, 1H), 5,73 (br t, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,90 (dt, 1H), 2,05 (dt, 1H).

LC-MS: Rt=1,25 минуты; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 487,0/ 489,0; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AS. (*S*)-7-бром-8-фторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он

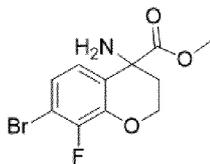


В раствор (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения AT, 5 г, 18,1 ммоль) и триэтиламина (5,30 мл, 38,0 ммоль) в DCM (100 мл) при 0-5°C добавляли по каплям раствор трифосгена (2,15 г, 7,24 ммоль) в DCM (100 мл). Желтый раствор перемешивали при к. т. в течение 50 мин. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 3× с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевой пены.

LC-MS: Rt=0,82 мин.; MS масса/заряд [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 319,1/321,0; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AT. (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанол

Стадия 1. *rac*-Метил-4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-карбоксилат

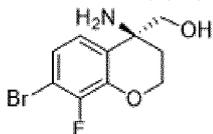


Перемешивали суспензию 4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-карбоновой кислоты

(промежуточного соединения AU, 250 г, 765 ммоль, HCl соль) и SOCl<sub>2</sub> (910 г, 7,66 моль) в MeOH (2 л) при 65°C в течение 16 ч. RM концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между насыщенным водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 л) и DCM (1 л). Водн. фазу экстрагировали дополнительно 2× с помощью DCM (500 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (600 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,83 (br, s, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 5,87 (br s, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,36 (br s, 2H), 2,44-2,34 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H).

Стадия 2. (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанол



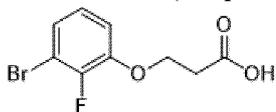
В раствор *rac*-метил-4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-карбоксилата (стадия 1, 240 г, 723 ммоль) в MeOH (2 л) добавляли NaBH<sub>4</sub> (137 г, 3,62 моль) при 28°C и RM перемешивали при 28°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток поглощали с помощью DCM (1 л) и промывали солевым раствором (600 мл). Водн. фазу экстрагировали 2× с помощью DCM (200 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в MeOH (1,5 л) и добавляли HCl/MeOH (4 M, 1 л), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. и затем концентрировали. Остаток растирали с MTBE (200 мл) с получением указанного в заголовке рацемического соединения в виде грязно-белого твердого вещества. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC: (прибор: Thar 350 для препаративной SFC; колонка: Chiralpak AD, 10 мкм, 50 × 300 см; температура 38°C; элюент: CO<sub>2</sub>: MeOH+0,1% NH<sub>4</sub>OH, от 100:0 до 65:35; скорость потока: 200 мл/мин.; обратное давление 100 бар; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования.

LC-MS: Rt=1,75 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 276,2/278,2; UPLC-MS 4.

Хиральная HPLC: Rt=4,78 мин.; при этом (*R*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанол представлял собой первый пик элюирования, Rt=4,16 мин.; C-HPLC 10.

Промежуточное соединение AU. 4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-карбоновая кислота

Стадия 1. 3-(3-Бром-2-фторфенокси)пропановая кислота

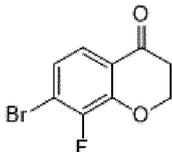


В дисперсию NaN в минеральном масле (60%, 201 г, 5,03 моль, чистота 60%) в DMF (2 л) добавляли 3-бром-2-фторфенол (800 г, 4,19 моль) при 0°C и смесь перемешивали при 28°C в течение 3 ч. В RM добавляли β-пропиолактон (362 г, 5,03 моль) и смесь

перемешивали при 28°C в течение 32 ч. RM выливали в ледяную воду (8 л) с получением грязно-белого осадка. Твердое вещество собирали путем фильтрации и суспендировали с ацетонитрилом (800 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,46 (s, 1H), 7,29-7,18 (m, 2H), 7,14-7,06 (m, 1H), 4,26 (t, 2H), 2,72 (t, 2H).

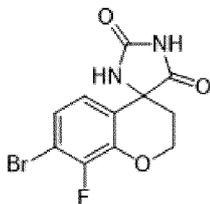
Стадия 2. 7-Бром-8-фторхроман-4-он



В суспензию  $\text{P}_2\text{O}_5$  (421 г, 2,97 моль) в метансульфоновой кислоте (2 л) добавляли 3-(3-бром-2-фторфенокси)пропановую кислоту (стадия 1, 400 г, 1,48 моль) при 80°C. После перемешивания при 80°C в течение 15 мин. RM выливали в ледяную воду (4 л) и затем экстрагировали 3× этилацетатом (800 мл). Объединенные органические слои промывали 2× соевым раствором (300 мл), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали с  $\text{AcCN}$  (500 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,50 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,69 (t, 2H), 2,87 (t, 2H).

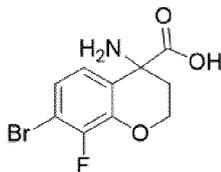
Стадия 3. *rac*-7-Бром-8-фторспиро[хроман-4,4'-имидазолидин]-2',5'-дион



Перемешивали раствор 7-бром-8-фторхроман-4-она (стадия 2, 452 г, 1,84 моль),  $\text{KCN}$  (179 г, 2,75 моль) и  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (1,94 кг, 20,2 моль) в смеси  $\text{EtOH}$  (4 л) и  $\text{H}_2\text{O}$  (4 л) при 100°C в течение 16 ч. в закрытой пробирке. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и фильтровали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали с  $\text{AcCN}$  (500 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11,08 (br, s, 1H), 8,62 (br, s, 1H), 7,34-7,15 (m, 1H), 6,91 (br, d, 1H), 4,62 (br, t, 1H), 4,33 (td, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H).

Стадия 4. *rac*-4-Амино-7-бром-8-фторхроман-4-карбоновая кислота



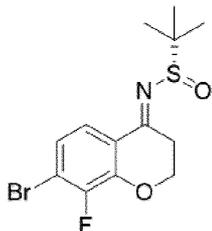
Перемешивали суспензию *rac*-7-бром-8-фторспиро[хроман-4,4'-имидазолидин]-

2',5'-диона (стадия 3, 400 г, 1,27 моль) и KOH (712 г, 12,7 моль) в воде (2 л) при 105°C в течение 54 ч. RM регулировали до pH 7, что приводило к образованию бледно-желтого осадка, который собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали водой (300 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (br, s, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 4,62 (br, t, 1H), 4,33 (dt, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H).

Промежуточное соединение AU также можно синтезировать с помощью следующего альтернативного пути в виде нерацемической смеси, обогащенной (*S*)-энантиомером.

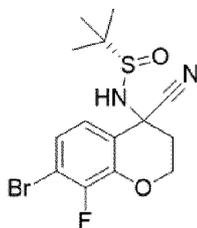
Стадия 1А. (*S*)-*N*-(7-Бром-8-фторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В смесь 7-бром-8-фторхроман-4-она (стадия 2, 4,36 г, 17,8 ммоль) и  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  (12,0 мл, 40,9 ммоль) добавляли (*S*)-(-)-*трет*-бутансульфинамид (2,26 г, 18,7 ммоль) в потоке азота при к. т. RM нагревали при 50°C в непрерывном потоке  $\text{N}_2$  в течение 18 ч. Добавляли воду (110 мл) с последующим добавлением EtOAc (110 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение 15 мин. Смесь фильтровали через слой целита и твердое вещество прополаскивали последовательно водой и с помощью EtOAc. К фильтрату добавляли солевой раствор (100 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с  $\text{SiO}_2$ , элюент, с-гексан:EtOAc от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

LC-MS: Rt=1,16 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  348,2/350,0; UPLC-MS 1.

Стадия 2А. (*S*)-*N*-(7-Бром-4-циано-8-фторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

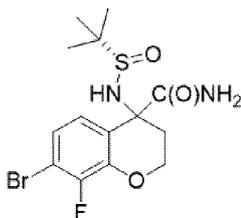


В пробирку Асе для работы под давлением загружали (*S*)-*N*-(7-бром-8-фторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид (стадия 1А, 3,87 г, 11,1 ммоль) и фторид цезия (3,38 г, 22,2 ммоль). Добавляли DCM (55 мл) с последующим добавлением *трет*-бутанола (2,24 мл, 22,2 ммоль) и триметилсилилцианида (6,95 мл, 55,6 ммоль). Пробирку закрывали и RM перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Снова добавляли триметилсилилцианид (6,95

мл, 27,8 ммоль) и RM дополнительно перемешивали в течение 5 ч. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 100 г SiO<sub>2</sub>, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереомеров (dr=75:25) в виде белой пены.

LC-MS: Rt=4,79 и 4,84 мин.; MS масса/заряд [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 392,1 /394,1; UPLC-MS 6.

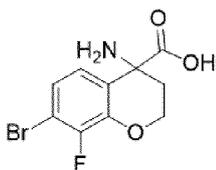
Стадия 3А. 7-Бром-4-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-8-фторхроман-4-карбоксамид



Растворяли (S)-N-(7-бром-4-циано-8-фторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (стадия 2А, смесь диастереомеров с соотношением 3:1, 2,97 г, 7,91 ммоль) в смеси THF/вода 3:1 (31,6 мл). Добавляли ацетамид (1,96 г, 33,2 ммоль) и PdCl<sub>2</sub> (140 мг, 0,79 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в атмосфере азота в течение 19 ч. RM выливали в солевой раствор и экстрагировали 2× с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические слои высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой пены (смесь диастереомеров с соотношением 3:1), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,85 и 0,87 мин.; MS масса/заряд [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 393,1/395,1; UPLC-MS 1.

Стадия 4А. Гидрохлоридная соль 4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-карбоновой кислоты

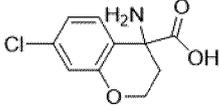
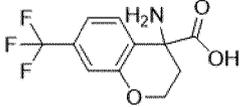
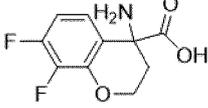
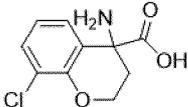
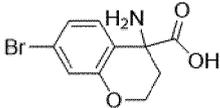
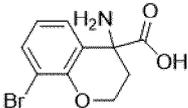
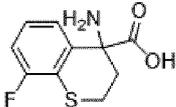


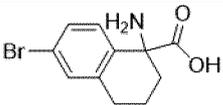
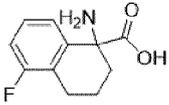
Разбавляли 7-бром-4-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-8-фторхроман-4-карбоксамид (стадия 3А, смесь диастереомеров 3:1, 3,10 г, 7,17 ммоль) в HCl (5 M, 32,7 мл), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 14 ч. Обеспечивали охлаждение RM до к. т. и добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Слои разделяли, и водный слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (смесь диастереомеров 3:1), которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

LC-MS: Rt=0,43 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 290,0/292,1; UPLC-MS 1.

Следующие промежуточные соединения AU1-AU9 получали с применением способов, применяемых для получения промежуточного соединения AU.

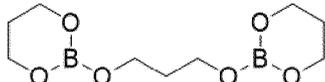
Промежуточное	Структура	Данные о характеристиках
---------------	-----------	--------------------------

соединение		
AU1	 <p>4-Амино-7-хлорхроман-4-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS: Rt=0,38 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 228,1/230,1; UPLC-MS 1</p>
AU2	 <p>4-Амино-7-(трифторметил)хроман-4-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS: Rt=0,48 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 262,3; UPLC-MS 1</p>
AU3	 <p>4-Амино-7,8-дифторхроман-4-карбоновая кислота</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 8,85 (br s, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 2,52 (m, 1H, перекрывание с DMSO пик), 2,29 (m, 1H).</p>
AU4	 <p>4-Амино-8-хлорхроман-4-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS: Rt=0,34 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 227,8/230,0; UPLC-MS 1</p>
AU5	 <p>4-Амино-7-бромхроман-4-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS: Rt=0,41 мин.; MS масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 270,0/272,0; UPLC-MS 1</p>
AU6	 <p>4-Амино-8-бромхроман-4-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS: Rt=0,36 мин.; MS масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 270,0/271,9; UPLC-MS 1</p>
AU7	 <p>4-Амино-8-фтортиохроман-4-карбоновая кислота</p>	<p>LC-MS: Rt=0,34 мин.; MS масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 226,1; UPLC-MS 2</p>

AU 8	 <p><i>rac</i>-1-Амино-6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоновая кислота</p>	LC-MS: Rt=0,43 мин.; MS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 270,1/272,1; UPLC-MS 2.
AU 9	 <p><i>rac</i>-1-Амино-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбоновая кислота</p>	LC-MS: Rt=0,30 мин.; MS масса/заряд [M+H] <sup>+</sup> 210,1; UPLC-MS 1

Промежуточное соединение AV. 2-(Метил-*d*<sub>3</sub>)-1,3,2-диоксаборинан

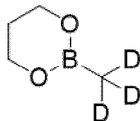
Стадия 1. 1,3-бис-((1,3,2-Диоксаборинан-2-ил)окси)пропан



Нагревали с обратным холодильником смесь пропан-1,3-диола (52,1 мл, 721 ммоль) и борной кислоты (30 г, 480 ммоль) в толуоле (400 мл) в течение 13 ч. в аппарате Дина-Старка с удалением воды. Затем охлажденную РМ выпаривали и остаток очищали путем перегонки от колбы к колбе в вакууме, составляющем 0,5 мбар. Указанное в заголовке соединение получали в виде фракции, перегоняемой в диапазоне 200-220°C, в виде вязкого прозрачного бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,93 (t, 8H), 3,69 (t, 4H), 1,83 (пентаплет, 4H), 1,62 (пентаплет, 2H).

Стадия 2. 2-(Метил-*d*<sub>3</sub>)-1,3,2-диоксаборинан

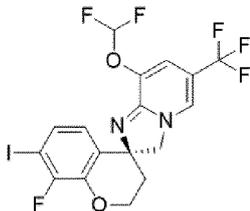


Перемешивали смесь 1,3-бис-((1,3,2-диоксаборинан-2-ил)окси)пропана (стадия 1, 10,0 г, 36,9 ммоль) и триметилбората (3,84 г, 36,9 ммоль) при к. т. в течение 0,5 ч. Затем РМ разбавляли с помощью Et<sub>2</sub>O (110 мл), охлаждали на бане из сухого льда/ацетона и добавляли по каплям раствор йодида (метил-*d*<sub>3</sub>)магния в Et<sub>2</sub>O (1 М, 111 мл, получали из *d*<sub>3</sub>-метилйодида и Mg и инициировали с помощью I<sub>2</sub>) в течение 1 ч. РМ перемешивали при -75°C дополнительно в течение 2 ч., затем обеспечивали нагревание до к. т. и добавляли по каплям раствор HCl в Et<sub>2</sub>O (2 М, 55,4 мл, 111 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 1 ч. фильтровали РМ и объем фильтрата уменьшали на роторном испарителе при давлении 700 мбар, с температурой бани 35°C. Остаток переносили в аппарат для перегонки и подвергали фракционной перегонке в вакууме при 100 мбар. Указанное в заголовке соединение собирали в виде прозрачного бледно-желтого масла, перегоняемого в

диапазоне 40-45°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,00 (t, 4H), 1,96 (пентаплет, 2 H).

Промежуточное соединение AW. (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]

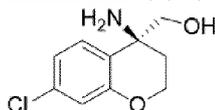


Нагревали смесь (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] (пример 39, 150 мг, 320 мкмоль), CuI (30 мг, 160 мкмоль), NaI (96 мг, 639 мкмоль) и *транс*-*N,N*-диметил-1,2-циклогександиамина (5 мкл, 32 мкмоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в закрытой пробирке при 110°C в атмосфере азота в течение 18 ч. В охлажденную РМ добавляли дополнительное количество CuI (30 мг, 160 мкмоль), NaI (96 мг, 639 мкмоль) и *транс*-*N,N*-диметил-1,2-циклогександиамина (5 мкл, 32 мкмоль) и нагревание продолжали при 110°C дополнительно в течение 18 ч. Охлажденную РМ разделяли между DCM и 30% водн. NH<sub>3</sub>, водн. фазу экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические фазы высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж SNAP на 50 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=3,70 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 517,0; UPLC-MS 4.

Промежуточное соединение AX. (*S*)-(7-Хлор-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)хроман-4-ил)метанол

Стадия 1. (*S*)-(4-Амино-7-хлорхроман-4-ил)метанол

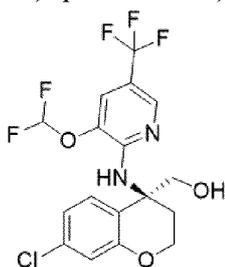


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения М, стадия 7, путем замены 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточного соединения М, стадия 6) на 4-амино-7-хлорхроман-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение AU1). Энантимеры разделяли с помощью хиральной SFC: (прибор: MG для препаративной SFC; колонка: Chiralpak IC, 250 × 30 мм I. D., 5 мкм, 38°C; элюент: CO<sub>2</sub>/MeOH (+ 0,1% NH<sub>4</sub>OH) 75:25; скорость потока: 60 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования в виде бежевого порошка.

LC-MS: Rt=0,43 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 214,1/216,1; UPLC-MS 1.

Хиральная HPLC: C-SFC 10: Rt=3,48 мин.; при этом (*R*)-(4-амино-7-хлорхроман-4-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=3,77 мин.; C-SFC 10.

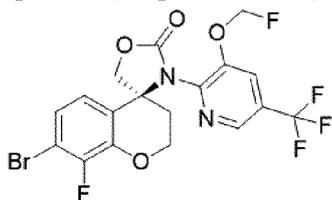
Стадии 2 и 3. (*S*)-(7-Хлор-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)хроман-4-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточных соединений AR и AS, путем замены (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения AT) на (*S*)-(4-амино-7-хлорхроман-4-ил)метанол (стадия 1). Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

LC-MS: Rt=1,25 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  425,1/427,1; UPLC-MS 1.

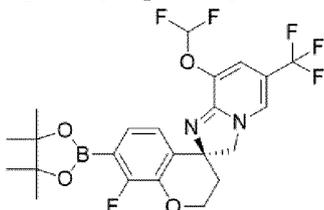
Промежуточное соединение AY. (*S*)-7-Бром-8-фтор-3'-(3-(фторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)спиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения N, путем замены (*S*)-5-бром-4-фтор-2,3-дигидроspиро[инден-1,4'-оксазолидин]-2'-она (промежуточного соединения I) на (*S*)-7-бром-8-фторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он (промежуточное соединение AS). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 70:30).

LC-MS: Rt=1,24 мин.; MS масса/заряд  $[M+HCO_2]^-$  539,3/541,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение AZ. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-фтор-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]

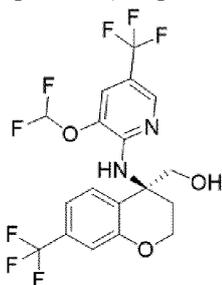


Во флакон для микроволновой обработки загружали (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин] (пример 39, 500 мг, 1,07 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (541 мг, 2,13 ммоль), аддукт PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (43,5 мг, 0,05 ммоль) и KOAc (314 мг, 3,20 ммоль). Флакон помещали в атмосферу аргона

и добавляли 1,4-диоксан (8 мл), и флакон закрывали. RM перемешивали при 100°C в течение 5 ч. RM выливали в насыщенный водн. NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла. Соединение применяли без очистки на следующей стадии.

LC-MS: Rt=0,96 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 517,2; UPLC-MS 1.

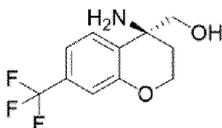
Промежуточное соединение ВА. (S)-(4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-7-(трифторметил)хроман-4-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточных соединений AR и AS, путем замены (S)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения AT) на (S)-(4-амино-7-(трифторметил)хроман-4-ил)метанол (промежуточное соединение BB). Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

LC-MS: Rt=1,27 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 459,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение BB. (S)-(4-Амино-7-(трифторметил)хроман-4-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения M, стадия 7, путем замены 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[с]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточного соединения M, стадия 6) на 4-амино-7-(трифторметил)хроман-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение AU2). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC (прибор: THAR 200 для препаративной SFC; колонка: Chiralpak IC, 10 мкм, 300 × 50 мм I. D., 38°C; элюент: CO<sub>2</sub>/MeOH (+ 0,1% NH<sub>4</sub>OH) 85:15; скорость потока: 200 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования.

LC-MS: Rt=0,54 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 248,2; UPLC-MS 1.

Хиральная SFC: Rt=2,11 мин.; при этом (R)-(4-амино-7-(трифторметил)хроман-4-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=2,34 мин.; C-SFC 43.

Промежуточное соединение BC. (S)-(4-((3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-7,8-дифторхроман-4-ил)метанол

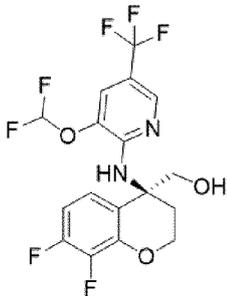
Стадия 1. (*S*)-7,8-Дифторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточных соединений AS, путем замены (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения AT) на (*S*)-(4-амино-7,8-дифторхроман-4-ил)метанол (промежуточное соединение BD). Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

LC-MS: Rt=0,72 мин.; MS масса/заряд  $[M-H]^-$  240,1; UPLC-MS 1.

Стадии 2 и 3. (*S*)-(4-((3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-7,8-дифторхроман-4-ил)метанол

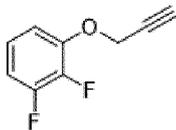


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточных соединений AR, путем замены (*S*)-7-бром-8-фторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-она (промежуточного соединения AS) на (*S*)-7,8-дифторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он (стадия 1). Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

LC-MS: Rt=1,19 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  427,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение BC, стадия 1, (*S*)-7,8-дифторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он, также можно синтезировать с помощью следующего альтернативного пути.

Стадия 1. 1,2-Дифтор-3-(проп-2-ин-1-илокси)бензол

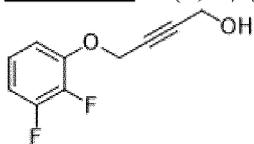


Нагревали смесь 2,3-дифторфенола (20 г, 151 ммоль), 3-бромпроп-1-ина 80% в толуоле (21,1 мл, 196 ммоль) и  $K_2CO_3$  (41,6 г, 301 ммоль) в DMF (350 мл) при 50°C в течение 2,5 ч. Охлажденную RM разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали водой и солевым раствором. Объединенные водн. слои еще раз экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток абсорбировали на силикагеле из DCM и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (диоксид кремния, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до

60:40) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,24-7,00 (m, 3H), 4,94 (s, 2H), 3,65 (s, 1H).

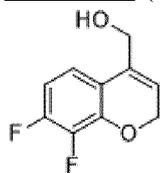
Стадия 2. 4-(2,3-Дифторфенокси)бут-2-ин-1-ол



Добавляли по каплям раствор *n*-BuLi в гексане (1,6 М, 52,5 мл, 84 ммоль) в раствор 1,2-дифтор-3-(проп-2-ин-1-илокси)бензола (стадия 1, 11,88 г, 69,9 ммоль) в THF (253 мл), охлаждали с помощью бани с сухим льдом/этанолом, с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже  $-60^\circ\text{C}$ . RM перемешивали в течение 45 мин. при  $-70^\circ\text{C}$ , после чего добавляли параформальдегид (3,15 г, 105 ммоль). Затем RM нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. RM разделяли между насыщенным водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и EtOAc, органическую фазу промывали водой и солевым раствором, объединенные водн. слои экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические фазы высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, гептан:EtOAc от 100:0 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое затвердевало при отстаивании при  $4^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,23-6,98 (m, 3H), 5,24 (t, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,12 (d, 2H).

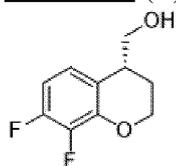
Стадия 3. (7,8-Дифтор-2H-хромен-4-ил)метанол



Нагревали смесь 4-(2,3-дифторфенокси)бут-2-ин-1-ола (стадия 2, 22,2 г, 104 ммоль) и йодида индия(III) (6,09 г, 31,3 ммоль) в 1,2-DCE (651 мл) при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 дней. Силикагель добавляли непосредственно в охлажденную RM, которую затем выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,06-7,00 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 1H), 5,91-5,87 (m, 1H), 5,27 (t, 1H), 4,89 (dt, 2H), 4,26 (d, 2H).

Стадия 4. (*R*)-(7,8-Дифторхроман-4-ил)метанол

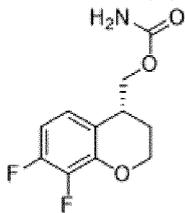


Перемешивали смесь  $\text{Rh}(\text{NBD})_2\text{BF}_4$  (215 мг, 575 мкмоль) и (*S, R, R*)-Chenphos (429 мг, 575 мкмоль) в DCM (150 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  при к. т. в течение 30 мин. в автоклаве

Hastelloy. Добавляли раствор (7,8-дифтор-2*H*-хромен-4-ил)метанола (стадия 3, 6,0 г, 28,8 ммоль) в DCM (25 мл) и давление атмосферы H<sub>2</sub> поднимали до 25 бар. РМ перемешивали под давлением H<sub>2</sub>, составляющем 25 бар, при к. т. в течение 16 ч. Реакционный сосуд продували с помощью N<sub>2</sub> и РМ разделяли между насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и DCM, водн. слой экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,10-7,03 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 4,87 (t, 1H), 4,31-4,14 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,56-3,38 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 2H).

Стадия 5. (*R*)-(7,8-Дифторхроман-4-ил)метилкарбамат

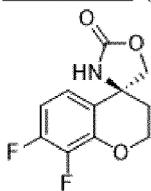


Добавляли по каплям трихлорацетил-изоцианат (8,49 мл, 71,2 ммоль) в раствор (*R*)-(7,8-дифторхроман-4-ил)метанола (стадия 4, 12,51 г, 59,5 ммоль) в 1,2-DCE (171 мл), который охлаждали с помощью ледяной бани, и РМ перемешивали в течение 1 ч. при 0°C. Затем добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,46 г, 17,81 ммоль), и РМ перемешивали в течение 10 мин. при 0°C, после чего медленно добавляли MeOH (171 мл) и воду (49 мл) и затем РМ перемешивали при к. т. в течение 18 ч. РМ разделяли между насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и DCM, водн. слой экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, гептан:EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка с ее 89%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,13-7,08 (m, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,54 (s, br, 2H), 4,34-4,03 (m, 4H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,08-1,83 (m, 2H).

Оптическую чистоту определяли с помощью хиральной HPLC (C-HPLC 21), где указанное в заголовке соединение представляло собой второй элюированный энантиомер, Rt=1,98 мин., и (*S*)-(7,8-дифторхроман-4-ил)метилкарбамат представлял собой первый элюированный энантиомер, Rt=1,80 мин.

Стадия 6. (*S*)-7,8-Дифторспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он

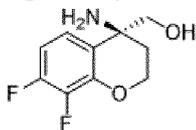


Нагревали смесь (*R*)-(7,8-дифторхроман-4-ил)метилкарбамата (стадия 5, 4,3 г, 17,15 ммоль), диацетоксийодбензола (7,73 г, 24,0 ммоль), MgO (1,59 г, 39,4 ммоль) и аддукта

димера трифенилацетата родия(II) с DCM (617 мг, 429 мкмоль) в DCM (90 мл) при перемешивании при 45°C в атмосфере аргона в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество диацетоксийодбензола (2,32 г, 7,2 ммоль), MgO (0,80 г, 19,7 ммоль) и аддукта димера трифенилацетата родия(II) с DCM (123 мг, 86 мкмоль) и нагревание продолжали при 45°C дополнительно в течение 24 ч. Охлажденную РМ фильтровали через Нуфло и фильтрат разделяли между насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и DCM. Водн. слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент DCM:MeOH от 100:0 до 85:15, с последующим элюированием на второй колонке с помощью DCM:EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого порошка.

LC-MS: Rt=0,72 мин.; MS масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 240,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение BD. (S)-(4-амино-7,8-дифторхроман-4-ил)метанол

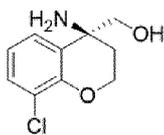


Суспендировали 4-амино-7,8-дифторхроман-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение AU3, 24,6 ммоль) в THF (123 мл) и охлаждали до 0-5°C (ледяная баня), медленно добавляли BH<sub>3</sub>•THF (1 М в THF, 61,6 мл, 61,6 ммоль) через капельную воронку в атмосфере азота, и обеспечивали нагревание желтой суспензии до к. т., и ее перемешивали в течение 16 ч. Медленно добавляли MeOH (220 мл), смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. и выпаривали. Остаток растворяли в MeOH (220 мл), и добавляли смолу Biotage MP-SO<sub>3</sub>H (нагрузка 4,56 ммоль/г, 28,6 г). Смесь встряхивали при к. т. в течение 3 ч., фильтровали и промывали с помощью MeOH. Смолу (партию 1) отставляли. Фильтрат выпаривали, растворяли в MeOH (220 мл) и обрабатывали еще раз с помощью смолы Biotage MP-SO<sub>3</sub>H (нагрузка 4,56 ммоль/г, 28,6 г), встряхивали в течение 2 дней и фильтровали с получением смолы партии 2. Смолу из партий 1 и 2 объединяли и добавляли раствор NH<sub>3</sub> (2 н. в MeOH, 100 мл), смесь встряхивали в течение 15 мин. при к. т. и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением (*rac*)-(4-амино-7,8-дифторхроман-4-ил)метанола в виде бежевого твердого вещества. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: VWR LaPrep HPLC prep; колонка: Chiralpak AD 20 мкм, 7,65 × 39,3 см; элюент: гептан:EtOH:MeOH 85:7,5:7,5+0,05% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 120 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования, в виде желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,42 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 216,1; UPLC-MS 1.

Хиральная HPLC: Rt=13,8 мин.; при этом (*R*)-(4-амино-7,8-дифторхроман-4-ил)метанол представлял собой первый пик элюирования, Rt=7,8 мин.; C-HPLC 44.

Промежуточное соединение BE. (S)-(4-Амино-8-хлорхроман-4-ил)метанол



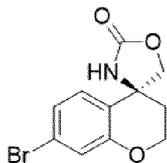
Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения М, стадия 7, путем замены 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточного соединения М, стадия 6) на 4-амино-8-хлорхроман-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение AU4). Энантимеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: Gilson Trilution; колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм, 30 × 250 мм; элюент: Гептан:EtOH: MeOH 80:10:10+0,1% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 20 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования.

LC-MS: Rt=0,40 мин.; MS масса/заряд [M-NH<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 197,1/199,2; UPLC-MS 1.

Препаративная хиральная HPLC: Rt=12,2 мин.; при этом (*R*)-(4-амино-8-хлорхроман-4-ил)метанол представлял собой первый пик элюирования, Rt=8,27 мин.

Промежуточное соединение BF. (*S*)-(7-Бром-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)хроман-4-ил)метанол

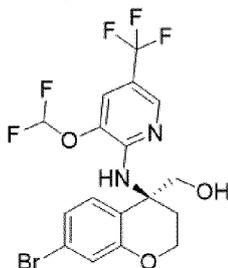
Стадия 1. (*S*)-7-Бромспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он



(*S*)-7-Бромспиро[хроман-4,4'-оксазолидин]-2'-он получали аналогично способу, описанному для промежуточного соединения I, путем замены (*S*)-(1-амино-5-бром-4-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил)метанола (промежуточного соединения J) на (*S*)-(4-амино-7-бромхроман-4-ил)метанол (промежуточное соединение BG). Неочищенный продукт применяли без очистки на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*<sub>6</sub>) δ 7,33 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 4,21-4,07 (m, 1H), 3,09 (dq, 2H), 2,22 (dd, 2H).

Стадия 2. (*S*)-(7-Бром-4-((3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)хроман-4-ил)метанол

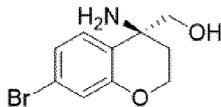


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточных соединений AR и AS, путем замены (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения AT) на (*S*)-(4-амино-7-бромхроман-4-ил)метанол (стадия 1). Выделенный материал применяли в следующей

реакции без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=1,29 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  469,2/471,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение BG. (*S*)-(4-Амино-7-бромхроман-4-ил)метанол

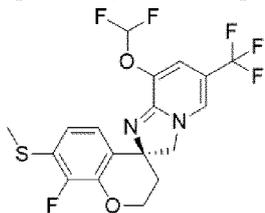


Указанное в заголовке соединение получали аналогично способу, описанному для промежуточного соединения М, стадия 7, путем замены 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*c*]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточного соединения М, стадия 6) на 4-амино-7-бромхроман-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение AU5). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: система Gilson Trilution HPLC; колонка: Chiralpak ID, 5 мкм, 250 × 20 мм, 25°C; элюент: гептан:EtOH 80:20+0,1% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 10 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования.

LC-MS: Rt=0,50 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  258,0/260,0; UPLC-MS 1.

Хиральная SFC: Rt=6,9 мин.; при этом (*R*)-(4-амино-7-бромхроман-4-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=13,0 мин.; C-SFC 50.

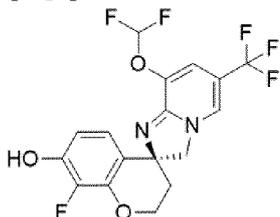
Промежуточное соединение BH. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-фтор-7-(метилтио)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Нагревали смесь (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] (промежуточного соединения AW, 134 мг, 259 мкмоль), CuI (53 мг, 272 мкмоль) и DABCO (58 мг, 517 мкмоль) в DMSO (2 мл) при 140°C в течение 24 ч. в закрытом сосуде в атмосфере N<sub>2</sub>. Охлажденную RM разбавляли с помощью DCM, органическую фазу промывали с помощью H<sub>2</sub>O, затем солевым раствором, высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,80 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  436,9; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение BI. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-7-ол



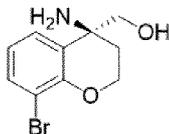
Во флакон для микроволновой обработки загружали (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин] (пример 39, 50 мг, 0,11 ммоль), морфолин (11 мкл, 0,13 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (8,9 мг, 10,7 мкмоль), RuPhos (5 мг, 10,7 мкмоль) и *трет*-бутоксид натрия (15,4 мг, 0,16 ммоль) в THF (1 мл). Флакон продували азотом, закрывали и РМ перемешивали при 100°C при микроволновом излучении в течение 1,5 ч. Еще раз добавляли морфолин (11 мкл, 0,13 ммоль), RuPhos-Pd-G3 (8,9 мг, 10,7 мкмоль), RuPhos (5 мг, 10,7 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (60 мг, 0,63 ммоль) и РМ дополнительно перемешивали при 100°C при микроволновом нагревании в течение 2 ч. РМ выливали в воду и экстрагировали 2× с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и концентрировали *in vacuo*, и неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 12 г SiO<sub>2</sub>, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 0:100, затем DCM:MeOH от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,23 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 2,30 (m, 2H).

LC-MS: Rt=0,70 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 426,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение VJ. (*S*)-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-8-карбальдегид

Стадия 1. (*S*)-(4-Амино-8-бромхроман-4-ил)метанол

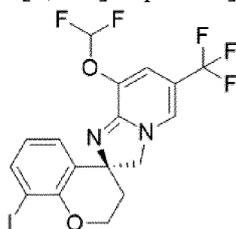


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения М, стадия 7, путем замены 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточное соединение М, стадия 6) на *rac*-4-амино-8-бромхроман-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение AU6). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: Gilson Trilution; колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм, 25 × 250 мм; элюент: гептан:EtOH:MeOH 80:10:10+0,1% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 15 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования.

LC-MS: Rt=1,32 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 241,0/242,9; UPLC-MS 4.

Хиральная HPLC: Rt=11,40 мин.; при этом (*R*)-(4-амино-8-бромхроман-4-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=7,92 мин.; C-HPLC 12.

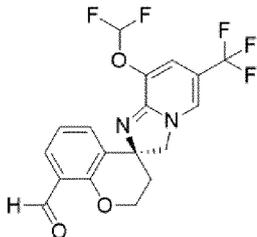
Стадия 2. (*S*)-8'-(Дифторметокси)-8-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковому для получения промежуточных соединений AS, AR, Y и AW, путем замены (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточное соединение AT) на (*S*)-(4-амино-8-бромхроман-4-ил)метанол (стадия 1). Указанное в заголовке соединение получали в виде бежевой пены после хроматографии с нормальной фазой (колонка с диоксидом кремния, элюент гексан:ТВМЕ от 90:10 до 30:70).

LC-MS: Rt=0,83 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 499,0; UPLC-MS 1.

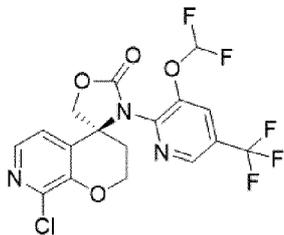
Стадия 3. (*S*)-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-8-карбальдегид



Добавляли по каплям раствор *n*-BuLi в гексанах (1 М, 298 мкл, 298 мкмоль) в раствор (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] (стадия 1, 150 мг, 271 мкмоль) в THF (2,5 мл), охлажденный на бане из сухого льда/аcetона, при положительном давлении аргона. РМ перемешивали при  $-75^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин. и добавляли DMF (210 мкл, 2,71 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч. при  $-75^{\circ}\text{C}$  добавляли насыщенный водн.  $\text{NaHCO}_3$  и смесь экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 4 г  $\text{SiO}_2$ , элюент гексан:ТВМЕ от 90:10 до 10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевой пены.

LC-MS: Rt=0,64 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 401,2; UPLC-MS 1.

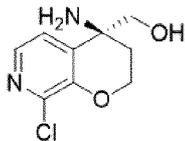
Промежуточное соединение ВК. (*S*)-8'-Хлор-3-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2',3'-дигидроспиро[оксазолидин-4,4'-пирано[2,3-*c*]пиридин]-2-он



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковому для получения промежуточных соединений AS и AR, путем замены (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточное соединение AT) на (*S*)-(4-амино-8-хлор-3,4-дигидро-2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-4-ил)метанол (промежуточное соединение BL). Указанное в заголовке соединение получали после хроматографии с нормальной фазой (колонка с диоксидом кремния, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 50:50).

LC-MS: Rt=1,07 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 452,1/454,0; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение BL. (S)-(4-Амино-8-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-c]пиридин-4-ил)метанол



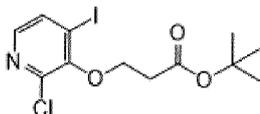
Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковому для получения промежуточных соединений AU и M, стадия 7, путем замены 7-бром-8-фторхроман-4-она на 8-хлор-2,3-дигидро-4H-пирано[2,3-c]пиридин-4-он (промежуточное соединение BM). При применении способа со вспомогательным веществом, представляющим собой (S)-сульфинамид Эльмана, соотношение энантимеров составляло 3:2 S:R. Энантимеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: система Knauer HPLC; колонка: Chiralpak IC 20 мкм, 375 × 76,5 мм; элюент: гептан:iPrOH 70:30+0,1% Et<sub>2</sub>NH в течение 120 мин., затем 50:50 в течение 50 мин.; скорость потока: 120 мл/мин.; обнаружение: 280 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования.

LC-MS: Rt=0,32 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 215,1/217,1; UPLC-MS 2.

Хиральная HPLC: Rt=6,70 мин.; при этом (R)-(4-амино-8-хлор-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-c]пиридин-4-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=17,2 мин.; C-HPLC 15.

Промежуточное соединение BM. 8-Хлор-2,3-дигидро-4H-пирано[2,3-c]пиридин-4-он

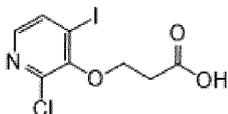
Стадия 1. *трет*-Бутил-3-((2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)окси)пропаноат



В раствор 2-хлор-4-йодпиридин-3-ола (промежуточного соединения BN, 7,3 г, 28,6 ммоль), DIAD (6,67 мл, 34,3 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (8,99 г, 34,3 ммоль) в THF (120 мл) при 20°C добавляли *трет*-бутил-3-гидроксипропаноат (5,06 мл, 34,3 ммоль). RM перемешивали в течение 2 ч., затем добавляли дополнительно *трет*-бутил-3-гидроксипропаноат (0,42 мл, 2,86 ммоль), PPh<sub>3</sub> (749 мг, 2,86 ммоль) и DIAD (0,56 мл, 2,86 ммоль). RM перемешивали дополнительно в течение 0,5 ч., концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=1,24 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 384,1/386,1; UPLC-MS 1.

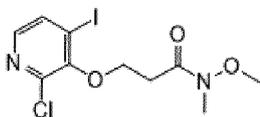
Стадия 2. 3-((2-Хлор-4-йодпиридин-3-ил)окси)пропановая кислота



В раствор *трет*-бутил-3-((2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)окси)пропаноата (стадия 1, 10,58 г, 27,3 ммоль) в DCM (120 мл) при 20°C добавляли CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (42,1 мл, 546 ммоль). RM перемешивали в течение 1,5 ч. при 20°C и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,74 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 328,0/330,0; UPLC-MS 1.

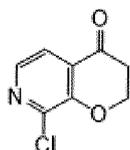
Стадия 3. 3-((2-Хлор-4-йодпиридин-3-ил)окси)-*N*-метокси-*N*-метилпропанамид



В раствор 3-((2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)окси)пропановой кислоты (стадия 2, 13,67 г, 27,2 ммоль) в DCM (90 мл) добавляли оксалилхлорид (4,77 мл, 54,5 ммоль) и DMF (105 мкл, 1,36 ммоль). RM перемешивали в течение 1 ч. при 20°C и концентрировали. Остаток повторно растворяли в DCM (90 мл) и полученный раствор добавляли к перемешиваемому раствору NaHCO<sub>3</sub> (4,81 г, 57,2 ммоль) и гидрохлорида *N*, *O*-диметилгидроксиламина (2,92 г, 30,0 ммоль) в воде (90 мл). RM перемешивали в течение 1 ч. при 20°C, фазы разделяли и водн. слой экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,88 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 371,1/373,1; UPLC-MS 1.

Стадия 4. 8-Хлор-2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-4(3*H*)-он

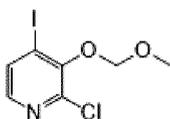


В раствор 3-((2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)окси)-*N*-метокси-*N*-метилпропанамид (стадия 3, 9,38 г, 24,55 ммоль) в THF (120 мл), который охлаждали с помощью порции сухого льда/аcetона, добавляли по каплям раствор *n*BuLi в гексане (1,6 М, 30,7 мл, 49,1 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже -70°C. RM перемешивали в течение 1 ч. при -75°C, гасили путем добавления насыщенного водн. NH<sub>4</sub>Cl, нагревали до к. т., экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой промывали солевым раствором, высушивали и концентрировали. Указанное в заголовке соединение получали после хроматографии с нормальной фазой (колонка с диоксидом кремния, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 0:100).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 4,80-4,74 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 2H).

Промежуточное соединение BN. 2-Хлор-4-йодпиридин-3-ол

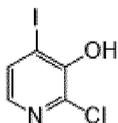
Стадия 1. 2-Хлор-4-йод-3-(метоксиметокси)пиридин



Добавляли по каплям раствор *n*-BuLi в гексанах (1,6 М, 23,5 мл, 37,6 ммоль) в раствор 2-хлор-3-(метоксиметокси)пиридина (5,93 г, 34,2 ммоль) в THF (100 мл), который охлаждали на бане из сухого льда/аcetона. RM перемешивали в течение 1 ч. при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли по каплям раствор  $\text{I}_2$  (13,0 г, 51,2 ммоль) в THF (50 мл) и RM перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  дополнительно в течение 2 ч. RM гасили насыщенным водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , нагревали до к. т., экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали с помощью 10% водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , затем соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент с-гексан/EtOAc от 100/0 до 70/30) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS:  $R_t=0,96$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  300,0/302,0; UPLC-MS 1.

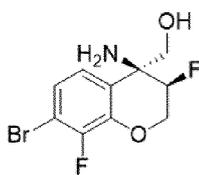
Стадия 2. 2-Хлор-4-йодпиридин-3-ол



В раствор 2-хлор-4-йод-3-(метоксиметокси)пиридина (стадия 1, 8,6 г, 28,5 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (4 М, 71 мл, 285 ммоль) при к. т. RM перемешивали в течение 0,5 ч. при к. т., затем концентрировали. Остаток поглощали насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  и промывали с помощью EtOAc, водн. слой подкисляли с помощью 1 н. HCl (pH 2-3), экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_t=0,69$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  255,9/258,0; UPLC-MS 1.

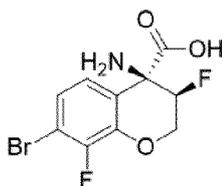
Промежуточное соединение ВО. ((3*R*,4*S*)-4-амино-7-бром-3,8-дифторхроман-4-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения М, стадия 7, путем замены 7-амино-3-(трифторметил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[с]пиридин-7-карбоновой кислоты (промежуточное соединение М, стадия б) на (3*R*,4*S*)-4-амино-7-бром-3,8-дифторхроман-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение ВР). Указанное в заголовке соединение применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_t=0,51$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  338,1/340,1; UPLC-MS 1.

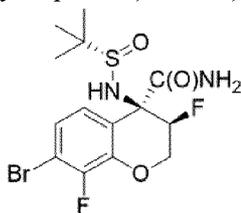
Промежуточное соединение ВР. (3*R*,4*S*)-4-амино-7-бром-3,8-дифторхроман-4-карбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения AU, стадия 4, путем замены 7-бром-4-((*S*)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)-8-фторхроман-4-карбоксамида (промежуточного соединения AU, стадия 3) на (*3R,4S*)-7-бром-4-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3,8-дифторхроман-4-карбоксамида (промежуточное соединение BQ). Гидрохлоридную соль указанного в заголовке соединения получали в виде бледно-бежевого твердого вещества, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,47 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 308,0/310,0; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение BQ. (*3R,4S*)-7-бром-4-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3,8-дифторхроман-4-карбоксамида



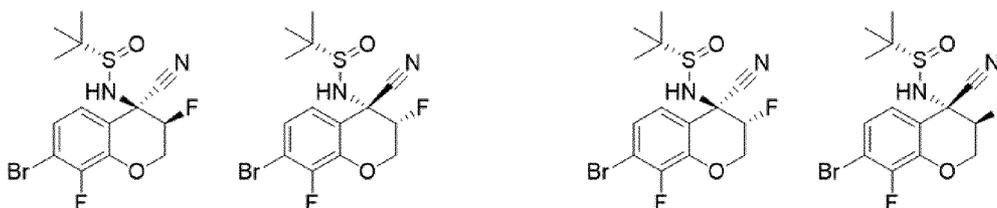
Нагревали смесь (*S*)-*N*-((*3S,4R*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (*S*)-*N*-((*3R,4S*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточного соединения BR, 1,45 г, 3,17 ммоль), ацетамида (1,22 г, 19,0 ммоль) и PdCl<sub>2</sub> (140 мг, 475 мкмоль) в THF (40 мл) и воде (13 мл) при 50°C в течение 140 мин. в атмосфере N<sub>2</sub> в закрытом флаконе. Охлажденную RM разбавляли солевым раствором, экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент DCM:(ТВМЕ:EtOH 2:1) от 100:0 до 50:50) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования, в виде бежевой пены.

LC-MS: Rt=0,85 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 411,1/413,1; UPLC-MS 1.

Получали (*3S,4R*)-7-бром-4-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-3,8-дифторхроман-4-карбоксамида в качестве первого пика элюирования, в виде бежевой пены.

LC-MS: Rt=0,88 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 411,1/413,1; UPLC-MS 1.

Промежуточные соединения BR и BS. (*S*)-*N*-((*3S,4R*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и (*S*)-*N*-((*3R,4S*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид, и (*S*)-*N*-((*3S,4S*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид, и (*S*)-*N*-((*3R,4R*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В раствор  $(S)$ - $N$ - $((R)$ -7-бром-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида и  $(S)$ - $N$ - $((S)$ -7-бром-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточного соединения ВТ, 3,64 г, 8,24 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли CsF (2,5 г, 16,5 ммоль), триметилсилилцианид (5,52 мл, 41,2 ммоль) и *трет*-БуОН (1,58 мл, 16,5 ммоль) при к. т. при положительном давлении  $N_2$ , **ВНИМАНИЕ: ВОЗМОЖЕН ВЫБРОС HCN!** RM перемешивали в течение 4,5 ч. при к. т., разбавляли насыщенным водн.  $NaHCO_3$  (150 мл), экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка SNAP с 50 г  $SiO_2$ , элюент гексан:ТВМЕ от 100:0 до 0:100) с получением извлеченного промежуточного соединения ВТ в качестве первого пика элюирования. Получали промежуточное соединение BR ( $(S)$ - $N$ - $((3S,4R)$ -7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и  $(S)$ - $N$ - $((3R,4S)$ -7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид, соотношение 6:4) в качестве второго пика элюирования, в виде белой пены.

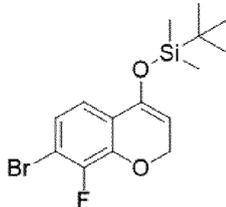
LC-MS:  $R_t=1,01$  и  $1,02$  мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  393,1/395,1; UPLC-MS 1.

Получали промежуточное соединение BS ( $(S)$ - $N$ - $((3S,4S)$ -7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и  $(S)$ - $N$ - $((3R,4R)$ -7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид, соотношение 6:4) в качестве третьего пика элюирования, в виде розового твердого вещества.

LC-MS:  $R_t=1,01$  и  $1,02$  мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  393,1/395,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение ВТ.  $(S)$ - $N$ - $((R)$ -7-Бром-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид и  $(S)$ - $N$ - $((S)$ -7-бром-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид

Стадия 1. ((7-Бром-8-фтор-2*H*-хромен-4-ил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан

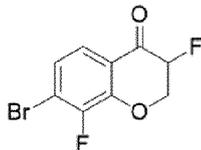


Добавляли по каплям трифторметансульфонат *трет*-бутилдиметилсила (7,1 мл, 30,6 ммоль) в раствор 7-бром-8-фторхроман-4-она (промежуточного соединения АУ, стадия 2, 5,0 г, 20,40 ммоль) и  $Et_3N$  (14,1 мл, 102 ммоль) в DCM (50 мл), который охлаждали с помощью ледяной бани. RM перемешивали в течение 10 мин. при  $0^\circ C$ , охлаждающую баню удаляли и перемешивание продолжали дополнительно в течение 20 мин. RM разбавляли с помощью  $H_2O$ , органическую фазу промывали с помощью  $H_2O$ , затем соевым

раствором, высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (картридж с 50 г SiO<sub>2</sub> SNAP, элюент гексан: EtOAc от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,23 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,14 (t, 1H), 4,92 (d, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

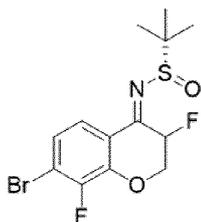
Стадия 2. *rac*-7-Бром-3,8-дифторхроман-4-он



Добавляли Selectfluor (7,25 г, 20,46 ммоль) в раствор ((7-бром-8-фтор-2*H*-хромен-4-ил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилана (стадия 1, 7,0 г, 19,48 ммоль) в AcCN (50 мл), который охлаждали с помощью ледяной бани и при положительном давлении N<sub>2</sub>. RM перемешивали в течение 30 мин. при 0°C и затем выпаривали. Остаток поглощали с помощью DCM, органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, затем 2× насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органическую фазу высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,56 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 5,57-5,35 (m, 1H), 5,02-4,77 (m, 2H).

Стадия 3. (*S*)-*N*-((*R*)-7-Бром-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид и (*S*)-*N*-((*S*)-7-бром-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид

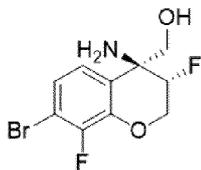


Нагревали смесь *rac*-7-бром-3,8-дифторхроман-4-она (стадия 2, 4,98 г, 18,93 ммоль), (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,81 г, 22,72 ммоль) и тетраэтоксититана (10,36 г, 45,4 ммоль) в THF (10 мл) при 72°C (температура нагревательного блока) в течение 4,5 ч. при непрерывном потоке N<sub>2</sub> через верхнюю часть реакционного сосуда. Затем охлажденную RM разбавляли с помощью EtOAc, выливали в солевой раствор и смесь перемешивали в течение 15 мин. при к. т. Затем полученную суспензию фильтровали через Nuflo, промывая с помощью EtOAc. Двухфазный фильтрат разделяли, и органический слой промывали с помощью H<sub>2</sub>O, затем соевым раствором, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (2× картриджи SNAP с 50 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанных в заголовке соединений в

виде желтой пены с соотношением 3:2.

LC-MS: Rt=1,18 и 1,20 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  366,0/368,0; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение BU. ((3*S*,4*S*)-4-Амино-7-бром-3,8-дифторхроман-4-ил)метанол



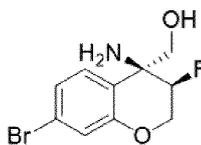
Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковому для получения промежуточных соединений ВО, ВР и ВQ, путем замены (*S*)-*N*-((3*S*,4*R*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточного соединения ВR) на (*S*)-*N*-((3*S*,4*S*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и (*S*)-*N*-((3*R*,4*R*)-7-бром-4-циано-3,8-дифторхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (промежуточное соединение ВS). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной HPLC: (прибор: система Gilson Trilution HPLC; колонка: Chiralpak AD-H 5 мкм, 250 × 25 мм; элюент: гептан:EtOH:MeOH 80:10:10+0,05% Et<sub>2</sub>NH; скорость потока: 15 мл/мин.; обнаружение: 230 нм) с получением указанного в заголовке соединения в качестве второго пика элюирования.

LC-MS: Rt=2,25 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  294,1/296,1; UPLC-MS 4.

Хиральная HPLC: Rt=16,27 мин.; при этом ((3*R*,4*R*)-4-амино-7-бром-3,8-дифторхроман-4-ил)метанол представлял собой первый пик элюирования, Rt=9,62 мин.; C-HPLC 16.

LC-MS: Rt=2,25 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  294,0/296,0; UPLC-MS 4.

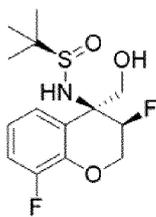
Промежуточное соединение BV. ((3*R*,4*S*)-4-Амино-7-бром-3-фторхроман-4-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковому для получения промежуточных соединений ВТ, ВR, ВQ, ВР и ВО путем замены 7-бром-8-фторхроман-4-она (промежуточного соединения АU, стадия 2) на 7-бромхроман-4-он. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого порошка, который применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,51 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  276,1/278,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение BW. ((3*R*,4*S*)-4-Амино-3,8-дифторхроман-4-ил)метанол  
Стадия 1. (*R*)-*N*-((3*R*,4*S*)-3,8-Дифтор-4-(гидроксиметил)хроман-4-ил)-2-

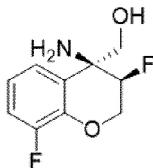


метилпропан-2-сульфинамид

Кислород барботировали через раствор (*R*)-*N*-((3*R*,4*R*)-3,8-дифтор-4-винилхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточного соединения ВХ, 17,64 г, 52,6 ммоль) в DCM (180 мл) и MeOH (180 мл), который охлаждали на бане из сухого льда/аcetона. Затем после 5 мин. барботирования O<sub>2</sub> через раствор смесь барботировали с помощью O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> при -78°C до появления серого/синего цвета в растворе (прибл. 40 мин.). Затем через раствор барботировали аргон для выдувания O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub> из системы и добавляли борогидрид натрия (4,38 г, 116 ммоль). После перемешивания в течение 40 мин. при -78°C добавляли насыщенный водн. NH<sub>4</sub>Cl, смесь нагревали до к. т., экстрагировали 3× с помощью DCM, объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>, высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент DCM:(TBME:MeOH 2:1) от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS: Rt=0,77 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 320,1; UPLC-MS 1.

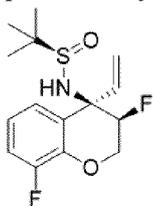
Стадия 2. ((3*R*,4*S*)-4-Амино-3,8-дифторхроман-4-ил)метанол



Перемешивали смесь (*R*)-*N*-((3*R*,4*S*)-3,8-дифтор-4-(гидроксиметил)хроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (стадия 1, 27,1 г, 83 ммоль) в MeOH (300 мл) и водн. HCl (4 н., 104 мл, 416 ммоль) в течение 30 мин. при к. т. RM концентрировали, разделяли между насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> и EtOAc, экстрагировали 2× с помощью EtOAc, объединенные органические слои высушивали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,32 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 216,1; UPLC-MS 2.

Промежуточное соединение ВХ. (*R*)-*N*-((3*R*,4*R*)-3,8-Дифтор-4-винилхроман-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

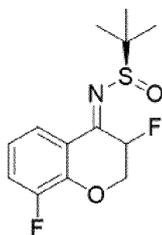


Добавляли по каплям раствор диметилцинка в толуоле (2 М, 126 мл, 252 ммоль) в раствор бромида винилмагния в THF (1 М, 126 мл, 126 ммоль) при к. т., RM перемешивали в течение 30 мин. при к. т., затем охлаждали до -78°C с помощью бани из сухого

льда/ацетона. Добавляли по каплям раствор (*R*)-*N*-((*R*)-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (*R*)-*N*-((*S*)-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (промежуточного соединения ВУ, 18,64 г, 62,9 ммоль) в THF (200 мл) и RM перемешивали в течение 0,5 ч. при  $-78^{\circ}\text{C}$  и в течение 0,5 ч. с применением ледяной бани. Затем RM повторно охлаждали до  $-70^{\circ}\text{C}$  и добавляли по каплям насыщенный водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл), **ВНИМАНИЕ: ЭКЗОТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ!** Смесь нагревали до к. т., экстрагировали 2× с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$ , объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент DCM:(ТВМЕ/EtOH 2:1) от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения в качестве преобладающего компонента в смеси диастереомеров и извлеченного (*R*)-*N*-((*S*)-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида. Диастереомеры разделяли с помощью хиральной SFC: (прибор: Thar 350 для препаративной SFC (SFC-18); колонка: Chiralcel OJ 10 мкм,  $300 \times 50$  мм; температура:  $38^{\circ}\text{C}$ ; элюент:  $\text{CO}_2:\text{MeOH}+0,1\% \text{NH}_4\text{OH}$  90:10; скорость потока: 200 мл/мин.; обнаружение: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения.

LC-MS:  $R_t=1,00$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  316,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение ВУ. (*R*)-*N*-((*R*)-3,8-Дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид и (*R*)-*N*-((*S*)-3,8-дифторхроман-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид

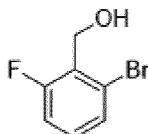


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения ВТ, путем замены 7-бром-8-фторхроман-4-она (промежуточного соединения АУ, стадия 2) на 8-фторхроман-4-он. Указанные в заголовке соединения получали после очистки с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 70:30) в виде смеси диастереомеров 1:1.

LC-MS:  $R_t=1,05$  и  $1,07$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  288,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение ВЗ. *rac*-(4-((3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8-фтор-изохроман-4-ил)метанол

Стадия 1. (2-Бром-6-фторфенил)метанол

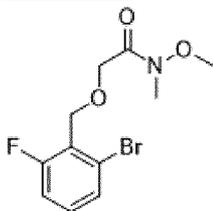


В раствор 2-бром-6-фторбензойной кислоты (6 г, 27,4 ммоль) в THF (120 мл) в атмосфере азота добавляли при  $0^{\circ}\text{C}$   $\text{NH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 М в THF, 54,8 мл, 54,8 ммоль) и RM

перемешивали при 50°C в течение 16 ч. РМ медленно выливали в HCl (2 н. раствор) и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества, которое применяли без очистки на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,45 (d, 1H), 7,31- 7,20 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,57 (m, 2H).

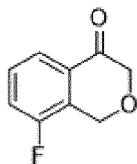
Стадия 2. 2-((2-Бром-6-фторбензил)окси)-*N*-метокси-*N*-метилацетамид



В суспензию NaN (1,07 г, 26,8 ммоль) в THF (150 мл) медленно добавляли (2-бром-6-фторфенил)метанол (стадия 1, 5,25 г, 24,33 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин., после чего добавляли 2-бром-*N*-метокси-*N*-метилацетамид (3,48 мл, 26,8 ммоль). РМ перемешивали при 0°C в течение 1 ч. РМ выливали в воду и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный остаток дважды очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 120 г SiO<sub>2</sub>, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 30:70) с получением указанного в заголовке соединения, содержащего 15% 2-бром-*N*-метокси-*N*-метилацетамида. Смесь растворяли в THF (100 мл), добавляли смолу PL-TRP (размер частиц: 150-300 мкм, нагрузка 1,52 ммоль/г, 14,6 ммоль, 9,60 г) и смесь встряхивали при к. т. в течение 16 ч., фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

LC-MS: Rt=0,90 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 306,2/308,2; UPLC-MS 1.

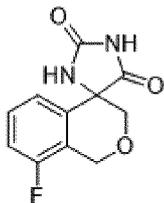
Стадия 3. 8-Фтор-изохроман-4-он



В раствор 2-((2-бром-6-фторбензил)окси)-*N*-метокси-*N*-метилацетамида (стадия 2, 6,4 г, 20,9 ммоль) в THF (110 мл) добавляли по каплям при -78°C nBuLi (1,6 М в гексане, 17,0 мл, 27,2 ммоль) в атмосфере аргона. РМ перемешивали при -78°C в течение 1 ч., затем выливали в насыщенный водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>, элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 30:70) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,78 (d, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (s, 2H).

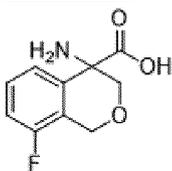
Стадия 4. 8'-Фторспиро[имидазолидин-4,4'-изохроман]-2,5-дион



В пробирку Асе для работы под давлением загружали 8-фтор-изохроман-4-он (стадия 3, 2,36 г, 14,2 ммоль), карбонат аммония (15,01 г, 156 ммоль), EtOH (20 мл), воду (20 мл) и KCN (1,39 г, 21,3 ммоль). Реакционную смесь закрывали и перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Охлажденную РМ экстрагировали 4× с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент с-гексан:EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,52 мин.; MS масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 235,2; UPLC-MS 1.

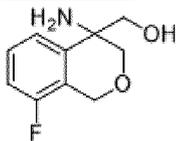
Стадия 5. 4-Амино-8-фтор-изохроман-4-карбоновая кислота



Добавляли раствор KOH (4,22 г, 75 ммоль) в воде (25 мл) к 8'-фторспиро[имидазолидин-4,4'-изохроман]-2,5-диону (стадия 4, 1,87 г, 7,52 ммоль) и РМ перемешивали при 100°C в течение 5 дней. РМ медленно выливали в водн. HCl (6 М, 12,5 мл, 75 ммоль) и кислотную смесь концентрировали при пониженном давлении и высушивали (глубокий вакуум, 40°C) с получением указанного в заголовке соединения (содержащего KCl), которое будут применять без очистки на следующей стадии.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,03 (m, 3H), 7,48 (q, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,16 (d, 1H).

Стадия 6. (4-Амино-8-фтор-изохроман-4-ил)метанол

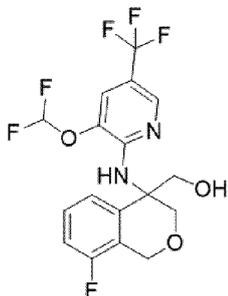


В суспензию 4-амино-8-фтор-изохроман-4-карбоновой кислоты (содержащей KCl, 7,52 ммоль) в THF (45 мл) при 0-5°C добавляли BH<sub>3</sub>•THF (1 М в THF, 18,8 мл, 18,8 ммоль) в атмосфере азота. Обеспечивали достижение к. т. для РМ и ее перемешивали в течение 24 ч. Медленно добавляли MeOH, растворители выпаривали и остаток суспендировали в MeOH. Добавляли Biotage MP-SO<sub>3</sub>H (5,45 г, нагрузка 4,14 ммоль/г) и смесь встряхивали при к. т. в течение 16 ч. и фильтровали. В остаточную смолу добавляли NH<sub>3</sub> (2 н. в MeOH, 70 мл) и смесь встряхивали в течение 30 мин. при к. т., фильтровали и выпаривали с

получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,38 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  198,3; UPLC-MS 1.

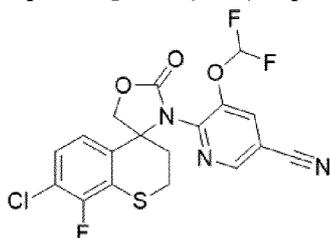
Стадия 7-9. *rac*-(4-((3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8-фтор-изохроман-4-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточных соединений AS и AR, путем замены (4-амино-8-фтор-изохроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения AT) на (4-амино-8-фтор-2-метилхроман-4-ил)метанол. Указанное в заголовке соединение применяли без очистки на следующей стадии.

LC-MS: Rt=1,18 мин.; MS масса/заряд  $[M+H]^+$  409,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение CA. *rac*-6-(7'-Хлор-8'-фтор-2-оксоспиро[оксазолидин-4,4'-тиохроман]-3-ил)-5-(дифторметокси)никотинонитрил

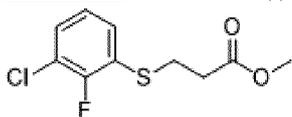


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковым, описанным для получения промежуточных соединений AS и AR, путем замены (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения AT) на *rac*-(4-амино-7-хлор-8-фтортиохроман-4-ил)метанол (промежуточное соединение CB).

LC-MS: Rt=1,15 мин.; MS масса/заряд  $[M+Na]^+$  465,0; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение CB. *rac*-(4-Амино-7-хлор-8-фтортиохроман-4-ил)метанол

Стадия 1. метил-3-((3-хлор-2-фторфенил)тио)пропаноат

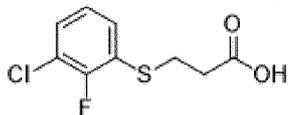


Нагревали смесь 1-хлор-2-фтор-3-йодбензола (8,47 мл, 66,3 ммоль), метил-3-меркаптопропаноата (8,99 мл, 80 ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (3,04 г, 3,31 ммоль), DPPF (2,57 г, 4,64 ммоль), Et<sub>3</sub>N (15,92 мл) и DMF (80 мл) при 110°C в течение 3 ч. в атмосфере аргона. Охлажденную RM разбавляли с помощью EtOAc и промывали 2× насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>. Затем органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали

(разделитель фаз) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан/EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,49-7,42 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,21 (t, 2H), 2,65 (t, 2H).

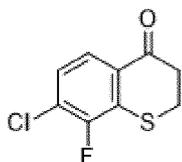
Стадия 2. 3-((3-Хлор-2-фторфенил)тио)пропановая кислота



Добавляли LiOH (2,82 г, 118 ммоль) к метил-3-((3-хлор-2-фторфенил)тио)пропаноату (14,64 г, 58,9 ммоль) в THF (337 мл) и воде (112 мл) и перемешивали в течение 5 ч. при к. т. RM концентрировали, разбавляли с помощью 1 н. водн. HCl и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (разделитель фаз) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка, который применяли без очистки на следующей стадии.

LC-MS: Rt=0,92 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}-\text{H}]^-$  233,0/235,0; UPLC-MS 1.

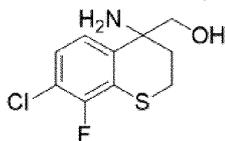
Стадия 3. 7-Хлор-8-фтортиохроман-4-он



Добавляли DMF (459 мкл, 5,92 ммоль) в раствор 3-((3-хлор-2-фторфенил)тио)пропановой кислоты (13,9 г, 59,2 ммоль) и оксалилхлорида (9,33 мл, 107 ммоль) в DCM (147 мл). RM перемешивали в течение 30 мин. при к. т. и затем концентрировали с получением хлорангида. Остаток растворяли в DCM (147 мл) и добавляли частями AlCl<sub>3</sub> (23,69 г, 178 ммоль) в атмосфере аргона. RM перемешивали 30 мин. при к. т., затем охлаждали до 0-5°C и гасили метанолом и с помощью 6 М водн. HCl. Смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т., разбавляли водой и экстрагировали 2× с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали (разделитель фаз) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого порошка, который применяли без очистки на следующей стадии.

LC-MS: Rt=1,06 мин.; значительный молекулярный ионный сигнал отсутствует; UPLC-MS 1.

Стадия 4. *rac*-(4-Амино-7-хлор-8-фтортиохроман-4-ил)метанол

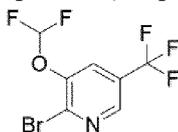


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковым, описанным для получения промежуточного соединения АО, с заменой 6-фтор-1-

тетралона на 7-хлор-8-фтортиохроман-4-он (стадия 3).

LC-MS: Rt=0,43 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 214,1; UPLC-MS 1.

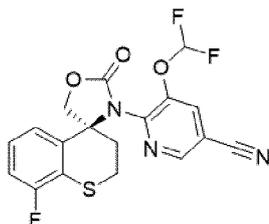
Промежуточное соединение СС. 2-Бром-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин



Добавляли диэтил-(бромдифторметил)фосфонат (711 мкл, 4,13 ммоль) в раствор 2-бром-5-(трифторметил)пиридин-3-ола (500 мг, 2,07 ммоль) и KOH (2,32 г, 41,3 ммоль) в AcCN (5 мл) и воде (5 мл). RM перемешивали в течение 1 ч. при к. т., затем экстрагировали с помощью DCM, органический слой промывали солевым раствором, высушивали (разделитель фаз) и осторожно концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент DCM:MeOH от 100:0 до 90:10) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,72 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (t, 1H).

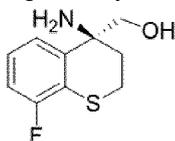
Промежуточное соединение CD. (*S*)-5-(Дифторметокси)-6-(8'-фтор-2-оксоспиро[оксазолидин-4,4'-тиохроман]-3-ил)никотинонитрил



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковым, описанным для получения промежуточных соединений AS и AR, путем замены (*S*)-(4-амино-7-бром-8-фторхроман-4-ил)метанола (промежуточного соединения AT) на (*S*)-(4-амино-8-фтортиохроман-4-ил)метанол (промежуточное соединение CE).

LC-MS: Rt=1,11 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 408,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение CE. (*S*)-(4-Амино-8-фтортиохроман-4-ил)метанол



Растворили 4-амино-8-фтортиохроман-4-карбоновую кислоту (промежуточное соединение AU7, 79 г, 59,1 ммоль) в THF (80 мл) в атмосфере аргона и охлаждали до 0°C. Медленно добавляли комплекс NH<sub>3</sub>•THF в THF (1 М, 148 мл, 148 ммоль) в RM, **ВНИМАНИЕ: ВЫДЕЛЕНИЕ ГАЗА!** RM перемешивали в течение 1 ч. при 0°C, ледяную баню удаляли и RM перемешивали в течение 2 дней при к. т. RM повторно охлаждали до 0°C и гасили путем медленного добавления смеси HCl (37%, 24,26 мл, 295 ммоль) в воде (100 мл) с последующим добавлением MeOH (100 мл). RM перемешивали в течение 1 ч. при к. т., затем концентрировали *in vacuo* и совместно выпаривали 3× с MeOH. Остаток

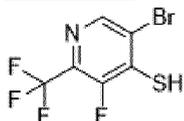
разбавляли водой и повышали его основность путем добавления 2 н. NaOH, с последующим экстрагированием 3× с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, фильтровали через картридж для разделения фаз и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке рацемического соединения в виде коричневого масла. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной колоночной хроматографии (колонок: AmyC 20 мм × 250 мм, 5 мкм, 40°C, скорость потока 50 мл/мин., VPR 100 VarG, обнаружение: 210 нм, изократические условия: 20:80 EtOH:CO<sub>2</sub> (0,2% об./об. NH<sub>3</sub>) с получением указанного в заголовке соединения в качестве первого пика элюирования.

LC-MS: Rt=0,44 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 214,1; UPLC-MS 1.

Хиральная HPLC: Rt=9,39 мин.; при этом (R)-(4-амино-8-фтортиохроман-4-ил)метанол представлял собой второй пик элюирования, Rt=11,77 мин.; C-HPLC 45.

Промежуточное соединение CF. (S)-(4-((3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-тиопирано[3,2-c]пиридин-4-ил)метанол

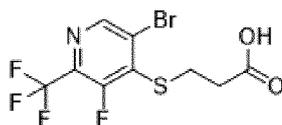
Стадия 1. 5-Бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-тиол



Получали раствор LDA в THF путем добавления по каплям раствора nBuLi в гексане (1,6 М, 10,8 мл, 17,21 ммоль) в iPr<sub>2</sub>NH (2,25 мл, 15,78 ммоль), который охлаждали с помощью ледяной бани при положительном давлении аргона. После перемешивания в течение 20 мин. при температуре ниже 5°C RM разбавляли с помощью THF (35 мл) и полученный раствор добавляли по каплям в раствор 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридина (3,5 г, 14,35 ммоль) в THF (60 мл), который охлаждали на бане из сухого льда/ацетона. Перемешивание продолжали в течение 1 ч. при -75°C и RM нагревали до 0°C и перемешивали при 0°C в течение 30 мин., после чего добавляли серу (0,55 г, 17,21 ммоль). RM перемешивали в течение 30 мин. при 0°C, добавляли водн. NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали 2× с помощью TBME, объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,61 мин.; MS масса/заряд [M-H]<sup>-</sup> 274,0/276,0; UPLC-MS 1.

Стадия 2. 3-((5-Бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пропановая кислота

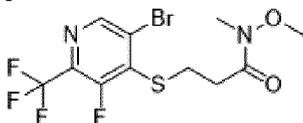


Добавляли четырьмя порциями 3-бромпропановую кислоту (2,0 г, 13,04 ммоль) в течение 30 мин. в суспензию K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,41 г, 39,1 ммоль) и 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-тиола (стадия 1, 4,5 г, 13,04 ммоль) в DMF (40 мл), которую

охлаждали с помощью ледяной бани. RM перемешивали в течение 30 мин. при 0°C, обеспечивали ее нагревание до к. т. и ее перемешивали в течение 4 ч. при к. т. Добавляли дополнительное количество 3-бромпропановой кислоты (600 мг, 3,94 ммоль) и RM перемешивали в течение 16 ч. при к. т. Последовательно добавляли дополнительное количество 3-бромпропановой кислоты (600 мг, 3,94 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,8 г, 13,0 ммоль) и RM перемешивали дополнительно в течение 2 ч. при к. т. RM разделяли между DCM (150 мл) и H<sub>2</sub>O (200 мл), водн. слой экстрагировали 2× с помощью DCM (100 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения, содержащего следы DMF, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,98 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 348,1/350,0; UPLC-MS 1.

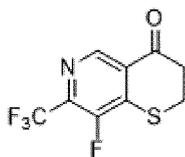
Стадия 3. 3-((5-Бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)-*N*-метокси-*N*-метилпропанамида



Добавляли оксалилхлорид (980 мкл, 11,20 ммоль) в раствор 3-((5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)пропановой кислоты (стадия 2, 5,0 г, 8,62 ммоль) в DCM (40 мл) при к. т. и RM перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т. Добавляли дополнительное количество оксалилхлорида (226 мкл, 2,59 ммоль) и RM перемешивали в течение 0,5 ч. при к. т., и RM выпаривали. Остаток поглощали с помощью DCM (40,0 мл) и добавляли по каплям в перемешиваемый раствор NaHCO<sub>3</sub> (1,52 г, 18,10 ммоль) и гидрохлорида *N*, *O*-диметилгидроксиламина (925 мг, 9,48 ммоль) в воде (40,0 мл). Двухфазную RM перемешивали в течение 18 ч. при к. т., разбавляли с помощью DCM (100 мл) и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub> (120 мл), водн. слой дополнительно экстрагировали 2× с помощью DCM (50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент гексан:ТВМЕ от 100:0 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

LC-MS: Rt=1,09 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 391,1/393,1; UPLC-MS 1.

Стадия 4. 8-Фтор-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-4*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-он

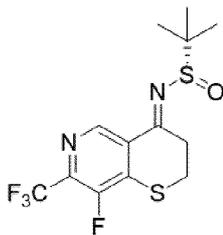


Добавляли раствор *tert*-BuLi в пентане (7,11 мл, 12,08 ммоль) в раствор 3-((5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин-4-ил)тио)-*N*-метокси-*N*-метилпропанамида (стадия 3, 2,14 г, 5,25 ммоль) в THF (30 мл), охлажденный с помощью порции сухого льда/ацетона

при положительном давлении аргона. РМ перемешивали в течение 45 мин. при  $-75^{\circ}\text{C}$ , затем обеспечивали нагревание до к. т. и добавляли насыщенный водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и ТВМЕ (30 мл). Водн. слой экстрагировали с помощью ТВМЕ (50 мл), объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г  $\text{SiO}_2$ ; элюент гексан:ТВМЕ от 100:0 до 40:60) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,97 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  252,1; UPLC-MS 1.

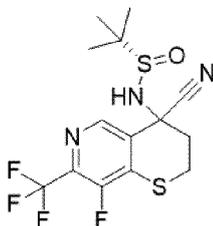
Стадия 5. (*S*)-*N*-(8-Фтор-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-4*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



Добавляли (*S*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (552 мг, 4,46 ммоль) в смесь 8-фтор-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-4*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-она (стадия 4, 880 мг, 3,43 ммоль) и  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$  (3,02 мл, 10,30 ммоль) в THF (10 мл) при к. т. РМ перемешивали в течение 4 ч. при  $70^{\circ}\text{C}$ , охлаждали и добавляли DCM (50 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (30 мл) и солевой раствор (20 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали  $2\times$  с помощью DCM (30 мл), объединенные органические слои высушивали путем пропускания через разделитель фаз и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой смолы, которую применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=1,14 мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  355,1; UPLC-MS 1.

Стадия 6. (*S*)-*N*-((*S*)-4-Циано-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид и (*S*)-*N*-((*R*)-4-циано-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

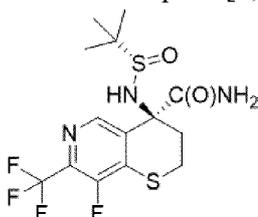


В раствор (*S*)-*N*-(8-фтор-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-4*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (стадия 5, 1,03 г, 2,47 ммоль) в THF (12 мл) добавляли последовательно  $\text{CsF}$  (751 мг, 4,94 ммоль), триметилсилилцианид (994 мкл, 7,41 ммоль) и *tert*-BuOH (473 мкл, 4,94 ммоль) и РМ перемешивали в течение 2,5 ч. при к. т. РМ разделяли между DCM (70 мл), насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл), водн. слой дополнительно экстрагировали  $2\times$  с помощью DCM (40 мл), объединенные

органические слои промывали солевым раствором, высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 40 г SiO<sub>2</sub>; элюент гексан:ТВМЕ от 90:10 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества (смесь диастереомеров 1:4).

LC-MS: Rt=1,01 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 382,1; UPLC-MS 1.

Стадия 7. (*S*)-4-(((*S*)-*трет*-Бутилсульфинил)амино)-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-карбоксамид



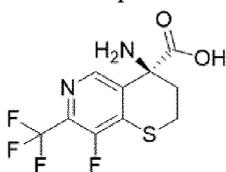
В раствор (*S*)-*N*-(((*S*)-4-циано-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида и (*S*)-*N*-(((*R*)-4-циано-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (стадия 6, 780 мг, 1,74 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (2 мл) добавляли гидридо(диметилфосфинистая кислота-кР)[водород бис-(диметилфосфинито-кР)]платину(II) (74,6 мг, 174 мкмоль) при к. т. при положительном давлении аргона. RM перемешивали в течение 1 ч. при 80°C, охлаждали и разделяли между DCM (50 мл) и солевым раствором (30 мл), водн. слой экстрагировали 2× с помощью DCM (20 мл), объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка Gold с 24 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:(ТВМЕ:MeOH 95:5) от 80:20 до 0:100) с получением двух основных компонентов. Указанное в заголовке соединение выделяли в качестве первого пика элюирования в виде белого твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,86 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 400,1; UPLC-MS 1.

Выделяли (*R*)-4-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-карбоксамид в качестве второго пика элюирования в виде белого кристаллического твердого вещества.

LC-MS: Rt=0,89 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 400,2; UPLC-MS 1.

Стадия 8. (*S*)-4-Амино-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-карбоновая кислота

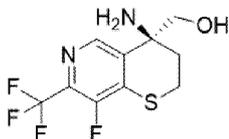


Нагревали суспензию (*S*)-4-(((*S*)-*трет*-бутилсульфинил)амино)-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-карбоксамид (стадия 7, 154 мг, 308 мкмоль) в водн. HCl (4 M, 3,1 мл, 12,34 ммоль) при 80°C в течение 20 ч. Добавляли

дополнительное количество водн. HCl (4 M, 1,0 мл) и RM перемешивали дополнительно в течение 24 ч. при 80°C. Охлажденную RM выпаривали, повторно растворяли в толуоле и выпаривали до сухого состояния дважды с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,50 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 297,1; UPLC-MS 1.

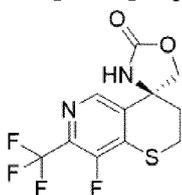
Стадия 9. (*S*)-(4-Амино-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-ил)метанол



Добавляли по каплям раствор борана в THF (1 M, 1,06 мл, 1,06 ммоль) в раствор (*S*)-4-амино-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-карбоновой кислоты (стадия 8, 250 мг, 211 мкмоль) в THF (5 мл) при к. т. Добавляли дополнительное количество алиquot борана в THF (1 M) в перемешиваемую RM при к. т. через: 1 ч. (1 мл); 20 ч. (2 мл); 48 ч. (2 мл); 72 ч. (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 24 ч. при к. т. и добавляли по каплям MeOH, **ВНИМАНИЕ: ВЫДЕЛЕНИЕ ГАЗА!** RM выпаривали и остаток нагревали при 40°C в течение 30 мин. в 4 M водн. HCl, затем охлаждали и выпаривали до сухого состояния. Остаток разделяли между DCM (20 мл) и водой (20 мл), повышали основность водн. слоя путем добавления насыщенного водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали 2× с помощью DCM (10 мл), объединенные органические слои из основных экстрактов высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой смолы, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=0,54 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 283,1; UPLC-MS 1.

Стадия 10. (*S*)-8'-Фтор-7'-(трифторметил)-2',3'-дигидроспиро[оксазолидин-4,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридин]-2-он

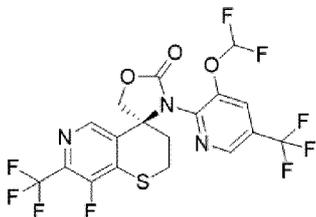


Добавляли по каплям раствор трифосгена (26,8 мг, 90 мкмоль) в DCM (1 мл) при к. т. в раствор (*S*)-(4-амино-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-ил)метанола (стадия 9, 60 мг, 181 мкмоль) и Et<sub>3</sub>N (63 мкл, 452 мкмоль) в DCM (2 мл). RM перемешивали в течение 1 ч. при к. т. и добавляли насыщенный водн. NH<sub>4</sub>Cl (3 мл). После перемешивания в течение 30 мин. при к. т. двухфазную смесь разбавляли насыщенным водн. NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и с помощью H<sub>2</sub>O (10 мл), экстрагировали 3× с помощью DCM (10 мл), объединенные органические слои высушивали путем пропускания через картридж для разделения фаз и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии

с нормальной фазой (колонка с 12 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:(ТВМЕ:MeOH 95:5) от 90:10 до 10:90) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной смолы.

LC-MS: Rt=0,80 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 309,1; UPLC-MS 1.

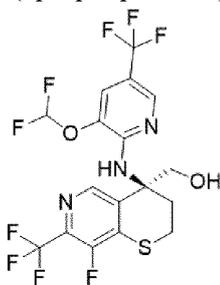
Стадия 11. (*S*)-3-(3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8'-фтор-7'-(трифторметил)-2',3'-дигидроспиро[оксазолидин-4,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридин]-2-он



Нагревали смесь (*S*)-8'-фтор-7'-(трифторметил)-2',3'-дигидроспиро[оксазолидин-4,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридин]-2-она (стадия 10, 44 мг, 134 мкмоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 40 мкл, 242 мкмоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (87 мг, 268 мкмоль) и CuBr (3,85 мг, 27 мкмоль) в DMF (2,0 мл) при 120°C в течение 1 ч. в микроволновой печи. Охлажденную RM фильтровали через Нуфло, фильтрат разбавляли с помощью EtOAc (30 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл), водный слой экстрагировали 2× с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали. Остаток адсорбировали на Isolute и очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 12 г SiO<sub>2</sub>, элюент гексан:ТВМЕ от 100:0 до 60:40) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевой смолы.

LC-MS: Rt=1,22 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 520,0; UPLC-MS 1.

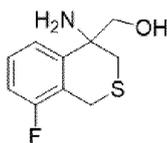
Стадия 12. (*S*)-(4-((3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-8-фтор-7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-ил)метанол



Перемешивали смесь (*S*)-3-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-8'-фтор-7'-(трифторметил)-2',3'-дигидроспиро[оксазолидин-4,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридин]-2-она (стадия 11, 72 мг, 125 мкмоль), водн. NaOH (4 М, 156 мкл, 624 мкмоль), EtOH (1 мл) и THF (2 мл) в течение 1 ч. при 50°C. Охлажденную RM разбавляли насыщенным водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали 2× с помощью DCM, объединенные органические слои промывали солевым раствором и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевой пены, которую применяли непосредственно без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=1,25 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 494,1; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение CG. (4-Амино-8-фтор-изотиохроман-4-ил)метанол

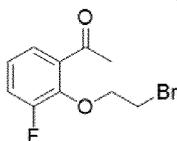


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковым, описанным для получения промежуточного соединения AU, стадии 3 и 4, и промежуточного соединения CF, стадия 9, путем замены 7-бром-8-фторхроман-4-она (промежуточное соединение AU, стадия 2) на 8-фтор-изотиохроман-4-он.

LC-MS: Rt=1,25 мин.; MS масса/заряд 214,1 [M+H]<sup>+</sup>; UPLC-MS 4.

Промежуточное соединение СН. 3'-(3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-9-фтор-3,4-дигидро-2*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,4'-оксазолидин]-2'-он

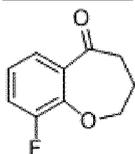
Стадия 1. 1-(2-(2-Бромэтокси)-3-фторфенил)этанон



Добавляли 1,2-дибромэтан (28,0 мл, 324 ммоль) в смесь 1-(3-фтор-2-гидроксифенил)этанона (10 г, 64,9 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,83 г, 136 ммоль) в бутаноне (125 мл) при к. т. Желтую суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч., охлаждали до к. т., фильтровали, промывая с помощью EtOAc. Фильтрат промывали 3× водой, высушивали (разделитель фаз) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS: Rt=1,00 мин.; MS масса/заряд 261,1 [M+H]<sup>+</sup>; UPLC-MS 1.

Стадия 2. 9-Фтор-3,4-дигидробензо[*b*]оксепин-5(2*H*)-он

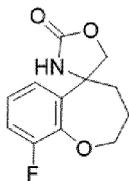


Медленно добавляли раствор 1-(2-(2-бромэтокси)-3-фторфенил)этанона (стадия 1, 17,51 г, 57,7 ммоль) в THF (30 мл) во взвесь NaNH (60% в минеральном масле, 3,69 г, 92 ммоль) в THF (45 мл) при к. т. при положительном давлении аргона. RM нагревали до 70°C в течение 1,5 ч., охлаждали до к. т., гасили путем добавления воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором. Объединенные водные фазы экстрагировали еще раз с помощью EtOAc. Все органические фазы объединяли, высушивали (картридж для разделения фаз) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

LC-MS: Rt=3,53 мин.; MS масса/заряд 181,1 [M+H]<sup>+</sup>; UPLC-MS 4.

Стадии 3, 4, 5, 6, 7 и 8. *rac*-9-Фтор-3,4-дигидро-2*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,4'-

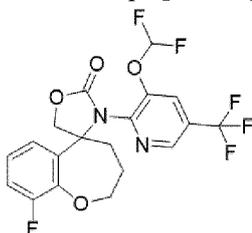
оксазолидин]-2'-он



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковым, описанным для получения промежуточного соединения CF, стадии 5-10, путем замены 8-фтор-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-4*H*-тиопирано[3,2-*c*]пиридин-4-она (промежуточное соединение CF, стадия 4) на 9-фтор-3,4-дигидробензо[*b*]оксепин-5(2*H*)-он (стадия 2).

LC-MS: Rt=2,81 мин.; MS масса/заряд 238,1 [M+H]<sup>+</sup>; UPLC-MS 4.

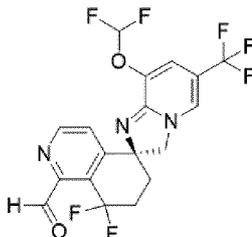
Стадия 9. *rac*-3'-(3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-9-фтор-3,4-дигидро-2*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,4'-оксазолидин]-2'-он



Нагревали смесь *rac*-9-фтор-3,4-дигидро-2*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,4'-оксазолидин]-2'-она (стадия 8, 1,86 г, 7,76 ммоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 2,88 г, 11,64 ммоль), CuI (739 мг, 3,88 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,06 г, 15,52 ммоль) в DMF (58 мл) при 120°C в течение 3 ч. в атмосфере аргона. RM разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью водн. NaHCO<sub>3</sub>, и водн. слой экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан/EtOAc от 100:0 до 0:100) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого порошка.

LC-MS: Rt=1,19 мин.; MS масса/заряд 449,2 [M+H]<sup>+</sup>; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение CI. (*S*)-8-(Дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]-1'-карбальдегид



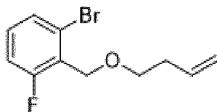
Добавляли SeO<sub>2</sub> (78 мг, 705 мкмоль) к (*S*)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метил-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолину]

(пример 32, 200 мг, 470 мкмоль) в 1,4-диоксане (4 мл) при к. т. РМ нагревали при 110°C в течение 20 ч., охлаждали и разделяли между DCM и насыщенным водн. NaHCO<sub>3</sub>. Водн. слой экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали (разделитель фаз) и выпаривали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 12 г SiO<sub>2</sub>, элюент гептан:EtOAc от 90:10 до 20:80) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевой пены.

LC-MS: Rt=0,64/0,68 мин., широкий двойной пик; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 436,5; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение CJ. 3'-(3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-9-фтор-3,4-дигидро-1*H*-спиро[бензо[с]оксепин-5,4'-оксазолидин]-2'-он

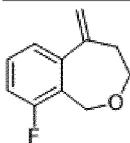
Стадия 1. 1-Бром-2-((бут-3-ен-1-илокси)метил)-3-фторбензол



Добавляли NaN в виде дисперсии в масле (21,27 мг, 532 мкмоль) в перемешиваемый раствор бут-3-ен-1-ола (48 мкл, 532 мкмоль) в THF (1 мл) при 0°C. РМ перемешивали в течение 15 мин. при 0°C и добавляли 1-бром-2-(бромметил)-3-фторбензола (100 мг, 355 мкмоль) в THF (1 мл). Обеспечивали нагревание желтой РМ до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 18 ч., разбавляли водой и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали (разделитель фаз) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 80:20) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла с примерной чистотой 85%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,56 (d, 1H), 7,40-7,26 (m, 2H), 5,85-5,74 (m, 1H), 5,13-4,97 (m, 2H), 4,58 (d, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,28 (q, 2H).

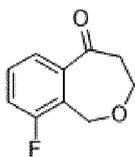
Стадия 2. 9-Фтор-5-метилен-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепин



Добавляли Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (77 мг, 279 мкмоль), затем Pd[P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>4</sub> (26,9 мг, 23 мкмоль) в раствор 1-бром-2-((бут-3-ен-1-илокси)метил)-3-фторбензола (стадия 1, 71 мг, 233 мкмоль) в AcCN (3 мл) при к. т. в атмосфере аргона. РМ нагревали при 100°C в течение 18 ч., охлаждали до к. т., концентрировали и остаток разбавляли водой и экстрагировали 2× с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали (разделитель фаз) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент гептан:EtOAc=от 100:0 до 70:30) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

LC-MS: Rt=1,06 мин.; значительный молекулярный ионный сигнал отсутствует; UPLC-MS 1.

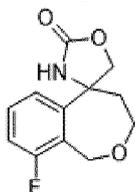
Стадия 3. 9-Фтор-3,4-дигидробензо[с]оксепин-5(1*H*)-он



Добавляли  $\text{NaIO}_4$  (42,9 мг, 200 мкмоль) и водн.  $\text{OsO}_4$  (4%, 157 мкл, 20 мкмоль) в перемешиваемый раствор 9-фтор-5-метилен-1,3,4,5-тетрагидробензо[с]оксепина (стадия 2, 22,9 мг, 100 мкмоль) в смеси THF/вода (соотношение 1:1, 1 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . РМ нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали (разделитель фаз) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC-MS:  $R_t=0,78$  мин.; значительный молекулярный ионный сигнал отсутствует; UPLC-MS 1.

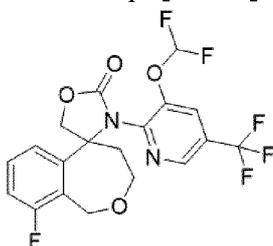
Стадии 4, 5, 6, 7, 8 и 9. 9-Фтор-3,4-дигидро-1*H*-спиро[бензо[с]оксепин-5,4'-оксазолидин]-2'-он



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковым, описанным для получения промежуточного соединения CF, стадии 5-10, путем замены 8-фтор-7-(трифторметил)-2,3-дигидро-4*H*-тиопирано[3,2-с]пиридин-4-она (промежуточного соединения CF, стадия 4) на 9-фтор-3,4-дигидробензо[с]оксепин-5(1*H*)-он (стадия 3).

LC-MS:  $R_t=0,67$  мин.; MS масса/заряд  $[\text{M}+\text{H}]^+$  238,2; UPLC-MS 1.

Стадия 10. 3'-(3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-9-фтор-3,4-дигидро-1*H*-спиро[бензо[с]оксепин-5,4'-оксазолидин]-2'-он



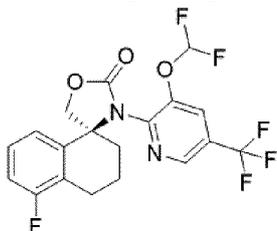
Нагревали смесь 9-фтор-3,4-дигидро-1*H*-спиро[бензо[с]оксепин-5,4'-оксазолидин]-2'-она (стадия 9, 144 мг, 577 мкмоль), 2-хлор-3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридина (промежуточного соединения А, 214 мг, 865 мкмоль),  $\text{CuI}$  (54,9 мг, 288 мкмоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (376 мг, 1,15 ммоль) в DMF (4,4 мл) при  $120^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Охлажденную РМ разбавляли с помощью EtOAc, органический слой промывали 2× насыщенным водн.  $\text{NaHCO}_3$ , высушивали (разделитель фаз) и концентрировали. В результате очистки с помощью хроматографии с нормальной фазой (силикагель, элюент

гептан:EtOAc от 100:0 до 50:50) обеспечивали получение указанного в заголовке соединения в виде желтого масла.

LC-MS: Rt=1,19 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 449,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение СК. (S)-(1-((3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол

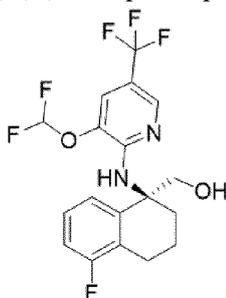
Стадия 1. (S)-3'-(3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-фтор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-он



Указанное в заголовке соединение получали с помощью способа, аналогичного таковому для промежуточного соединения S, стадия 1, путем замены (S)-6'-бром-5'-фтор-2',3'-дигидродиспиро[оксазолидин-4,1'-нафталин-4',2'-[1,3]дитиолан]-2-она (промежуточного соединения T) на (S)-5-фтор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-он (промежуточное соединение Z, стадия 1). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с нормальной фазой (колонка с 80 г SiO<sub>2</sub>; элюент гептан:EtOAc от 100:0 до 85:25) с получением указанного в заголовке соединения в виде бежевого твердого вещества.

LC-MS: Rt=1,27 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 433,3; UPLC-MS 1.

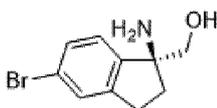
Стадия 2. (S)-(1-((3-(Дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)амино)-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)метанол



Перемешивали смесь (S)-3'-(3-(дифторметокси)-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-фтор-3,4-дигидро-2H-спиро[нафталин-1,4'-оксазолидин]-2'-она (стадия 1, 308 мг, 570 мкмоль), водн. NaOH (2 M, 3 мл, 6 ммоль) и EtOH (6 мл) при 80°C в течение 1 ч. Затем RM разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла.

LC-MS: Rt=1,28 мин.; MS масса/заряд [M+H]<sup>+</sup> 407,2; UPLC-MS 1.

Промежуточное соединение CL. (S)-(1-Амино-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)метанол

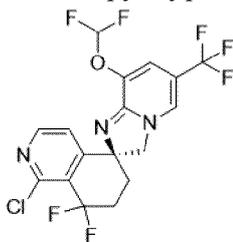


Указанное в заголовке соединение получали с помощью способов, аналогичных таковым, описанным для получения промежуточного соединения J, стадии 1-4, путем замены 5-бром-4-фторинданона на 5-бром-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,34 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 4,75 (t, 1H), 3,30-3,23 (m, 2H), 2,88-2,68 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,88 (s, 2H), 1,73 (m, 1H).

В настоящем изобретении представлена кристаллическая форма (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина], в данном документе также называемая "формой А" (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина].

(*S*)-1'-Хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин] может быть представлен следующей химической структурой в соответствии с формулой (А):



формула (А).

В настоящем изобретении также представлена кристаллическая форма фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина], в данном документе также называемая "формой А" фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина].

Характеристики кристаллической формы А (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] и кристаллической формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] по настоящему изобретению можно получать с помощью аналитических способов, общеизвестных в области фармацевтической промышленности для получения характеристик твердых веществ. Такие способы содержат без ограничения XRPD, SXRD, FTIR, Raman, DSC, TGA и DVS. Их характеристики можно получать с помощью одного из вышеупомянутых аналитических способов или путем объединения двух или более из них. В частности, характеристики формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] или (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] по настоящему

изобретению можно получать с помощью любого из следующих вариантов осуществления или путем объединения двух или более из следующих вариантов осуществления.

Иллюстративные примеры вариантов осуществления XRPD

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся наличием XRPD, содержащей отражения при следующих значениях угла 2-тета:

$(9,7 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,4 \pm 0,2)^\circ$  и  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(9,7 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$  и  $(13,4 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(9,7 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,4 \pm 0,2)^\circ$  и  $(20,7 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(9,7 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,7 \pm 0,2)^\circ$  и  $(24,2 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(9,7 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,7 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(24,2 \pm 0,2)^\circ$  и  $(22,1 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(9,7 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(19,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(13,4 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,7 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(24,2 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(22,1 \pm 0,2)^\circ$  и  $(10,3 \pm 0,2)^\circ$ ;

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-<sub>1,2</sub> с длиной волны 0,15406 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся наличием XRPD, содержащей отражения при значениях угла 2-тета:

$(24,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(6,2 \pm 0,2)^\circ$  и  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(24,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(6,2 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$  и  $(10,9 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(24,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(6,2 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(10,9 \pm 0,2)^\circ$  и  $(18,5 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(24,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(6,2 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(10,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,5 \pm 0,2)^\circ$  и  $(22,8 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(24,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(6,2 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(10,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(22,8 \pm 0,2)^\circ$  и  $(12,9 \pm 0,2)^\circ$ ; или

$(24,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(6,2 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(20,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(10,9 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(18,5 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(22,8 \pm 0,2)^\circ$ ,  $(12,9 \pm 0,2)^\circ$  и  $(16,1 \pm 0,2)^\circ$ ;

при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-<sub>1,2</sub> с длиной волны 0,15406 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся наличием XRPD, по сути такой же, как показано на фиг. 1 в настоящем изобретении при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-<sub>1,2</sub> с длиной волны 0,15406 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к

кристаллической форме фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся наличием XRPD, по сути такой же, как показано на фиг. 5 в настоящем изобретении при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа<sub>1,2</sub> с длиной волны 0,15406 нм.

Иллюстративные примеры вариантов осуществления DSC

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся наличием кривой DSC, как показано на фиг. 2, содержащей эндотермический пик, предпочтительно один эндотермический пик с температурой начала, составляющей приблизительно 162,5°C, при измерении при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся наличием кривой DSC, как показано на фиг. 6, содержащей эндотермический пик, предпочтительно один эндотермический пик, с максимальной температурой пика, составляющей приблизительно 172,2°C, при измерении при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся температурой начала плавления, составляющей (163,9 ± X)°C, при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся максимальной температурой плавления пика, составляющей приблизительно 173,5°C, при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

Иллюстративные примеры вариантов осуществления TGA

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся кривой TGA, как показано на фиг. 3, демонстрирующей потерю массы на не более чем 0,4 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 10 до 250°C при скорости, составляющей 10 К/мин.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-

(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А)), характеризующейся кривой TGA, показанной на фиг. 7, демонстрирующей потерю массы на не более чем 0,2 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 10 до 250°C при скорости, составляющей 10 К/мин.

Иллюстративные примеры вариантов осуществления DVS

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся демонстрацией изменения массы на не более чем 0,05 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при измерении с помощью DVS, как показано на фиг. 4 при относительной влажности в диапазоне от 0 до 95% и температуре, составляющей приблизительно 25°C.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] (форма А), характеризующейся демонстрацией изменения массы на не более чем 0,1 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы при измерении с помощью DVS, как показано на фиг. 8, при относительной влажности в диапазоне от 0 до 95% и температуре, составляющей приблизительно 25°C.

Иллюстративные примеры дополнительных вариантов осуществления

Следующий неограничивающий пример является иллюстративным для настоящего изобретения, и его не следует истолковывать, как ограничивающий каким-либо образом объем настоящего изобретения.

Пример 120. Фумаратная соль (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина]

Добавляли приблизительно 1107 мг (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] и 435 мг фумаровой кислоты в 8,5 мл этанола, нагревали до 50°C с перемешиванием с помощью магнитной мешалкой в течение ночи. Охлаждали до к. т. и поддерживали перемешивание в течение 3 часов; затем суспензию фильтровали. Получали приблизительно 1,2 г белого порошка после высушивания при 50°C в вакууме.

Рентгеновская дифракция

Порошковые рентгеновские дифрактограммы (XRPD), описанные в данном документе, записывали на дифрактометре Bruker D8 Advance с использованием излучения CuK $\alpha$  (длина волны 0,15406 нм). Дифрактограмму XRPD записывали между значениями угла 2° и 40° (2-тета).

Специалисту средней квалификации в данной области техники будет понятно, что дифрактограмма XRPD может быть получена с погрешностью измерения, которая зависит от применяемых условий измерения. В частности, общеизвестно, что значения интенсивности на дифрактограмме XRPD могут колебаться в зависимости от применяемых

условий измерения. Кроме того, следует понимать, что относительные значения интенсивности также могут изменяться в зависимости от условий эксперимента и длины волны применяемого рентгеновского излучения. Согласование значений угла дифракции 2-тета между образцом и эталоном находится в пределах  $0,2^\circ$  для одной и той же кристаллической формы, и такую погрешность измерения следует учитывать в отношении вышеупомянутых значений угла дифракции. Следовательно, следует понимать, что кристаллические формы по настоящему изобретению не ограничиваются кристаллическими формами, которые обеспечивают рентгеновские дифрактограммы, полностью идентичные дифрактограммам XRPD, изображенным на прилагаемых фигурах, раскрытых в данном документе. Любые кристаллические формы, которые обеспечивают дифрактограммы XRPD, по сути идентичные таковым, раскрытым на прилагаемых фигурах, входят в объем настоящего изобретения. Возможность установить существенные идентичности дифрактограмм XRPD находится в компетенции специалиста средней квалификации в данной области техники.

Иллюстративная дифрактограмма кристаллической формы А (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] показана на фиг. 1 в данном документе. Соответствующий список отражений представлен в таблице 1 ниже.

Индекс	Угол град. (2-тета)	Значение d Å	Отн. Интенсивность (%)	Соответствующие пики
1	9,7	9,10	7 (низкий)	1
2	10,3	8,61	7 (низкий)	8
3	13,4	6,62	5 (низкий)	4
4	14,4	6,14	5 (низкий)	9
5	18,4	4,82	26 (средний)	2
6	19,4	4,56	100 (высокий)	3
7	20,7	4,29	14 (средний)	5
8	22,1	4,02	11 (низкий)	7
9	24,2	3,67	18 (средний)	6

Таблица 1. Положения отражения XRPD и соответствующие значения относительной интенсивности кристаллической формы А (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в диапазоне от 2 до  $30^\circ$  2-тета; типичная точность значений угла 2-тета находится в диапазоне  $\pm 0,2^\circ$  2-тета, предпочтительно  $\pm 0,1^\circ$  2-тета.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Прибор для DSC, применяемый для испытания кристаллических форм, представлял собой TA Discovery. Прибор программировали на нагревание со скоростью  $10^\circ\text{C}$  в минуту в диапазоне значений температуры от  $30^\circ\text{C}$  до  $300^\circ\text{C}$  в потоке азота при 50 мл/мин.

Иллюстративная кривая DSC кристаллической формы А (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] показана на фиг. 2 и демонстрирует единственную эндотерму с начальной температурой приблизительно 162,5°C и температурой пика приблизительно 163,9°C.

#### Термогравиметрический способ

Приборы для TGA, применяемые для испытания кристаллических форм, представляли собой TA Discovery. Образцы по 2-10 миллиграмм анализировали при скорости нагревания, составляющей 10°C в минуту, в диапазоне значений температуры от 30°C до приблизительно 300°C.

Иллюстративная кривая TGA кристаллической формы А (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] показана на фиг. 3 и демонстрирует стадию от приблизительно 48 до 190°C и потерей массы на не более чем 0,4 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы.

#### Данные динамической сорбции паров (DVS)

Динамическую сорбцию паров проводили с помощью системы SMS Advantage. Примерно 10 мг образца подвергали воздействию различных значений влажности от 0% RH до 95% RH при 25°C. Оценку проводили с применением системного программного обеспечения.

На фиг. 4 показано изменение равновесной массы (дельта *m* в вес. % по оси *y*) кристаллической формы А (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] во время цикла сорбции (отмечен треугольниками) от 0% до 40% RH, а также во время цикла десорбции (отмечен квадратами) от 40 до 0% RH (по оси *x*). Может наблюдаться разница в молекулярной массе между 0 и 95% RH, составляющая менее чем 0,05 вес. %, и отсутствие значительного гистерезиса между кривой сорбции и десорбции. Следовательно, кристаллическая форма А (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] по настоящему изобретению может быть определена как негигроскопичная.

Характеристика формы А (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина]

#### Рентгеновская дифракция

Порошковые рентгеновские дифрактограммы (XRPD), описанные в данном документе, записывали на дифрактометре Bruker D8 Advance с использованием излучения CuK $\alpha$  (длина волны 0,15406 нм). Дифрактограмму XRPD записывали между значениями угла 2° и 40° (2-тета).

Иллюстративная дифрактограмма кристаллической формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] показана на фиг. 5 в данном документе.

Соответствующий список отражений представлен в таблице 2 ниже.

Индекс	Угол град. (2-тета)	Значение d Å	Отн. Интенсивность (%)	Соответствующие пики
1	6,2	14,28	11 (низкий)	2
2	10,9	8,11	62 (высокий)	4
3	12,9	6,84	71 (высокий)	7
4	16,1	5,50	43 (средний)	8
5	18,5	4,79	23 (средний)	5
6	20,9	4,25	66 (высокий)	3
7	22,8	3,89	81 (высокий)	6
8	24,9	3,59	100 (высокий)	1

Таблица 2. Положения отражения XRPD и соответствующие значения относительной интенсивности кристаллической формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в диапазоне от 2 до 30° 2-тета; типичная точность значений угла 2-тета находится в диапазоне  $\pm 0,2^\circ$  2-тета, предпочтительно  $\pm 0,1^\circ$  2-тета.

#### Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Прибор для DSC, применяемый для испытания кристаллических форм, представлял собой TA Discovery. Прибор программировали на нагревание со скоростью 10°C в минуту в диапазоне значений температуры от 30°C до 300°C, в потоке азота при 50 мл/мин.

Иллюстративная кривая DSC кристаллической формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] показана на фиг. 6 и демонстрирует единственную эндотерму с начальной температурой приблизительно 172,2°C и температурой пика приблизительно 173,5°C.

#### Термогравиметрический способ

Приборы для TGA, применяемые для испытания кристаллических форм, представляли собой TA Discovery. Образцы по 2-10 миллиграмм анализировали при скорости нагревания, составляющей 10°C в минуту, в диапазоне значений температуры от 30°C до приблизительно 300°C.

Иллюстративная кривая TGA кристаллической формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] показана на фиг. 7 и демонстрирует стадию от приблизительно 23 до 173°C и потерей массы на не более чем 0,2 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы.

#### Данные динамической сорбции паров (DVS)

Динамическую сорбцию паров проводили с помощью системы SMS Advantage. Примерно 10 мг образца подвергали воздействию различных значений влажности от 0% RH

до 95% RH при 25°C. Оценку проводили с применением системного программного обеспечения.

На фиг. 8 показано изменение равновесной массы (дельта  $m$  в вес. % по оси  $y$ ) кристаллической формы А фумарата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] во время цикла сорбции (отмечен треугольниками) от 0% до 40% RH, а также во время цикла десорбции (отмечен квадратами) от 40 до 0% RH (по оси  $x$ ). Может наблюдаться разница в молекулярной массе между 0 и 95% RH, составляющая менее чем 0,1 вес. %, и отсутствие значительного гистерезиса между кривой сорбции и десорбции. Следовательно, кристаллическая форма А (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] по настоящему изобретению может быть определена как негигроскопичная.

#### **In vitro SPA с доменом PAS-B HIF2 $\alpha$**

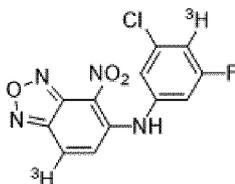
Проводили сцинтилляционный анализ сближения (SPA) на основе анализа конкурентного связывания с радиолигандом, представляющим собой *N*-(3-хлор-5-фторфенил-4-*t*)-4-нитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-7-*t*-5-амин (1,8 ТБк/ммоль, аффинность немеченого лиганда, IC<sub>50</sub>=82 ± 18 нМ,  $n=3$ ). Анализы проводили с применением 384-луночных планшетов (781207/Greiner), в которых одна колонка была обозначена как контроль с высоким уровнем сигнала и содержала DMSO без соединения, а другая колонка была обозначена как контроль с низким уровнем сигнала и не содержала белка. Соединения (тестировали с применением 14-точечной реакции на дозу с 3-кратными разбавлениями соединений от 100 мкМ до 60 пМ) предварительно инкубировали в течение 30 мин. с доменом PAS-B HIF2 $\alpha$  (236-350, биотинилированный на *N*-конце), перед добавлением радиолиганда. Конечные значения концентрации в анализируемом объеме 60 мкл составляли 5 нМ HIF2 $\alpha$ , 25 нМ радиолиганда. Буфер для анализа содержал 50 мМ Трис-НСl pH7 (Sigma), 20 мМ NaCl (Fluka), 0,02% BSA (Sigma), 0,005% Triton X-100 (Pierce) и 1 мМ DTT (Fluka). После инкубации в течение периода, составляющего 30 мин., добавляли 5 мкл, 1,2 мг/мл, Streptavidin PVT SPA Beads (Perkin Elmer), разбавленного в буфере. После инкубации в течении 60 мин. планшеты центрифугировали и считывали на Topcount NXT 384 (Packard). Повторности проводили с применением 2 различных планшетов и средние значения IC<sub>50</sub> определяли с применением системы Helios на основе следующего уравнения: % ингибирования=[(высокий контроль – образец) / (высокий контроль – низкий контроль)] × 100. Значения IC<sub>50</sub> в табулированных значениях активности HIF2 $\alpha$  являются средними из 1-10 независимых экспериментов.

#### **Очистка последовательности 236-350 домена PAS-B HIF2 $\alpha$ , биотинированной на *N*-конце**

Аминокислоты D236 - N350 из HIF2 $\alpha$  человека (Uniprot Q99814) экспрессировали из плазмиды pLAF727 (образованной внутри организма) в *E.coli* Tuner (DE3) в присутствии плазмиды pBirA (совместная экспрессия биотинлигазы) в среде Terrific Broth (TB), замещенной антибиотиками, 200 мкМ биотина, 8 мг/мл L-арабинозы и 0,1 мМ изопропил-

$\beta$ -D-1-тиогалактопиранозида в течение 18 ч. при 20°C. Клетки собирали путем центрифугирования и подвергали глубокой заморозке до дополнительной обработки. Клетки размораживали и ресуспендировали в буфере А (50 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 8,0, 300 мМ NaCl, 20 мМ имидазола, Benzonase® 25 ед./мл (Novagen)) и инкубировали в течение 20 мин. при 4°C. При добавлении 4-(2-аминоэтил)бензолсульфонилфторида (конечная 0,5 мМ) клетки лизировали с помощью гомогенизатора Avestin при приблизительно 20000 фунт/кв. дюйм (5 бар азота), и нерастворимый дебрис удаляли путем центрифугирования. Аффинную хроматографию на иммобилизованных ионах металла проводили с помощью колонки HisTrap HP (GE) объемом 5 мл с буфером А и элюировали с помощью градиента на протяжении 10 объемов колонки буфера А, замещенного на 300 мМ имидазола. Элюированные белковые фракции анализировали с помощью Novex NuPage 4-12% PAGE, и белок аффинной метки удаляли посредством расщепления протеазы HRV3С (образованной внутри организма) во время инкубации в течение 18 ч. при 4°C. На стадии конечной доочистки белок загружали на колонку для эксклюзионной хроматографии HiLoad Superdex 75 26/60, предварительно уравновешенной с помощью SEC-буфера (50 мМ Трис - pH 7,4, 150 мМ NaCl, 1 мМ 3,3',3"-фосфантриилтрипропановой кислоты (ТСЕР), 10% глицерина). Положительные фракции определяли с помощью анализа PAGE (Novex NuPage 4-12% Bis-Tris). Точную массу определяли с помощью RP LC-MS, и она указывала на полное биотинилирование белка.

**N-(3-Хлор-5-фторфенил-4-т)-4-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-7-т-5-амин**



Стадия 1. 7-Бром-N-(4-бром-3-хлор-5-фторфенил)-4-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-амин

Объединяли 5,7-дибром-4-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол (получали, как описано в *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 203-206, 420 мг, 1,2 ммоль), 4-бром-3-хлор-5-фторанилин (получали, как описано в WO 2012/143599, 302 мг, 1,3 ммоль) и DMF (620 мкл) при к. т. и нагревали при 90°C в атмосфере аргона в течение 4 ч. Добавляли MeOH (15 мл) в охлажденную RM и смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин., фильтровали, промывая с помощью MeOH, с получением оранжевого кристаллического твердого вещества. Затем твердое вещество суспендировали в MeOH (6 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. при перемешивании, охлаждали до к. т., фильтровали, промывали с помощью MeOH с получением указанного в заголовке соединения после высушивания в виде оранжевого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,52 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H).

**Стадия 2. N-(3-Хлор-5-фторфенил-4-т)-4-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-7-т-5-амин**

Суспендировали 7-бром-N-(4-бром-3-хлор-5-фторфенил)-4-

нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-амин (стадия 1, 6,86 мг, 14,70 мкмоль) и катализатор Lindlar (20,63 мг) в DMF (0,7 мл) и добавляли (iPr)<sub>2</sub>NEt 11,8 мкл (8,74 мг; 67,6 мкмоль). Темно-красную суспензию дегазировали три раза с помощью магистрали высокого вакуума и перемешивали в атмосфере газообразного трития (9,0 Ки) в течение 2 ч. при к. т. Растворитель удаляли *in vacuo* и лабильный тритий заменяли путем добавления этанола (1 мл), перемешивания раствора и еще раз удаления растворителя в вакууме. Данный способ повторяли три раза. Наконец, тщательно высушенное твердое вещество экстрагировали с помощью 5 мл этанола и суспензию фильтровали через нейлоновую мембрану с размером пор 0,2 мкм с получением прозрачного темно-красного раствора. Активность неочищенного продукта составляла 281 мКи. Определяли, что радиохимическая чистота составляла 23% (HPLC 22). Очистку 250 мКи (9,25 ГБк) проводили с помощью HPLC (RP-HPLC 6). Фракции, содержащие продукт, обрабатывали с помощью водн. NaHCO<sub>3</sub> (5%) и объем частично уменьшали с применением роторного испарителя. Продукт захватывали с помощью картриджа Phenomenex StrataX (3 мл, 100 мг) и затем элюировали с помощью 10 мл этанола. Экстракт содержал указанное в заголовке соединение с активностью 41,6 мКи и радиохимической чистотой >99%. Удельная активность составляла 38,9 Ки/ммоль.

#### **Получение растворов соединения для клеточных анализов**

Исходные растворы соединений получали при концентрации 10 мМ в DMSO и хранили при 4°C. Там, где необходимо было получить полную кривую доза-ответ, исходные растворы предварительно разбавляли в DMSO до 1000-кратного необходимого снижения исходной концентрации. На следующий день после посева клеток одиннадцать 2-кратных серийных разбавлений каждого соединения распределяли непосредственно в планшеты для анализа клеток с применением бесконтактного цифрового диспенсера HP 300D (TECAN) или акустического диспенсера ATS100 (EDC Biosystems).

#### **Клеточный анализ iScript для HIF2α**

Опосредованная соединением модуляция регулируемой HIF2α экспрессии эндогенного гена-мишени hEGLN3 (OMIM: 606426), а также бета-актина (OMIM: 102630) в качестве контроля "домашнего хозяйства" оценивали в клетках 786-O (RRID CVCL\_1051) с применением количественного подхода ПЦР. Вкратце, клетки 786-O поддерживали в среде для роста, состоящей из DMEM (GIBCO №11995-065), 2 мМ L-глутамин (BioConcept №5-10K50-H), 1x пенициллина/стрептомицина (BioConcept №4-01F00-H), 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco №A31608-01), 1 мМ пирувата натрия (BioConcept №5-60F00-H). Клетки высевали в количестве 1000 клеток/20 мкл/лунка в 384-луночные планшеты с белыми стенками и прозрачным дном (Greiner №781098) и инкубировали в течение ночи при 37°C перед добавлением серийных разбавлений соединений, как описано выше. После инкубации в течение 48 часов при 37°C, среду надосадочной жидкости удаляли и планшет высушивали насухо путем переворачивания на ткани. Ту же процедуру повторяли с последующим однократным промыванием с помощью 20 мкл фосфатно-солевого буфера. После добавления 25 мкл/лунка реагента для получения образцов iScript (BioRad №170-8899) с применением 16-канальной пипетки Matrix планшет инкубировали в

течение 2 мин при комнатной температуре. Затем удаляли 20 мкл надосадочной жидкости в виде лизата и переносили в новый 384-луночный планшет (Costar №3656) и разбавляли с соотношением 1:3 путем добавления 5 мкл лизата в 10 мкл H<sub>2</sub>O с применением жидкостного манипулятора Bravo (Agilent). Добавляли 2 мкл разбавленного лизата в 8 мкл мастер-микса, содержащего 5 мкл набора iTaq Universal Probes One-step (BioRad №172-5141), 0,25 мкл супермикса обратной транскрипции iScript (BioRad №1708840), 0,25 мкл 40x HEX-ZEN-меченного зонда TaqMan для бета-актина (IDT №Hs.PT,39a,22214847: зонд 5' HEX- TCA TCC ATG/ZEN/GTG AGC TGG CGG -3' Iowa Black FQ, праймер 1: ACA GAG CCT CGC CTT TG; праймер 2: CCT TGC ACA TGC CGG AG), 0,25 мкл 40x FAM-ZEN-меченного зонда TaqMan для hEGLN3 (IDT №Hs.PT,58,189348: зонд 5' 6-FAM-TTT GGC TTC/ZEN/TGC CCT TTC TTC AGC-3' Iowa Black FQ, праймер 1: CAC GGT CAG TCT TCA GTG AG; праймер 2: CGC AAC CAG ATA TGC TAT GAC T), 2,25 мкл воды, не содержащей RNаз, предварительно помещали в 384-луночный планшет (ABI № 4309849) с применением 16-канальной пипетки Matrix. Планшет герметично закрывали с помощью совместимой с ПЦР оптической пленкой (MicroAmp, ABI №4360954) и центрифугировали (1500 об/мин, 5 мин, + 4°C) для сбора всех реагентов со дна лунки и удаления пузырьков. Содержимое планшета амплифицировали на термоциклере 7900HT (ABI) с применением следующих условий. Стадия 1. 50°C в течение 10 мин. Стадия 2: 95°C в течение 3 мин. Стадия 3 (40x): 95°C в течение 15 сек, 60°C в течение 1 мин. Применяли ROX (объем реакционной смеси 10 мкл) в качестве пассивного эталона. Данные собирали с ручной коррекцией порогового цикла Ct (бета-актин: 0,046, hEGLN3: 0,06) и анализировали с применением способа 2<sup>-(ΔCt)</sup>. Таким образом, для каждого образца рассчитывали следующие значения: 2<sup>-(Ct)а</sup> для бета-актина, 2<sup>-(Ct)е</sup> для EGLN3 и 2<sup>-(ΔCt)</sup> рассчитывали как (2<sup>-(Ct)е</sup>/2<sup>-(Ct)а</sup>). Для каждого образца рассчитывали среднее значение 2<sup>-(ΔCt)</sup>, а также соответствующее стандартное отклонение. Взяв образец, обработанный DMSO, в качестве эталона, 2<sup>-(ΔCt)</sup> для каждого образца рассчитывали следующим образом: 2<sup>-(ΔCt)</sup>=2<sup>-(Ct)образец</sup> / (2<sup>-(Ct)DMSO</sup>). После расчета дифференциальной экспрессии как 2<sup>-(ΔCt)</sup> для каждого образца, ее затем выражали в виде доли в процентах (x100) с получением кривой доза-реакция в % контроля DMSO и значения IC50 рассчитывали с применением четырехпараметрической модели аппроксимации.

#### **Анализ репортерного гена (RGA) клеточного элемента ответа на гипоксию (HRE) in vitro для HIF1α и HIF2α**

Способность соединений ингибировать HIF2α- и HIF1α-зависимую транскрипцию оценивали в клетках 786-O-HRE-Luc и RCC4-HRE-Luc соответственно. Предполагаемое неизбирательное ингибирование активности или экспрессии люциферазы светлячка оценивали в клетках 786-O-UB6-Luc и RCC4-UB6-Luc соответственно. Репортерные линии были сгенерированы следующим образом: 786-O (RRID: CVCL\_1051) и RCC4 (RRID: CVCL\_0498) клеточные линии светлоклеточной карциномы почки получали от ATCC и Celeste Simon (University of Pennsylvania) соответственно. Каждую клеточную линию трансдуцировали лентивирусным вектором, в котором экспрессия PEST-

дестабилизированной версии люциферазы светлячка находится под контролем либо минимального промотора, соединенного с четырьмя копиями последовательности элемента минимального ответа на гипоксию (HRE) (pLenti 4xHRE Luc PEST), либо промотора из гена «домашнего хозяйства» UBC (pLenti UB6 Luc PEST). Вкратце, для конструирования вектора pLenti 4xHRE Luc PEST синтезировали олигонуклеотиды 4xHRE DNA, выравнивали и клонировали в плазмидный вектор pGL4,27 (Promega), предварительно расщепленный рестрикционными ферментами NheI и HindIII. Последовательность двух олигонуклеотидов DNA была следующей: NheI 4xHRE HindIII FWD: ctagcctgcacgtactgcacgtactgcacgtactgcacgtacgctcgcttcgaa; NheI 4xHRE HindIII REV: agctttcgaagcgagcgtacgtgcagtacgtgcagtacgtgcagtacgtgcagg. Фрагмент 4xHRE Luc PEST затем подвергали ПЦР из данной плазмиды с сайтами рестрикционных ферментов NheI и XhoI на двух концах и вставляли в pLenti6/BLOCK iT DEST (Thermo Fisher Scientific), предварительно расщепленный рестрикционными ферментами NheI и XhoI. Для конструирования вектора pLenti UB6 Luc PEST последовательность Luc PEST подвергали ПЦР из pGL4,27 (Promega) с применением рестрикционных ферментов EcoRV и XhoI на двух концах и встраивали в pLenti6/UBC/V5/DEST (Thermo Fisher Scientific), предварительно расщепленный такими же ферментами. Клетки 786-О и RCC4 (300000 на лунку 6-луночного планшета) инфицировали в присутствии 10 мкг/мл полибрана лентивирусом, собранным через два дня после трансфекции клеток HEK293-FT (ThermoFisher Scientific №R70007) (80% конфлюэнтность в чашке 100 см<sup>2</sup>) смесью 1,5 мл OptiMEM (ThermoFisher Scientific №31985062), содержащей 3 мкг необходимых плазмид и 9 мкл смеси ViralPower Packaging (ThermoFisher Scientific № K497500) и 1,5 мл OptiMEM, содержащего 36 мкл липофектамина 2000 (ThermoFisher Scientific №11668019). Успешно инфицированные клетки отбирали с применением бластицидина (Gibco №A11139-03) с конечной концентрацией 5 мкг/мл. Полученные стабильные клеточные линии были названы 786-О pLenti 4xHRE Luc PEST (кратко: 786-О-HRE-Luc), 786-О pLenti UB6 Luc PEST (кратко: 786-О-UB6-Luc), RCC4 pLenti 4xHRE Luc PEST (кратко: RCC4-HRE-Luc) и RCC4 pLenti UB6 Luc PEST (кратко: RCC4-UB6-Luc). Все 4 клеточные линии поддерживали в среде для роста, состоящей из DMEM (GIBCO №11995-065), 2 mM L-глутамина (BioConcept №5-10K50-H), 10% эмбриональной телячей сыворотки (Gibco №A31608-01), 1x пенициллина/стрептомицина (BioConcept №4-01F00-H), 1 mM пирувата натрия (BioConcept №5-60F00-H) и 5 мкг/мл бластицидина (Gibco №A11139-03) при 37°C во влажном инкубаторе 5% CO<sub>2</sub>.

Для анализа репортерных генов, отдельные клеточные линии высевали в количестве 2500 клеток/20 мкл/лунка в 384-луночные планшеты с белыми стенками и прозрачным дном (Greiner № 781098) и инкубировали в течение ночи при 37°C перед добавлением серийных разбавлений соединений, как описано выше. После инкубации в течение 24 часов при 37°C количественно определяли опосредованную соединением модуляцию активности репортерного гена через 5 мин. после добавления 20 мкл BrightGlo (Promega, кат. №E2620) посредством измерения интенсивности люминесценции на многорежимном устройстве для

считывания планшета M1000 (TECAN) с временем интегрирования 100 мс. Для анализа данных фоновое значение для анализа, определенное в лунках, содержащих среду, но без клеток, вычитали из всех точек данных. Дозозависимые эффекты соединения выражали в % контроля, получавшего среду-носитель (сигнал люминесценции, создаваемый клетками, принимающими только DMSO), и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с применением четырехпараметрической модели аппроксимации. Концентрацию DMSO нормализовали до 0,1% во всех лунках.

**Табулированная *in vitro* активность HIF2 $\alpha$**

<b>Пример</b>	<b>IC<sub>50</sub> HIF2<math>\alpha</math> SPA (нМ)</b>	<b>IC<sub>50</sub> HIF2<math>\alpha</math> iScript (нМ)</b>	<b>IC<sub>50</sub> HIF2<math>\alpha</math> HRE RGA (нМ)</b>
1	≤3	65	232
2	12	152	1530
3	12	187	>10000
4	9	155	699
5	9	138	328
6	8	84	250
7	≤3	32	82
8	14	198	271
9	15	173	2210
10	21	77	207
11	≤3	33	89
12	8	59	250
13	5	42	113
14	9	57	146
15	16	128	392
16	≤6	43	372
17	62	199	466
18	6	37	92
19	36	144	446
20	15	155	892
21	36	121	1100
22	8	37	185

23	4	30	92
24	15	151	364
25	19	83	202
26	≤6	34	144
27	12	102	188
28	5	66	169
29	8	93	1310
30	27	129	1350
31	9	37	246
32	13	78	861
33	17	78	547
34	23	197	1430
35	9	83	267
36	6	73	147
37	25	89	308
38	12	84	322
39	≤6	49	251
40	6	50	190
41	11	54	283
42	8	72	96
43	10	59	180
44	13	65	112
45	≤10	85	313
46	13	50	68
47	11	82	694
48	≤10	63	974
49	12	173	979
50	≤10	61	153
51	9	81	509
52	11	87	416
53	14	184	839
54	33	85	317
55	9	115	7650

56	13	164	6660
57	12	62	196
58	8	173	183
59	12	55	73
60	6	27	65
61	17	51	143
62	13	102	484
63	11	197	465
64	10	51	236
65	$\leq 3$	30	114
66	$\leq 8$	47	385
67	15	57	107
68	11	111	670
69	9	44	273
70	20	96	1670
71	20	181	н. о.
72	7	84	н. о.
73	$\leq 6$	135	542
74	$\leq 10$	108	517
75	76	183	н. о.
76	49	175	777
77	$\leq 3$	103	600
78	8	161	4230
79	5	70	н. о.
80	11	106	2040
81	$\leq 10$	57	143
82	$\leq 3$	39	155
83	9	30	27
84	3	69	184
85	4	71	204
86	13	64	179
87	н. о.	159	н. о.
88	$\leq 4$	32	142

89	$\leq 7$	34	220
90	10	162	н. о.
91	5	30	262
92	29	153	626
93	12	178	н. о.
94	33	197	2260
95	23	181	271
96	32	199	518
97	11	57	193
98	17	104	120
99	10	71	286
100	4	63	106
101	15	149	н. о.
102	11	48	66
103	42	109	417
104	$\leq 5$	118	624
105	21	183	248
106	10	81	148
107	7	189	807
108	29	156	692
109	4	42	90
110	н. о.	35	н. о.
111	9	43	100
112	7	41	116
113	4	32	н. о.
114	42	84	356
115	$\leq 3$	30	н. о.
116	6	46	н. о.
117	$\leq 4$	24	281
118	16	161	1030
119	19	97	292

н. о.: не определено

**Модели роста опухоли in vivo HIF2 $\alpha$  786-O и SKRC-01**

*Животные и условия содержания**- Мыши*

Эксперименты проводили на самках голых мышей Crl:NU(NCr)-Foxn1nu-Homozygous (Charles River, Germany). Возраст животных на момент нанесения соединения составлял 6-9 недель. Животных содержали в оптимизированных гигиенических условиях в клетках Makrolon типа III (максимум 5 животных в клетке) со свободным доступом к пище и воде. Им давали возможность адаптироваться не менее 6 дней до начала эксперимента.

*- Крысы*

Эксперименты проводили на самках голых крыс Rowett Hsd: RH-Fox1nu (Harlan, The Netherlands). Возраст животных на момент нанесения соединения составлял 6-9 недель. Животных содержали в оптимизированных гигиенических условиях в клетках Makrolon типа III (максимум 2 животных в клетке) со свободным доступом к пище и воде. Им давали возможность адаптироваться не менее 6 дней до начала эксперимента.

Виды грызунов, используемые для моделей роста опухоли, выбирали на основе фармакокинетических профилей, определенных для каждого соединения.

*Клеточная линия и культура клеток* Клетки SKRC-01 выращивали в 500 мл среды RPMI1640+5 мл L-глутамин+50 мл FCS+5 мл пирувата натрия+5 мл HEPES и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Клетки собирали с трипсином-EDTA, повторно суспендировали в культуральной среде (с добавками) и подсчитывали с помощью системы Casy®. Наконец, клетки центрифугировали и суспендировали в ледяном сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS). Реагенты для клеточных культур приобретали у BioConcept (Allschwil, Switzerland).

*Установление ксенотрансплантатов опухоли in vivo* Опухоли SKRC-01 устанавливали посредством подкожной инъекции  $5 \times 10^6$  клеток в 150 мкл HBSS (Sigma №H8264): Matrigel (50%:50%) в правый бок голых мышей или крыс. Для экспериментов в отношении эффективности начинали обработки, когда средний объем опухоли составлял припл. 300 мм<sup>3</sup> (21 день после введения опухолевых клеток) у мышей и припл. 350 мм<sup>3</sup> (21 день после введения опухолевых клеток) у крыс.

*Состав соединения и обработка животных* Соединение А получали для дозирования в виде гомогенной суспензии в 10% этаноле+30% PEG400+60% воды, содержащей 0,5% МС+0,5% Tween 80. Свежие суспензии получали один раз каждые 7 дней и хранили при 4°C. Соединение А или среду-носитель вводили перорально в объеме 10 мл/кг.

*Оценка противоопухолевой активности* Объемы опухолей измеряли штангенциркулем и определяли согласно формуле: длина x диаметр<sup>2</sup> x  $\pi$ /6. В дополнение к представлению изменений объемов опухоли в течение курса обработок противоопухолевую активность выражают как Т/С% (среднее изменение объема опухоли у обработанных животных / среднее изменение объема опухоли у контрольных животных) x 100. Регрессии (%) рассчитывали согласно формуле ((средний объем опухоли в конце обработки-средний объем опухоли в начале обработки) / средний объем опухоли в начале

обработки)  $\times 100$ . Массу тела и объемы опухоли регистрировали от двух до трех раз в неделю.

*Статистический анализ* Абсолютные значения роста первичной опухоли и массы тела использовались для проведения статистических сравнений между группами (односторонний дисперсионный анализ с последующим тестом Даннета или Тьюки для нормально распределенных данных; дисперсионный анализ по рангам для данных с ненормальным распределением с последующим критерием Даннета для одинакового размера группы или критерий Данна для неравного размера группы). Уровень значимости устанавливали при  $p < 0,05$ . Все статистические расчеты проводились с помощью SigmaStat.

*Оценка PD активности* Для каждого образца опухоли порошок опухоли получали посредством измельчения замороженной ткани с использованием CryoPrep в соответствии с инструкциями производителя (Covaris, Woburn, Массачуссеттс, США). Аликвоту 10 мг порошка опухоли переносили на сухом льду в предварительно охлажденную пробирку Eppendorf и лизировали в 700 мкл буфера RLT, входящего в мини-набор RNeasy (Qiagen, №74104 или №74106).

Лизат сначала гомогенизировали вручную с применением шприца и иглы 20G или 21G перед использованием для экстракции RNA с применением мини-протоколов QiaShredder и RNeasy (Qiagen, набор №79656 и набор №74104 или №74106 соответственно). Концентрацию РНК измеряли с использованием спектрометра NanoDrop (BioTek, ND2000). Один микрограмм RNA подвергали обратной транскрипции с помощью набора для обратной транскрипции cDNA большой емкости (Life Technologies, набор №4368813) и 14 нг полученной cDNA применяли в одноплексном анализе TaqMan с использованием Fast Advanced Mastermix в конечном объеме 10 мкл на реакцию. Все реакции проводили в трех повторностях в 384-луночном реакционном планшете MicroAmp Optical (Life Technologies, №4309849), герметизированном с помощью соответствующей оптической пленки (Life Technologies, №4311971) на циклере ABI 7900HT с использованием параметров циклирования по умолчанию и ROX в качестве пассивного эталона.

Праймеры для гена, представляющего интерес, CCND1 человека (интегрированные ДНК-технологии, № Hs.PT.56a.3857509, зонд 5' -/56-FAM/TGCCAGGAG/ZEN/CAGATCGAAGCC/3IABkFQ/-3', праймер 1: 5'-CCAGAGTGATCAAGTGTGACC-3'; праймер 2: 5'-CGCAGGCTTGACTCCAG-3') и для гена-нормализатора, бета-актина человека (ABI, набор №4326315E) тестировали их линейный диапазон и эквивалентную эффективность ПЦР и, следовательно, валидировали для использования способа расчета  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ .

Данные собирали с ручной коррекцией порогового цикла Ct, и их анализировали с применением способа  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ .

	Пороговые значения Ct	
	CCND1	$\beta$ -актин
фигура 9a	0,3188	0,0268

фигура 10а	0,0811	0,0312
фигура 11а	0,1453	0,0482

Среднее значение и стандартное отклонение рассчитывали для каждой из групп трех повторностей.

$\Delta Ct$  (дельта Ct) для каждого образца рассчитывали как разницу между Ct гена, представляющего интерес, (CCND1) и эталонного гена (бета-актина). Стандартное отклонение данной разницы равно квадратному корню из суммы квадрата стандартного отклонения отдельного среднего Ct.

$\Delta\Delta Ct$  (дельта-дельта Ct) представляет собой разницу между  $\Delta Ct$  образца, представляющего интерес, (напр: обработанного образца) и  $\Delta Ct$  эталонных образцов (группы, обработанной средой-носителем). Как и ранее, стандартное отклонение данной разницы равно квадратному корню из суммы квадрата стандартного отклонения отдельного  $\Delta Ct$ . Дифференциальную экспрессию рассчитывали как  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$  для каждого образца.

Ошибка  $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ , которую рассчитывали как диапазон в зависимости от стандартного отклонения величины  $\Delta\Delta Ct$  ( $2^x$ ), является строго положительной растущей функцией, но нелинейной).

Затем результаты нормализовали, устанавливая среднее значение среды-носителя равное 1,0 для каждого гена, представляющего интерес.

#### Пример 121

Противоопухолевую активность примера 31 демонстрировали в мышинной модели 786-О (фигуры 9а и 9b). Самок голых мышей, несущих подкожные ксенотрансплантаты 786-О, обрабатывали примером 31 в дозе 30 мг/кг р.о. qd или контролем со средой-носителем. Лечение начинали через 34 дней после инокуляции опухоли и продолжали 21 дней. Значения представлены как среднее значение  $\pm$  SEM при размере выборки  $n=6$  мышей в группе. Исходный объем опухоли в день 0 составлял примерно 260 мм<sup>3</sup>.

#### Материалы и способы

##### *Животные и условия содержания*

- Мыши

Эксперименты проводили на самках голых мышей CrI:NU(NCr)-Foxn1nu-Homozygous (Charles River, Germany). Возраст животных на момент нанесения соединения составлял 6-9 недель. Животных содержали в оптимизированных гигиенических условиях в клетках Makrolon типа III (максимум 5 животных в клетке) со свободным доступом к пище и воде. Им давали возможность адаптироваться не менее 6 дней до начала эксперимента.

*Клеточная линия и культура клеток* Клетки SKRC-01 и 786-О выращивали в 500 мл среды RPMI1640+5 мл L-глутамин+50 мл FCS+5 мл пирувата натрия+5 мл HEPES и инкубировали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Клетки собирали с трипсином-EDTA, повторно суспендировали в культуральной среде (с добавками) и подсчитывали с помощью системы Casy®. Наконец, клетки центрифугировали и суспендировали в ледяном сбалансированном солевом растворе Хэнкса (HBSS). Реагенты для клеточных культур приобретали у BioConcept (Allschwil, Switzerland).

*Установление ксенотрансплантатов опухоли in vivo* Опухоли SKRC-01 и 786-О устанавливали посредством подкожной инъекции  $5 \times 10^6$  клеток в 150 мкл HBSS (Sigma №Н8264): Matrigel (50%:50%) в правый бок голых мышей или крыс. Для экспериментов в отношении эффективности начинали обработки, когда средний объем опухоли составлял прибл.  $300 \text{ мм}^3$  (с 34 по 45 день после введения опухолевых клеток).

*Установление ксенотрансплантатов раковых опухолей ccRCC, полученных от пациентов, in vivo* Образцы опухолей пациентов после хирургической резекции непосредственно имплантировали подкожно голым мышам без каких-либо манипуляций *in vitro*. Модель считается установленной после не менее трех последовательных пассажей у мышей. Ксенотрансплантаты опухолей (НКIX1169, НКIX1569, НКIX2207, НКIX2347, НКIX2597, НКIX2967, НКIX3629, НКIX3717, НКIX5510, НКIX5739, 28797-НХ, 28799-НХ, 28800-НХ, 28805-НХ, 28806-НХ, 28807-НХ, 28809-НХ, 28814-НХ, 28817-НХ, 28836-НХ, 28837-НХ и 29158-НХ) выращивали подкожно у голых мышей посредством *s.c.* имплантации в правый бок фрагмента опухоли, встроенной в матригель, от мышцы-донора. Для экспериментов в отношении эффективности обработки всегда начинали, когда средний объем опухоли в каждой группе достигал  $200\text{-}400 \text{ мм}^3$  (примерно от 20 до 85 дней после инокуляции клеток).

*Состав соединения и обработка животных* (S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-a]пиридин-2,5'-изохинолин] (соединение А) получали для дозирования в виде гомогенной суспензии в 10% этаноле+30% PEG400+60% воды, содержащей 0,5% МС+0,5% Tween 80. Эверолимус (RAD001 (соединение С)) получали в виде раствора в воде. Свежие суспензии или раствор получали один раз каждые 7 дней и хранили при  $4^\circ\text{C}$ . (S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-a]пиридин-2,5'-изохинолин] (соединение А) и эверолимус (RAD001 (соединение С)) или среду-носитель вводили перорально в объеме 10 мл/кг. Результаты экспериментов в НКIX2207 и НКIX2967 проиллюстрированы на фигурах 12-14.

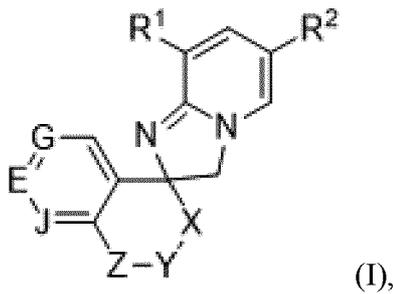
*Оценка противоопухолевой активности* Объемы опухолей измеряли штангенциркулем и определяли согласно формуле:  $\text{длина} \times \text{диаметр}^2 \times \pi / 6$ . В дополнение к представлению изменений объемов опухоли в течение курса обработок противоопухолевую активность выражают как Т/С% (среднее изменение объема опухоли у обработанных животных / среднее изменение объема опухоли у контрольных животных)  $\times 100$ . Регрессии (%) рассчитывали согласно формуле ((средний объем опухоли в конце обработки-средний объем опухоли в начале обработки) / средний объем опухоли в начале обработки)  $\times 100$ . Массу тела и объемы опухоли регистрировали от двух до трех раз в неделю.

*Статистический анализ* Для статистических сравнений между группами использовали абсолютные значения роста первичной опухоли (односторонний дисперсионный анализ с последующим тестом Даннета или Тьюки для нормально распределенных данных; дисперсионный анализ по рангам для данных с ненормальным

распределением с последующим критерием Даннета для одинакового размера группы или критерий Данна для неравного размера группы). Уровень значимости устанавливали при  $p < 0,05$ . Все статистические расчеты проводились с применением GraphPad Prism8.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

$R^1$  представляет собой F, Cl, Br,  $OCH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$  или  $OCF_3$ ;

$R^2$  представляет собой F, Cl,  $CF_3$  или CN;

X представляет собой  $(CH_2)_{1-2}$ , CHF, CHD,  $CD_2$  или  $CF_2$ ;

Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$ , CHF, CHD,  $CD_2$ , O, S,  $OCH_2$  или  $CF_2$ ;

Z представляет собой  $CH_2$ ,  $CD_2$ , CHF, CDF,  $CF_2$ ,  $CH(OH)$ , CO,  $CH(CH_3)$ , O или S,

где если Y представляет собой O,  $OCH_2$  или S, то Z представляет собой  $CH_2$ ;

где если Z представляет собой O, S или  $NCH_3$ , то Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$  или  $CF_2$ ;

где если Z представляет собой  $CH(OH)$ , то Y представляет собой CHF или  $CF_2$ ;

J представляет собой  $CR^J$ ;

где  $R^J$  представляет собой H, F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CD_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CDF_2$ ,  $OCH_3$  или CN;

E представляет собой  $CR^E$  или N;

где  $R^E$  представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHD_2$ ,  $CH_2D$ ,  $CHF_2$ ,  $CDF_2$ ,  $C(CH_3)F_2$ ,  $C(CD_3)F_2$ ,  $CF_3$ , циклопропил,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2OH$ ,  $OCF_3$ ,  $SCH_3$  или  $SCHF_2$ ; и

G представляет собой CH или N;

в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

2. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой F, Cl или  $OCHF_2$ ;

$R^2$  представляет собой  $CF_3$  или CN;

X представляет собой  $CH_2$  или CHF;

Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$  или CHF;

Z представляет собой CHF, CDF,  $CF_2$ , O или S;

J представляет собой  $CR^J$ ;

где  $R^J$  представляет собой H, F, Cl,  $CH_3$  или  $CD_3$ ;

E представляет собой  $CR^E$  или N;

где  $R^E$  представляет собой H, F, Br или  $CF_3$ ; и

G представляет собой CH.

3. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^1$  представляет собой  $OCHF_2$ ;

$R^2$  представляет собой  $CF_3$ ;

X представляет собой  $CH_2$  или  $CHF$ ;

Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$ ;

Z представляет собой  $CF_2$  или O;

J представляет собой  $CR^J$ ;

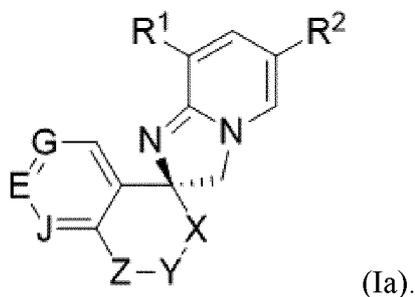
где  $R^J$  представляет собой H, F, Cl,  $CH_3$  или  $CD_3$ ;

E представляет собой  $CR^E$  или N;

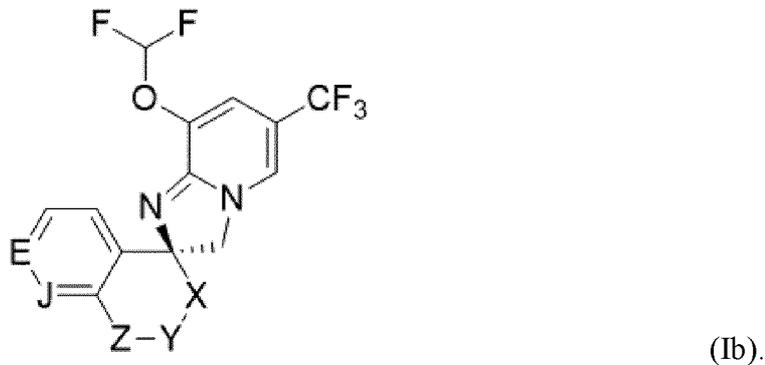
где  $R^E$  представляет собой H, F, Br или  $CF_3$ ; и

G представляет собой CH.

4. Соединение формулы (I) или форма фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-3, где стереохимия определена, как показано в формуле (Ia),



5. Соединение формулы (I) или форма фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-4, где стереохимия определена, как показано в формуле (Ib),



6. Соединение по п. 5,

где

X представляет собой  $CH_2$  или  $CHF$ ;

Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$ ;

Z представляет собой O, S или  $CF_2$ ;

E представляет собой  $CR^E$  или N;

где  $R^E$  представляет собой H, F, Br или  $CF_3$ ; и

J представляет собой  $CR^J$ ;

где  $R^J$  представляет собой H, F, Cl,  $CH_3$  или  $CD_3$ .

7. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которые выбраны из группы, состоящей из:

(*S*)-5'-бром-8-(дифторметокси)-4'-фтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-8-(дифторметокси)-4',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-3,6'-бис-(трифторметил)-5,6-дигидро-3'*H*-спиро[циклопента[*c*]пиридин-7,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-5'-бром-8-(дифторметокси)-4'-фтор-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-6-карбонитрила;

(*S*)-5'-бром-4'-фтор-8-(фторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-8-(дифторметокси)-5',6'-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она;

(1'*S*,3'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она;

(1'*S*,3'*R*,4'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ола;

(*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;

(*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила;

(*S*)-6'-бром-8-хлор-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она;

(1'*S*,4'*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ола;

(1'*S*,4'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',3',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-ола;

(1'*S*,3'*R*)-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'*H*)-она;

- (1'S,3'R)-8-(дифторметокси)-3',5'-дифтор-6-(трифторметил)-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталин]-4'(3'H)-она;
- (S)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила;
- (S)-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталина];
- (2S,4'S)-6'-бром-8-(дифторметокси)-4',5'-дифтор-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;
- (1'S,4'S)-8-(дифторметокси)-4',5'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила;
- (S)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;
- d*<sub>2</sub>-(S)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;
- (S)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталина];
- (S)-5',6',8-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталина];
- (S)-1'-хлор-8',8'-дифтор-8-метокси-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,5'-изохинолина];
- (S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,5'-изохинолина];
- (S)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метил-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,5'-изохинолина];
- (S)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-(метил-d3)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,5'-изохинолина];
- (S)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метокси-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,5'-изохинолина];
- (S)-8-(дифторметокси)-6'-фтор-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;
- (S)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3H,6'H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,5'-изохинолина];
- (S)-3'-хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-6',7'-дигидро-3H,5'H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,8'-изохинолина];
- (S)-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'H,3H-спиро[имидазо[1,2-а]пиридин-2,1'-нафталин]-6'-карбонитрила;
- (S)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-а]пиридина];
- (S)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6',7-бис-(трифторметил)-3'H-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-а]пиридина];

(*S*)-7-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина]; (*S*)-7-бром-8-фтор-8'-(фторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-7-хлор-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-7,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-метил-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина]; (*S*)-8-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина]; (*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-6'-карбонитрила;

(*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина]; (*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-йод-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-6'-карбонитрила; (*S*)-7-бром-6'-хлор-8'-(дифторметокси)-8-фтор-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина]; (*S*)-8'-хлор-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-7,8'-бис-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-8-(дифторметил)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-пирано[2,3-*c*]пиридина];

(2'*S*,3*R*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(2'*S*,3*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(2'*S*,3*R*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-3-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(2'*S*,3*R*)-8'-(дифторметокси)-3-фтор-7-йод-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(2'*S*,3*R*)-8'-(дифторметокси)-3-фтор-6',7-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(2'*S*,3*R*)-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изохромана];

(*S*)-7'-хлор-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3'*H*-

спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохромана];

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6,7'-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохроман]-6-карбонитрила; (*S*)-8'-(дифторметокси)-9-фтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*,3'*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-1'-(дифторметил)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

(*S*)-5'-бром-4',8-дихлор-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-5'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-8-(дифторметокси)-5'-йод-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-инден]-6-карбонитрила;

(*S*)-8-(дифторметокси)-4'-фтор-5',6'-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена];

(*S*)-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-индена]; (*S*)-5',8-дифтор-6'-метокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-8-фтор-6,6'-бис-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

*rac*-5',6',8-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-8-хлор-5'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-6'-бром-5'-фтор-8-метокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

*rac*-5'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-5'-хлор-8-(дифторметокси)-6'-фтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(2*S*,3'*R*,4'*R*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-3',4',5'-трифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-5'-фтор-6'-метокси-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-5',6'-дифтор-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-

спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-6,6'-бис-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

*rac*-8-(дифторметокси)-5',6'-бис-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-5'-хлор-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-6'-бром-6-хлор-8-(дифторметокси)-5'-фтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталина];

(*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3'*H*,4'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-4'-она;

(*S*)-8-(дифторметокси)-5',6'-дифтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;

(*S*)-6'-бром-8-(дифторметокси)-4',4',5'-трифтор-3',4'-дигидро-2'*H*,3'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,1'-нафталин]-6-карбонитрила;

*rac*-8-(дифторметокси)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3'*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

(*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-7',8'-дигидро-3'*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолин]-6-карбонитрила;

(*S*)-8-хлор-8'-(фторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина]; (*S*)-8-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридин]-7-карбонитрила;

(3*R*,4*S*)-7-хлор-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(3*R*,4*S*)-8'-(дифторметокси)-3,7,8-трифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-(метилтио)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-7-бром-8-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

*rac*-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-7,8-дибром-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-метокси-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-6',8-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-8-фтор-7-(трифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-7-((дифторметил)тио)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8-бром-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина]; *rac*-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6,7'-бис-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изохромана];

(2*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила-2',2',3'-*d*3;

(*S*)-7'-бром-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-7'-карбонитрила;

(*S*)-8-(дифторметокси)-7',8'-дифтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(*S*)-8-(дифторметокси)-7',8'-дифтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохромана];

(*S*)-8'-фтор-8-(фторметокси)-6,7'-бис-(трифторметил)-2',3'-дигидро-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиопирано[3,2-*c*]пиридина];

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохромана];

(*S*)-8-(дифторметокси)-7'-фтор-6-(трифторметил)-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-изотиохромана];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-8,9-дифтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*,3'*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

*rac*-9-хлор-8'-(дифторметокси)-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*,3'*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина] и

(*S*)-8-хлор-8'-(дифторметокси)-9-фтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-1*H*,3'*H*-спиро[бензо[*c*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина].

8. Соединение формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, которые выбраны из группы, состоящей из:

(*S*)-8-(дифторметокси)-8'-фтор-3*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,4'-тиохроман]-6-карбонитрила;

(*S*)-8'-(дифторметокси)-9-фтор-6'-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*,3'*H*-спиро[бензо[*b*]оксепин-5,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-6',7'-бис-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-7-бром-8'-(дифторметокси)-8-фтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(2'*S*,3*R*)-8'-(дифторметокси)-3,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-8'-(дифторметокси)-7,8-дифтор-6'-(трифторметил)-3'*H*-спиро[хроман-4,2'-

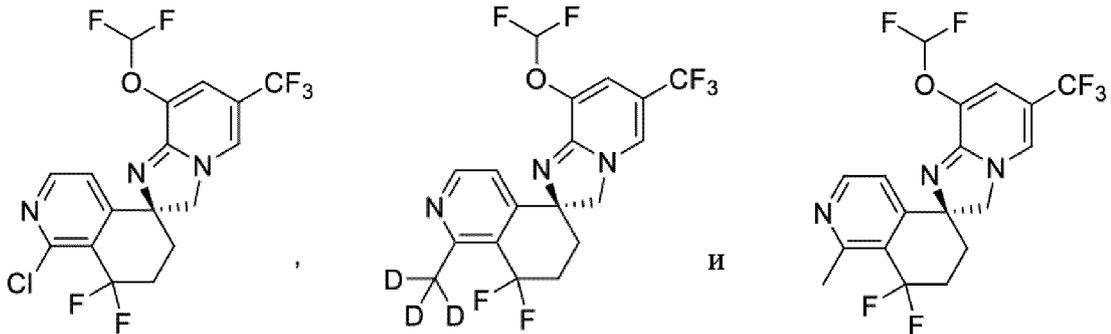
имидазо[1,2-*a*]пиридина];

(*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина];

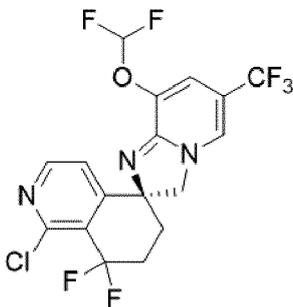
(*S*)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-(метил-*d*<sub>3</sub>)-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] и

(*S*)-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-1'-метил-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина].

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которые выбраны из группы, состоящей из:



10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, представляющие собой:



11. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

12. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько терапевтически активных средств.

13. Комбинация по п. 12, где указанное терапевтическое средство выбрано из ингибитора mTOR, выбранного из темсиролимуса; ридафоролимуса; эверолимуса (RAD001); рапамицина; симапимода; (5-{2,4-бис-[(3*S*)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанола (AZD8055); 2-амино-8-[*транс*-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метил-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она; *N*<sup>2</sup>-[1,4-диоксо-4-[[4-(4-оксо-8-фенил-4*H*-1-бензопиран-2-ил)морфолин-4-ил]метокси]бутил]-*L*-аргинилглицил-*L*- $\alpha$ -аспартил-серина-; *N*-[4-[[[3-[(3,5-диметоксифенил)амино]-2-хиноксалинил]амино]сульфонил]фенил]-3-метокси-4-метил-

бензамида или (1r,4r)-4-(4-амино-5-(7-метокси-1H-индол-2-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-7-ил)циклогексанкарбоновой кислоты.

14. Комбинация по п. 13, где указанный ингибитор mTOR представляет собой эверолимус.

15. Способ модулирования активности HIF2 $\alpha$  у субъекта, где способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ лечения нарушения или заболевания, которое представляет собой рак, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ лечения по п. 16, где рак выбран из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака, герминогенной опухоли, мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рака поджелудочной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномы, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

19. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения или заболевания, представляющего собой рак.

20. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения или заболевания, выбранных из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака, герминогенной опухоли, мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рака поджелудочной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномы.

21. Применение соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата.

22. Применение соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

23. Применение соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения нарушения или заболевания, выбранных из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака, герминогенной опухоли, мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рака поджелудочной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, рака

предстательной железы и почечно-клеточной карциномы.

24. Кристаллическая форма fumarата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина], которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $24,9 \pm 0,2$ )°, ( $6,2 \pm 0,2$ )° и ( $20,9 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

25. Кристаллическая форма fumarата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина], которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $24,9 \pm 0,2$ )°, ( $6,2 \pm 0,2$ )°, ( $20,9 \pm 0,2$ )°, ( $10,9 \pm 0,2$ )° и ( $18,5 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

26. Кристаллическая форма fumarата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина], которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $24,9 \pm 0,2$ )°, ( $6,2 \pm 0,2$ )°, ( $20,9 \pm 0,2$ )°, ( $10,9 \pm 0,2$ )°, ( $18,5 \pm 0,2$ )°, ( $22,8 \pm 0,2$ )°, ( $12,9 \pm 0,2$ )° и ( $16,1 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

27. Кристаллическая форма по любому из пп. 24-26, характеризующаяся наличием кривой термогравиметрического анализа, демонстрирующей потерю массы, составляющую не более 0,4 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 10 до 250°C при скорости, составляющей 10°К/мин.

28. Кристаллическая форма fumarата (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в свободной форме, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $9,7 \pm 0,2$ )°, ( $18,4 \pm 0,2$ )° и ( $19,4 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

29. Кристаллическая форма (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в свободной форме, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $9,7 \pm 0,2$ )°, ( $18,4 \pm 0,2$ )°, ( $19,4 \pm 0,2$ )°, ( $13,4 \pm 0,2$ )° и ( $20,7 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

30. Кристаллическая форма (*S*)-1'-хлор-8-(дифторметокси)-8',8'-дифтор-6-(трифторметил)-7',8'-дигидро-3*H*,6'*H*-спиро[имидазо[1,2-*a*]пиридин-2,5'-изохинолина] в свободной форме, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей отражения при значениях угла 2-тета ( $9,7 \pm 0,2$ )°, ( $18,4 \pm 0,2$ )°, ( $19,4 \pm 0,2$ )°, ( $13,4 \pm 0,2$ )° и ( $20,7 \pm 0,2$ )° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

(13,4 ± 0,2)°, (20,7 ± 0,2)°, (24,2 ± 0,2)°, (22,1 ± 0,2)° и (10,3 ± 0,2)° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа-1,2 с длиной волны 0,15406 нм.

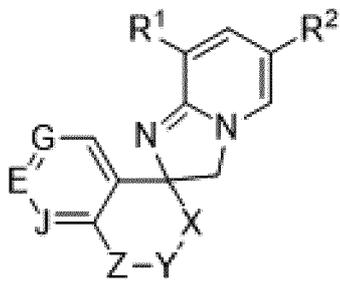
31. Кристаллическая форма по любому из пп. 28-30, характеризующаяся наличием кривой термогравиметрического анализа, демонстрирующей потерю массы, составляющую не более 0,2 вес. % в пересчете на вес кристаллической формы, при нагревании от 10 до 250°C при скорости, составляющей 20°K/мин.

32. Соединение по любому из пп. 24-31 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения или заболевания, представляющего собой рак.

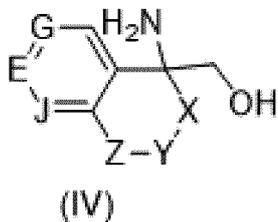
34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нарушения или заболевания, выбранных из аденокарциномы, рака молочной железы, светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (ccRCC), колоректального рака, герминогенной опухоли, мультиформной глиобластомы (GBM), глиомы, рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака почки, рака легкого, злокачественной глиомы, рака глаза, рака поджелудочной железы, параганглиомы, феохромоцитомы, рака предстательной железы и почечно-клеточной карциномы.

35. Способ получения соединения формулы (I),



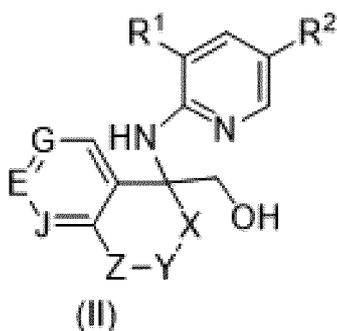
или его фармацевтически приемлемой соли,

предусматривающий стадию осуществления реакции соединения формулы (IV),



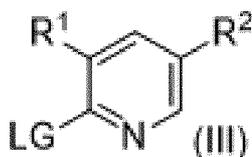
или его соли, сольвата, стереоизомера, комплекса, сокристалла, сложного эфира или оксазолинового производного,

и соединения формулы (II),



или его соли, сольвата, стереоизомера, комплекса, сокристалла, сложного эфира или оксазолинового производного,

с соединением формулы (III),



или его соли, сольвата, стереоизомера, комплекса, сокристалла, сложного эфира или оксазолинового производного,

где

$R^1$  представляет собой F, Cl, Br,  $OCH_3$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$  или  $OCF_3$ ;

$R^2$  представляет собой F, Cl,  $CF_3$  или CN;

X представляет собой  $(CH_2)_{1-2}$ , CHF, CHD,  $CD_2$  или  $CF_2$ ;

Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$ , CHF, CHD,  $CD_2$ , O, S,  $OCH_2$  или  $CF_2$ ;

Z представляет собой  $CH_2$ ,  $CD_2$ , CHF, CDF,  $CF_2$ ,  $CH(OH)$ , CO,  $CH(CH_3)$ , O или S,

где если Y представляет собой O,  $OCH_2$  или S, то Z представляет собой  $CH_2$ ;

где если Z представляет собой O, S или  $NCH_3$ , то Y представляет собой  $(CH_2)_{0-2}$  или

$CF_2$ ;

где если Z представляет собой  $CH(OH)$ , то Y представляет собой CHF или  $CF_2$ ;

J представляет собой  $CR^J$ ;

где  $R^J$  представляет собой H, F, Cl, Br,  $CH_3$ ,  $CD_3$ ,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CDF_2$ ,  $OCH_3$  или CN;

E представляет собой  $CR^E$  или N;

где  $R^E$  представляет собой H, F, Cl, Br, I, CN,  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CD_3$ ,  $CHD_2$ ,  $CH_2D$ ,  $CHF_2$ ,  $CDF_2$ ,  $C(CH_3)F_2$ ,  $C(CD_3)F_2$ ,  $CF_3$ , циклопропил,  $OCH_3$ ,  $OCH_2CH_2OH$ ,  $OCF_3$ ,  $SCH_3$ ,  $SCHF_2$ ;

G представляет собой CH или N; и

LG представляет собой уходящую группу, выбранную из F, Cl или Br;

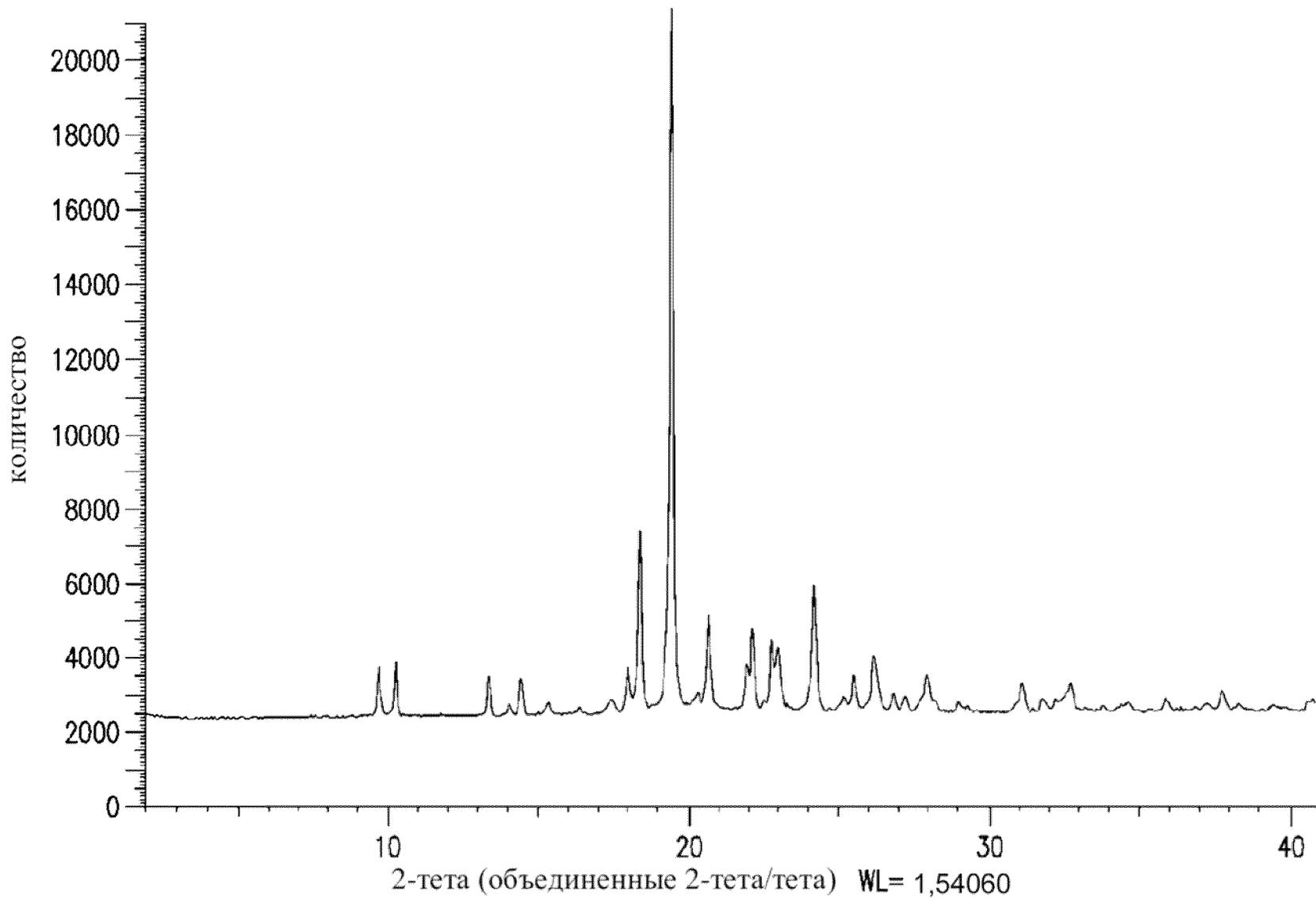
необязательно в присутствии основания, выбранного из  $K_2CO_3$  или  $Et_3N$ ,

с получением соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

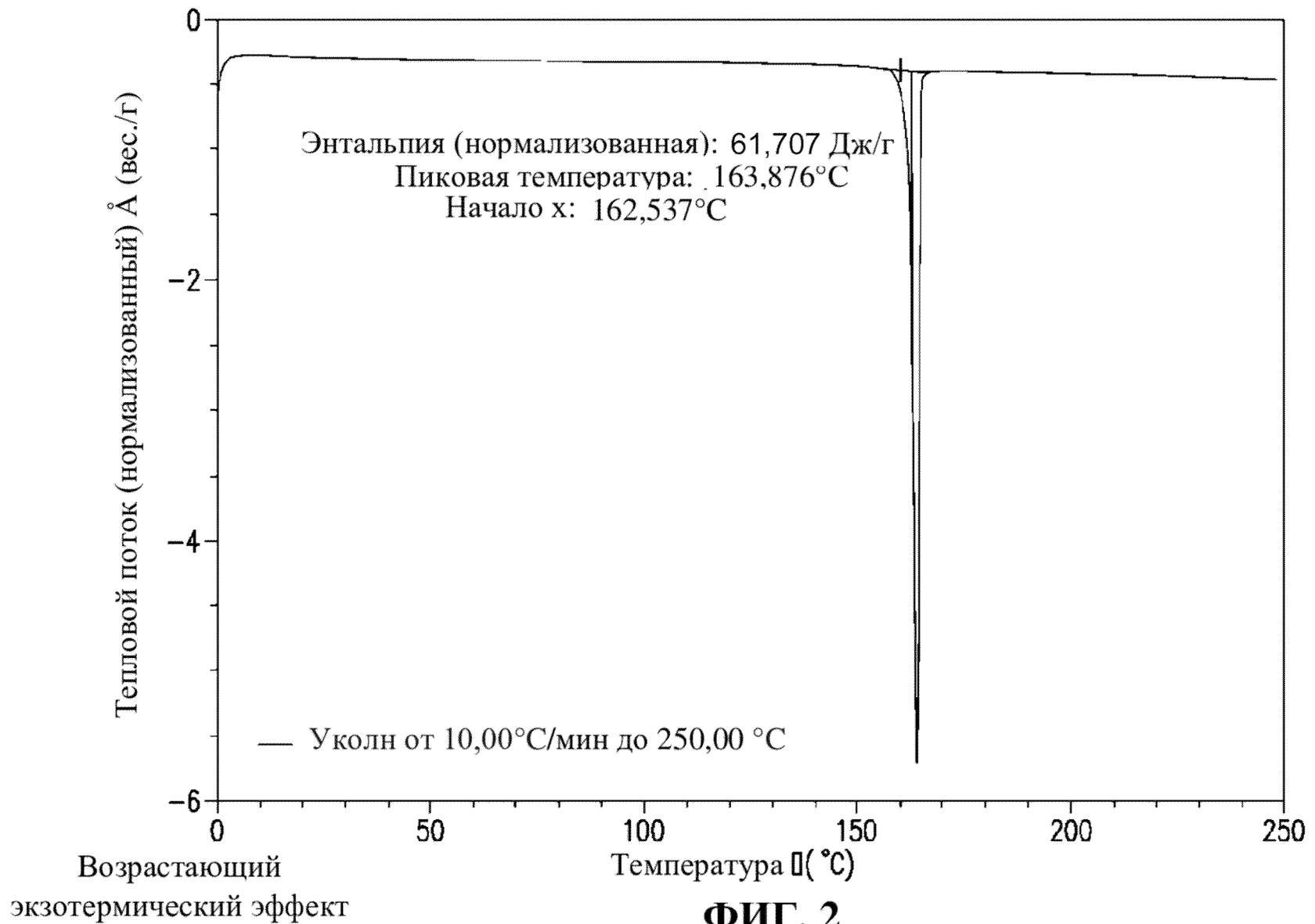
36. Способ по п. 35, где соединение формулы (II) подвергают циклизации с помощью реагентов, выбранных из  $SOCl_2$  в толуоле, толуолсульфонилхлорида или метансульфонилхлорида, в присутствии основания, выбранного из пиридина или  $Et_3N$ , с

получением соединения формулы (I).

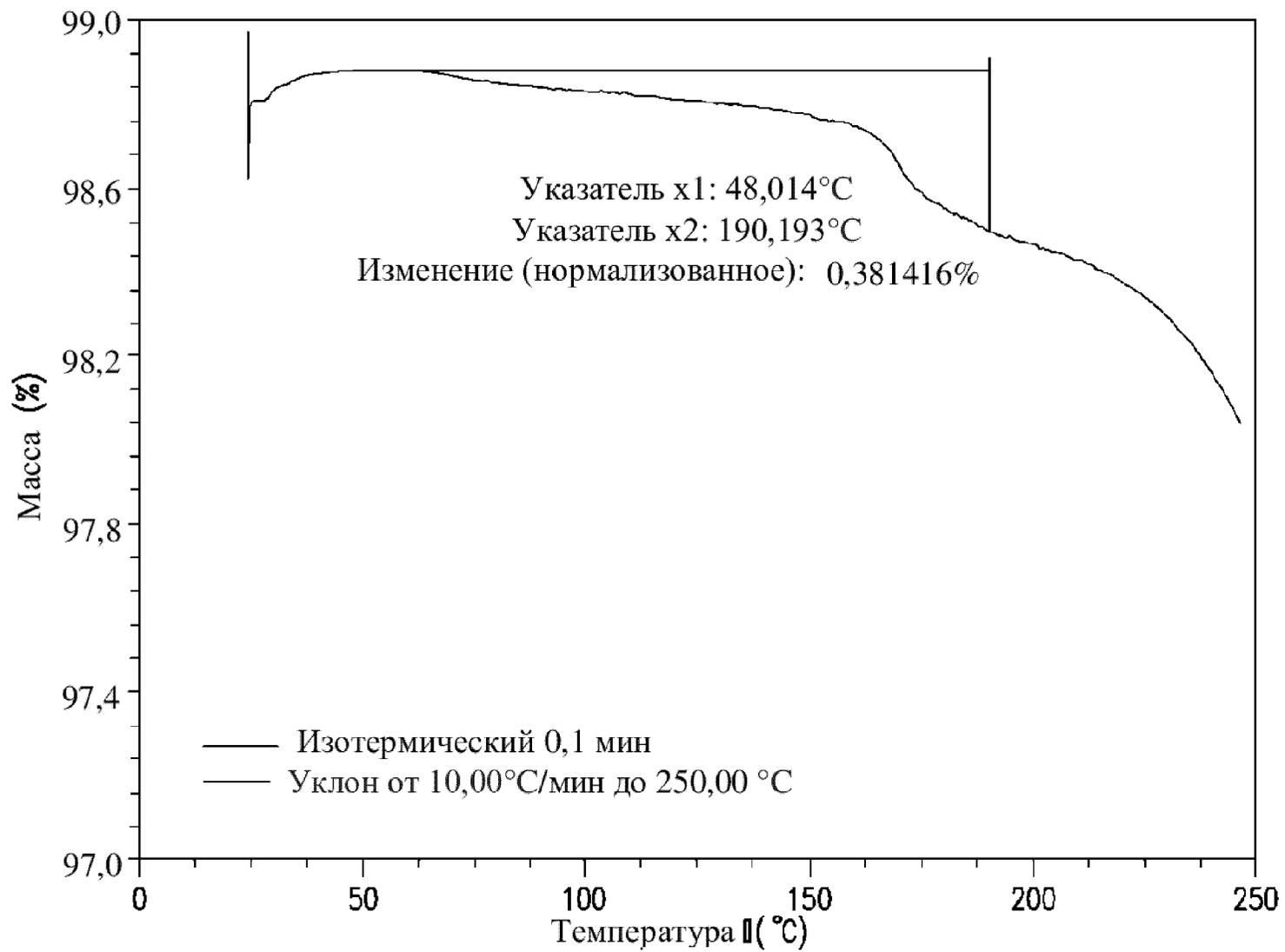
По доверенности



ФИГ. 1

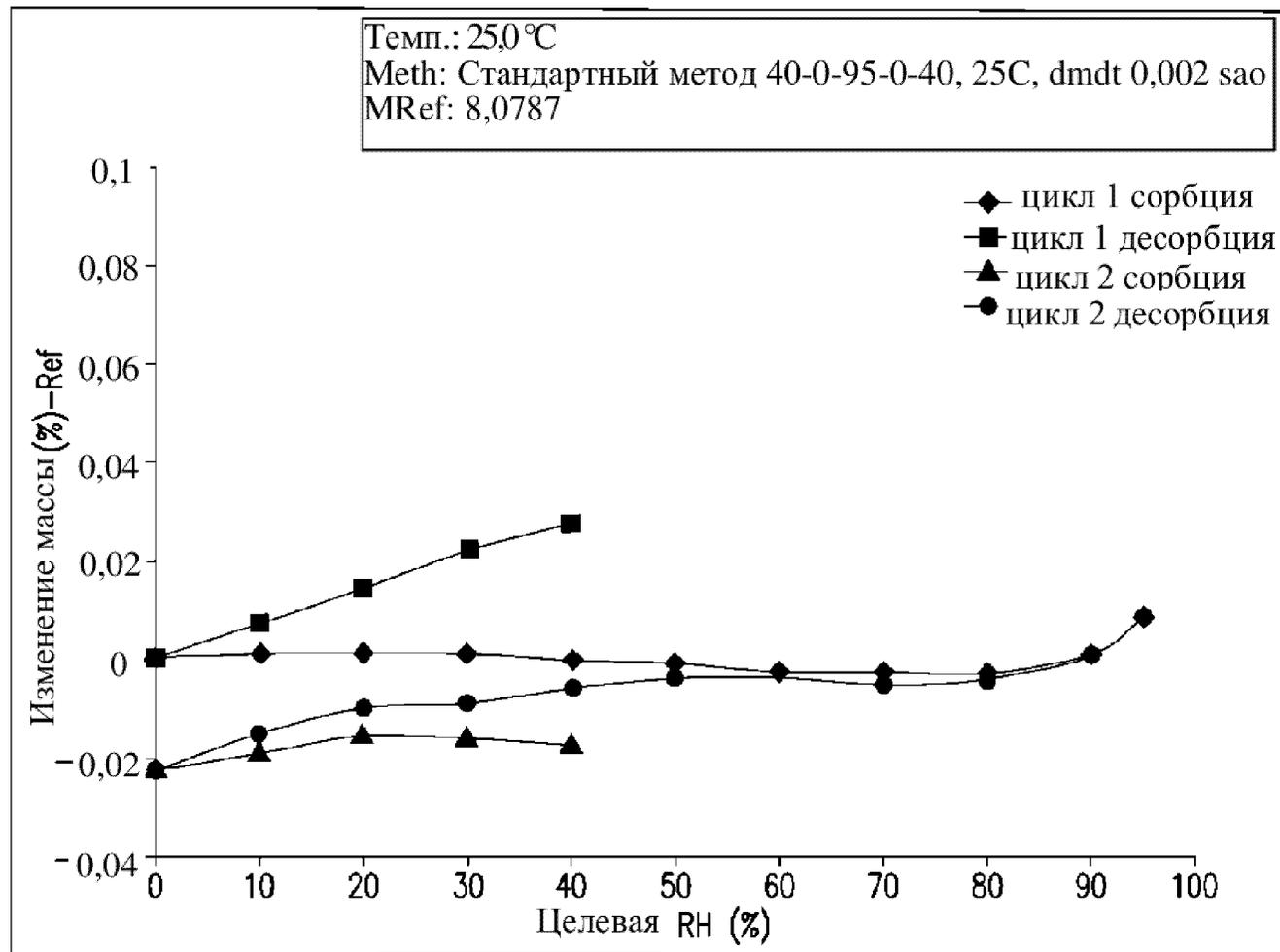


**ФИГ. 2**

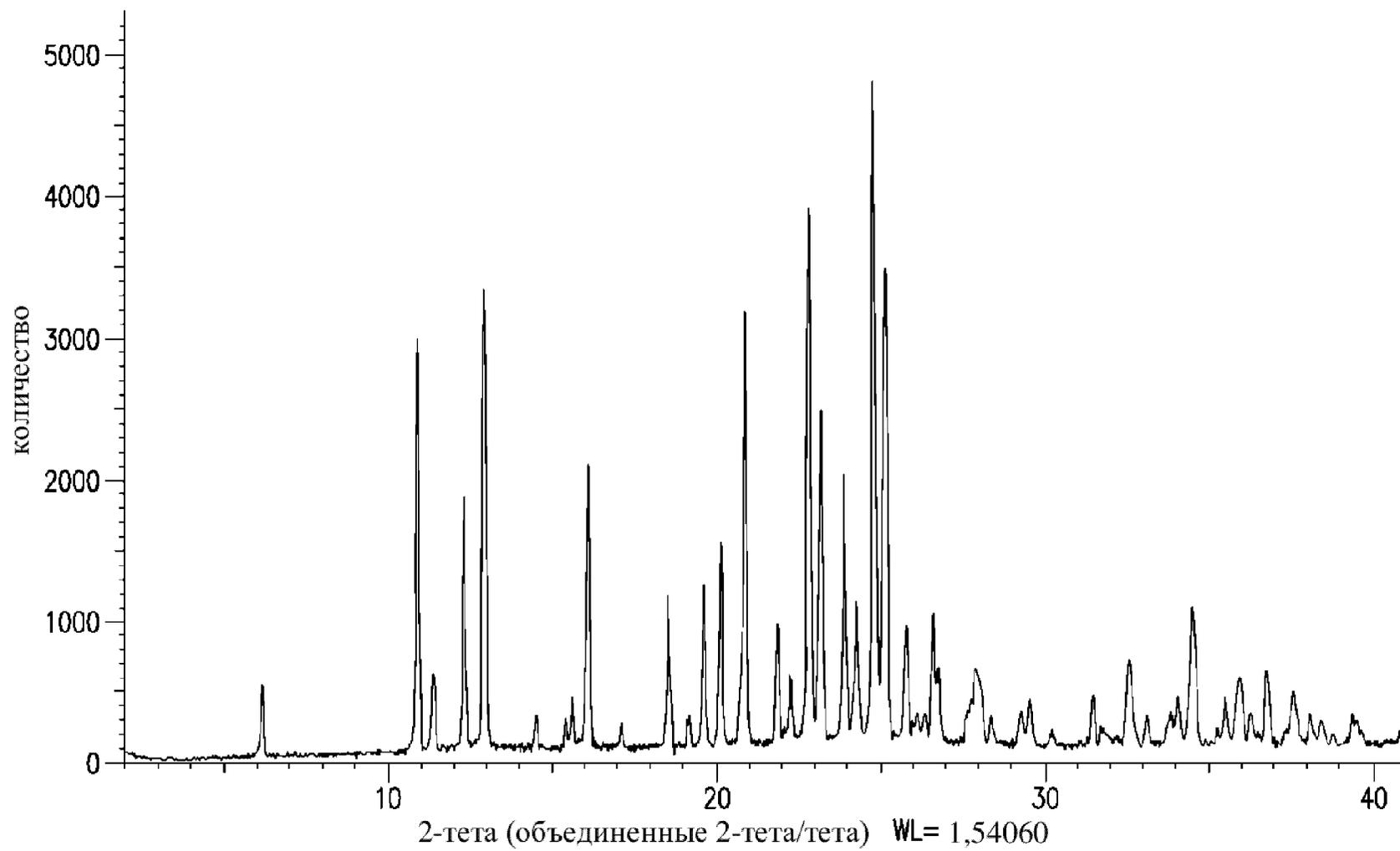


**ФИГ. 3**

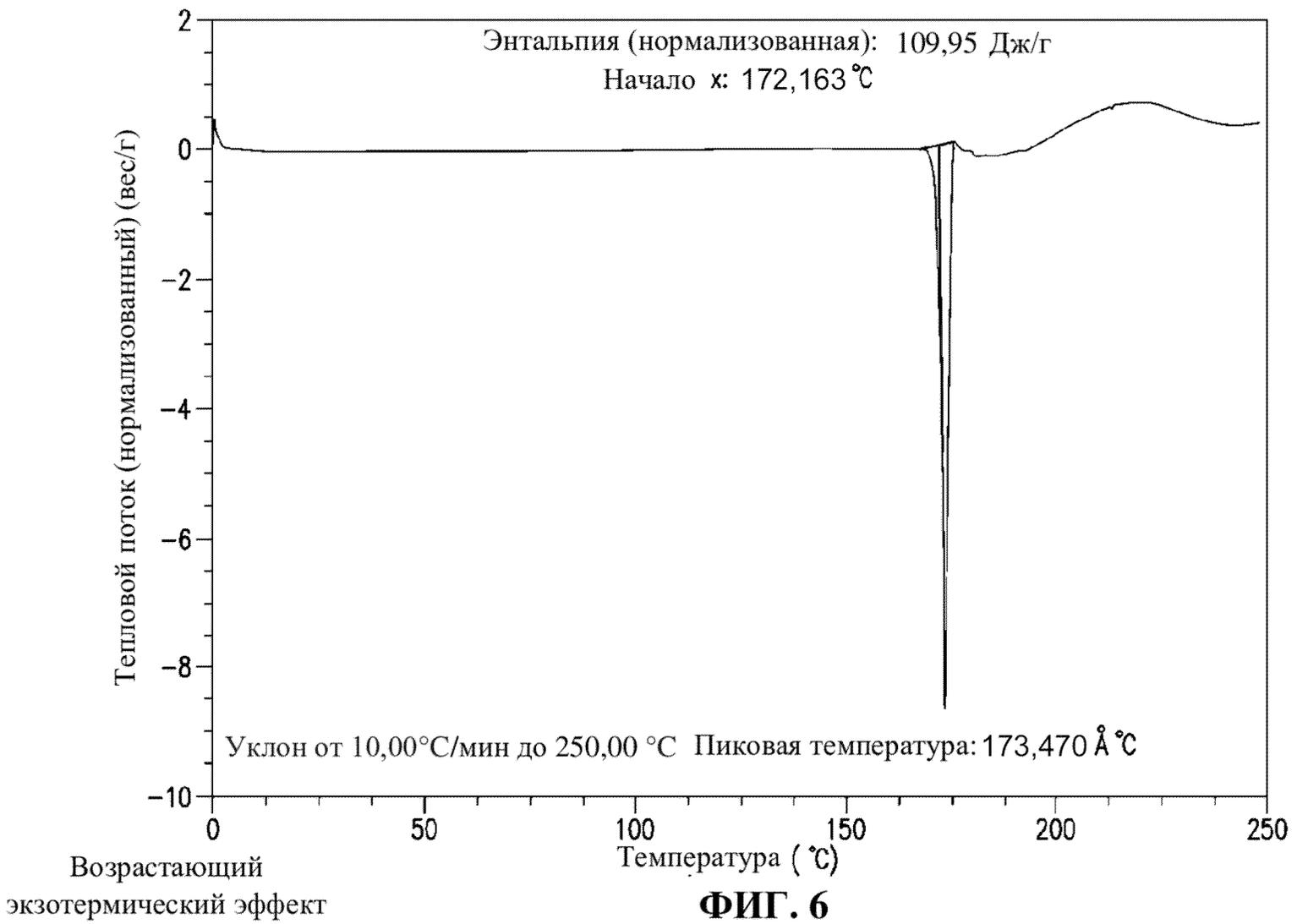
График изотермы DVS

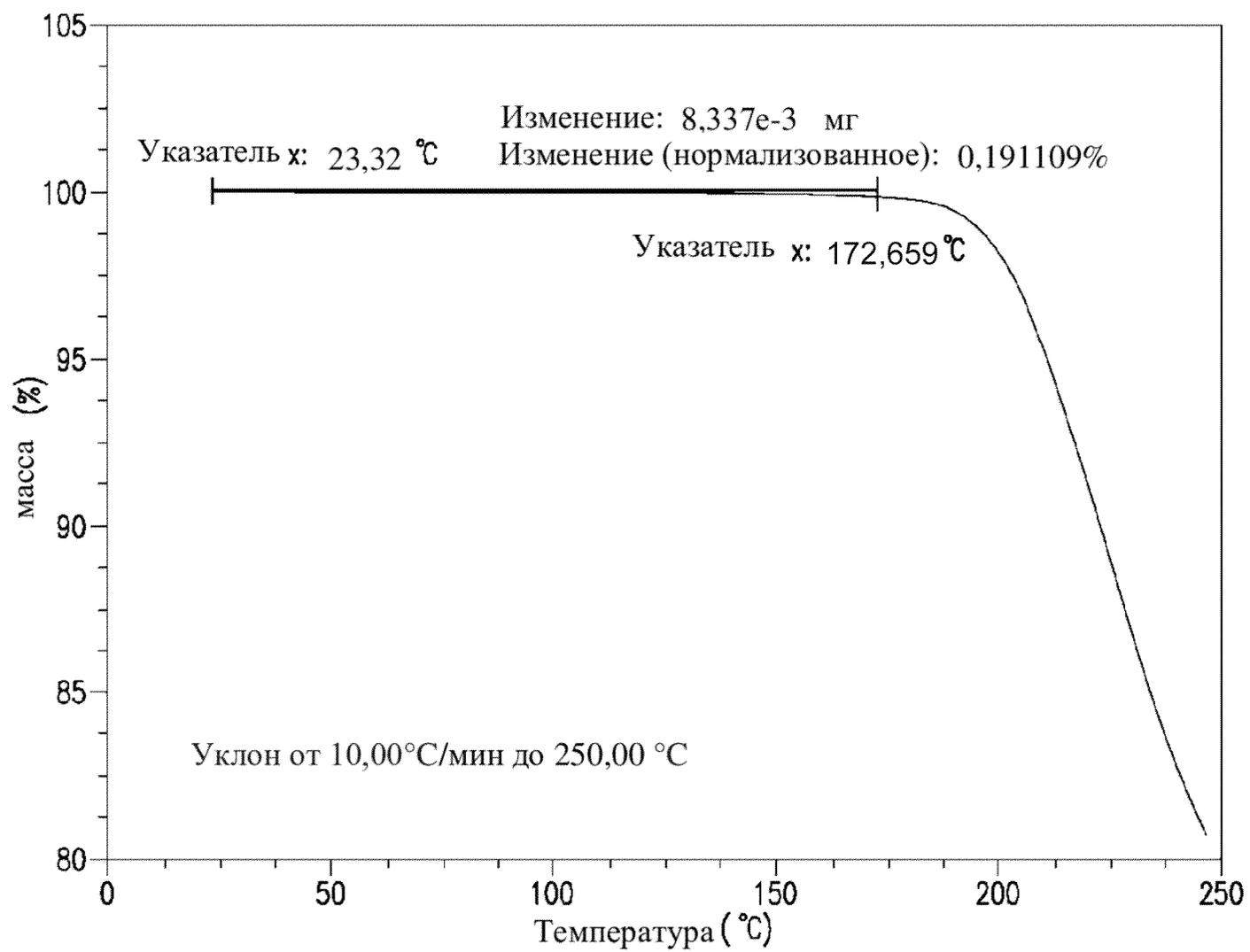


ФИГ. 4

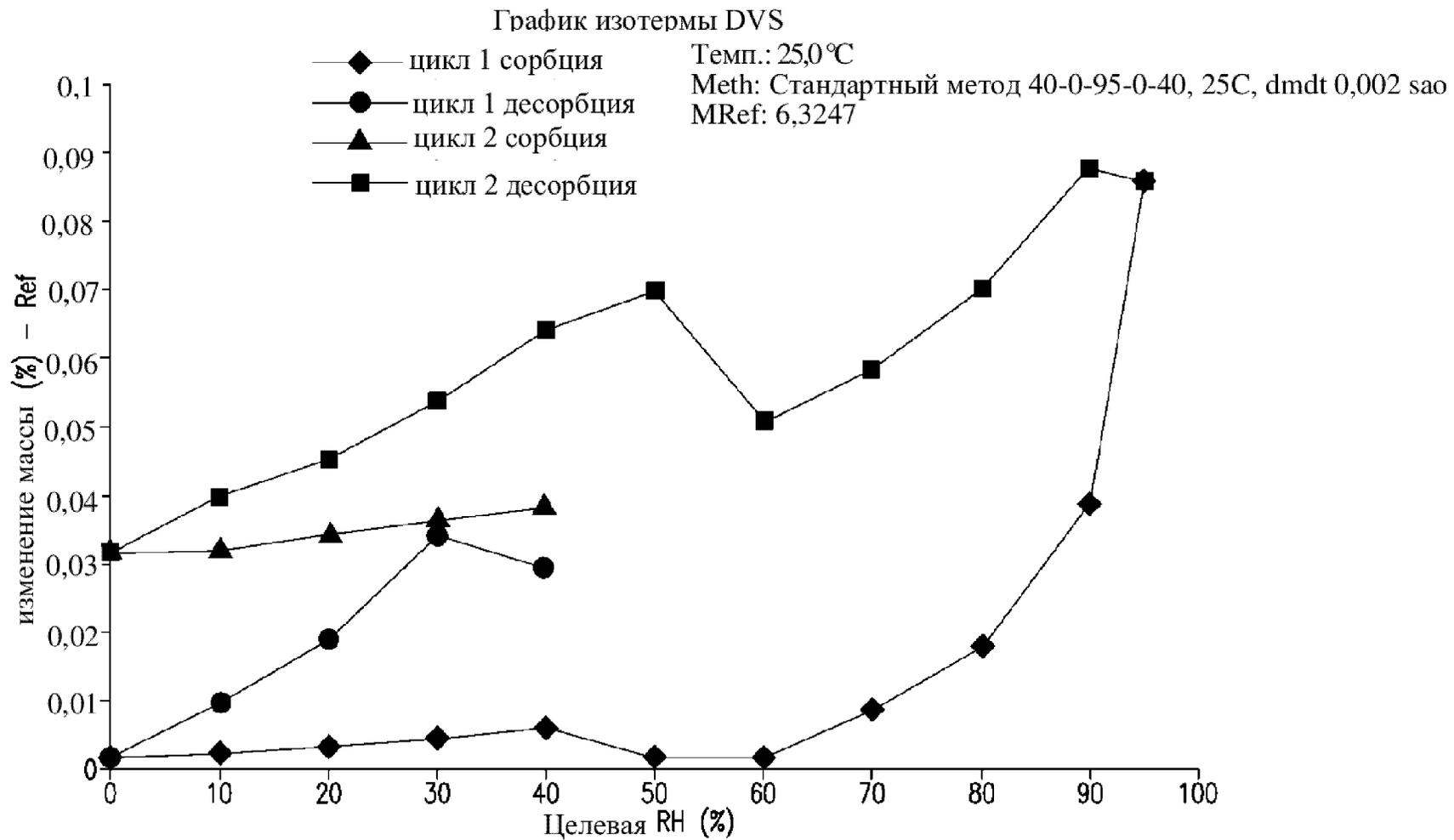


ФИГ. 5

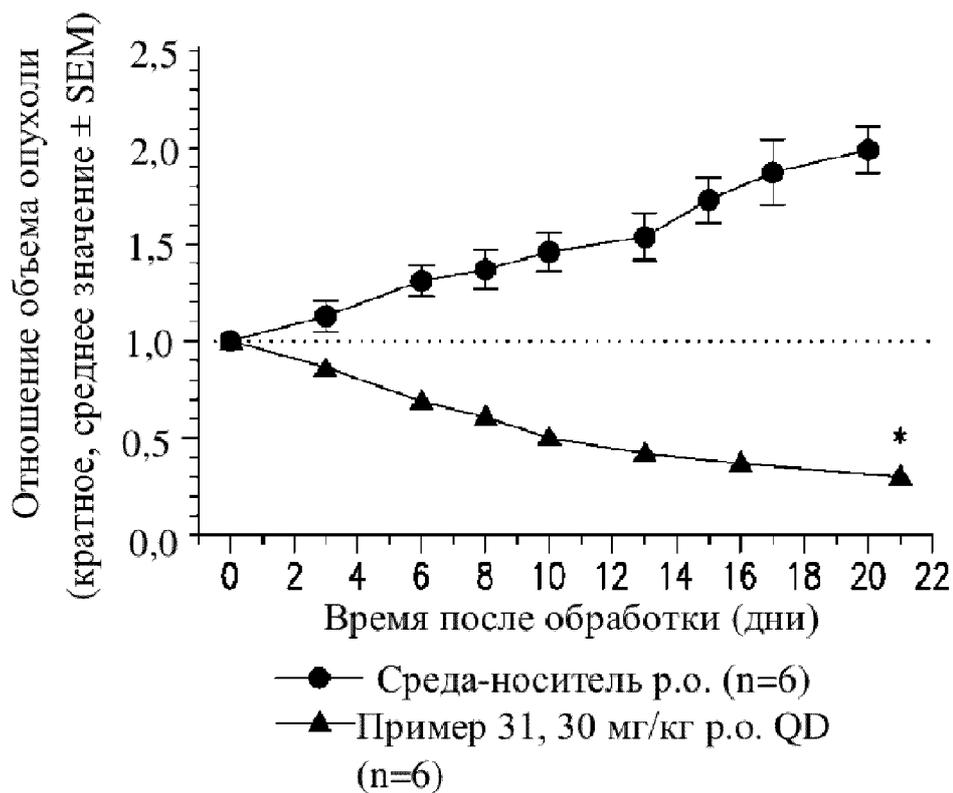




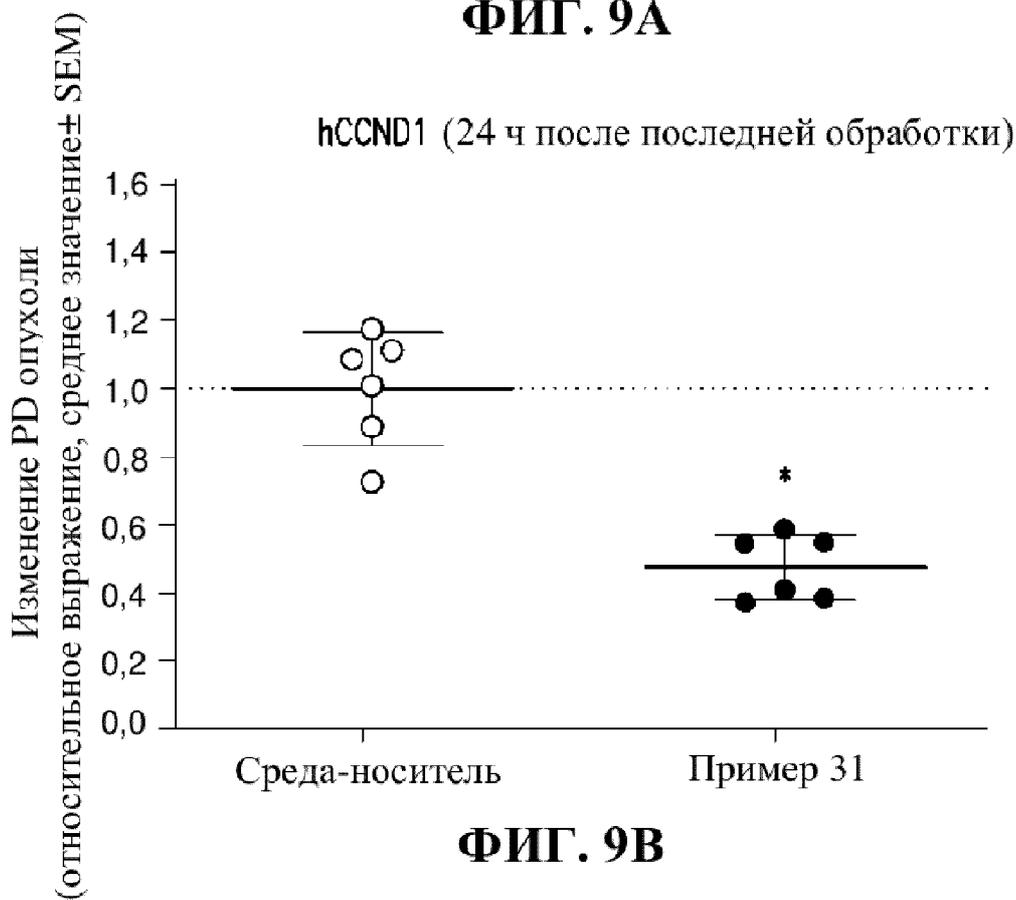
**ФИГ. 7**



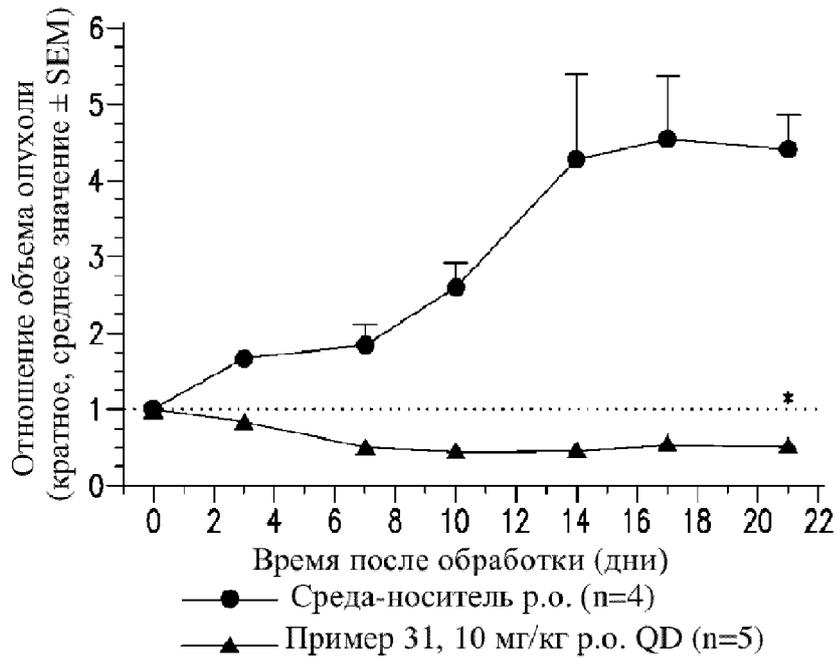
ФИГ. 8



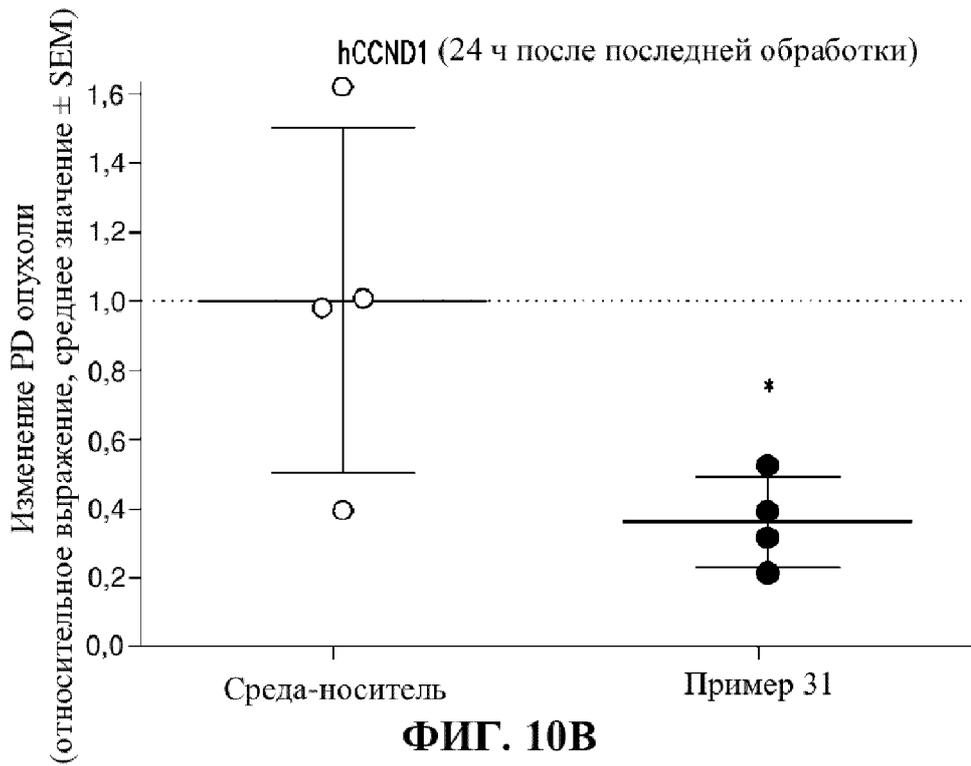
ФИГ. 9А



ФИГ. 9В

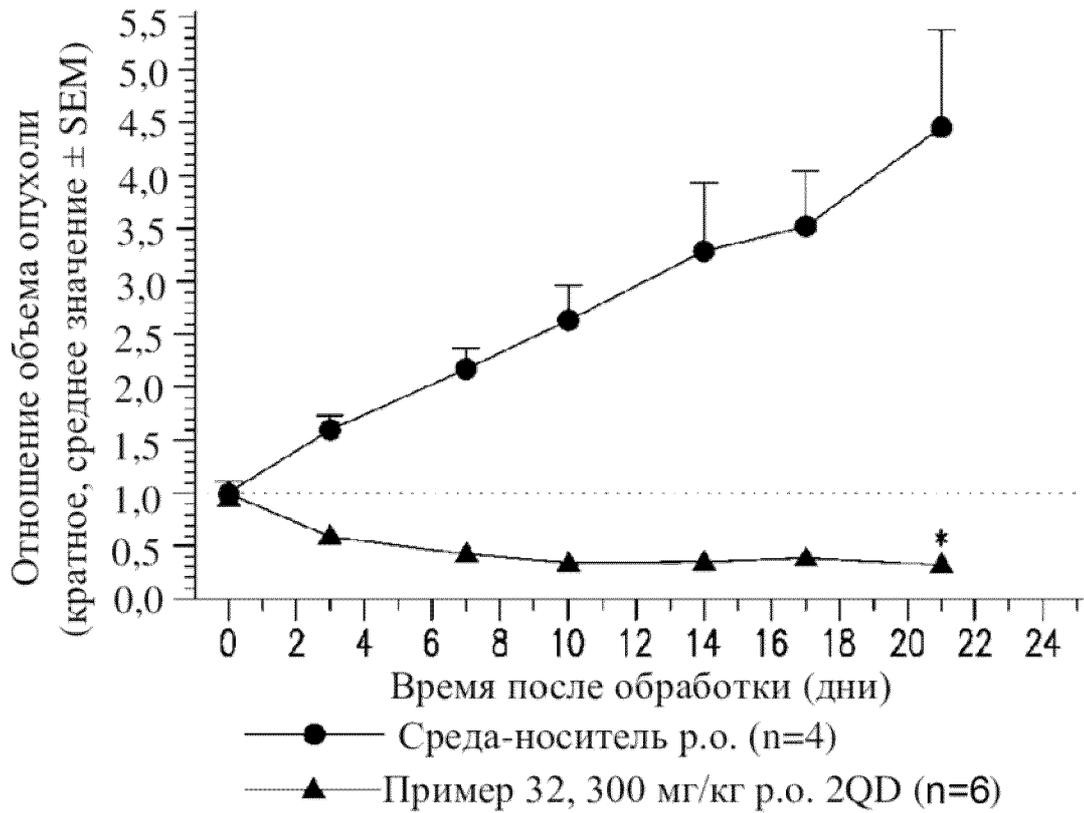


ФИГ. 10А

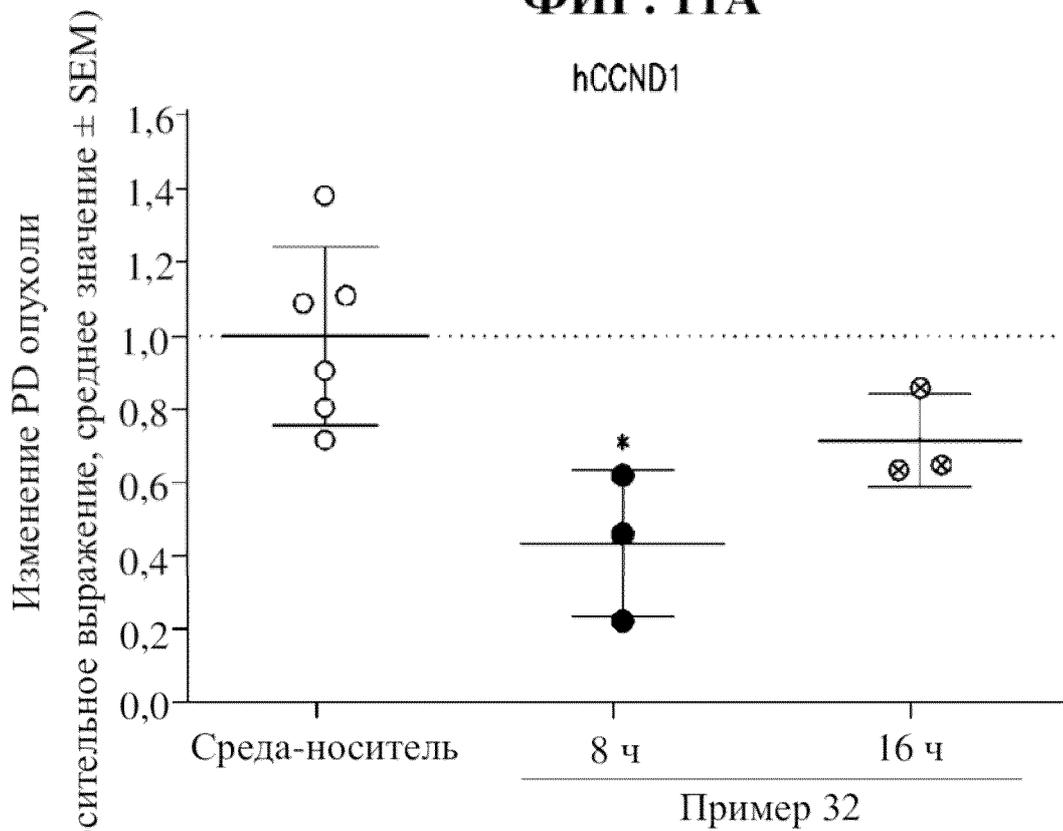


ФИГ. 10В

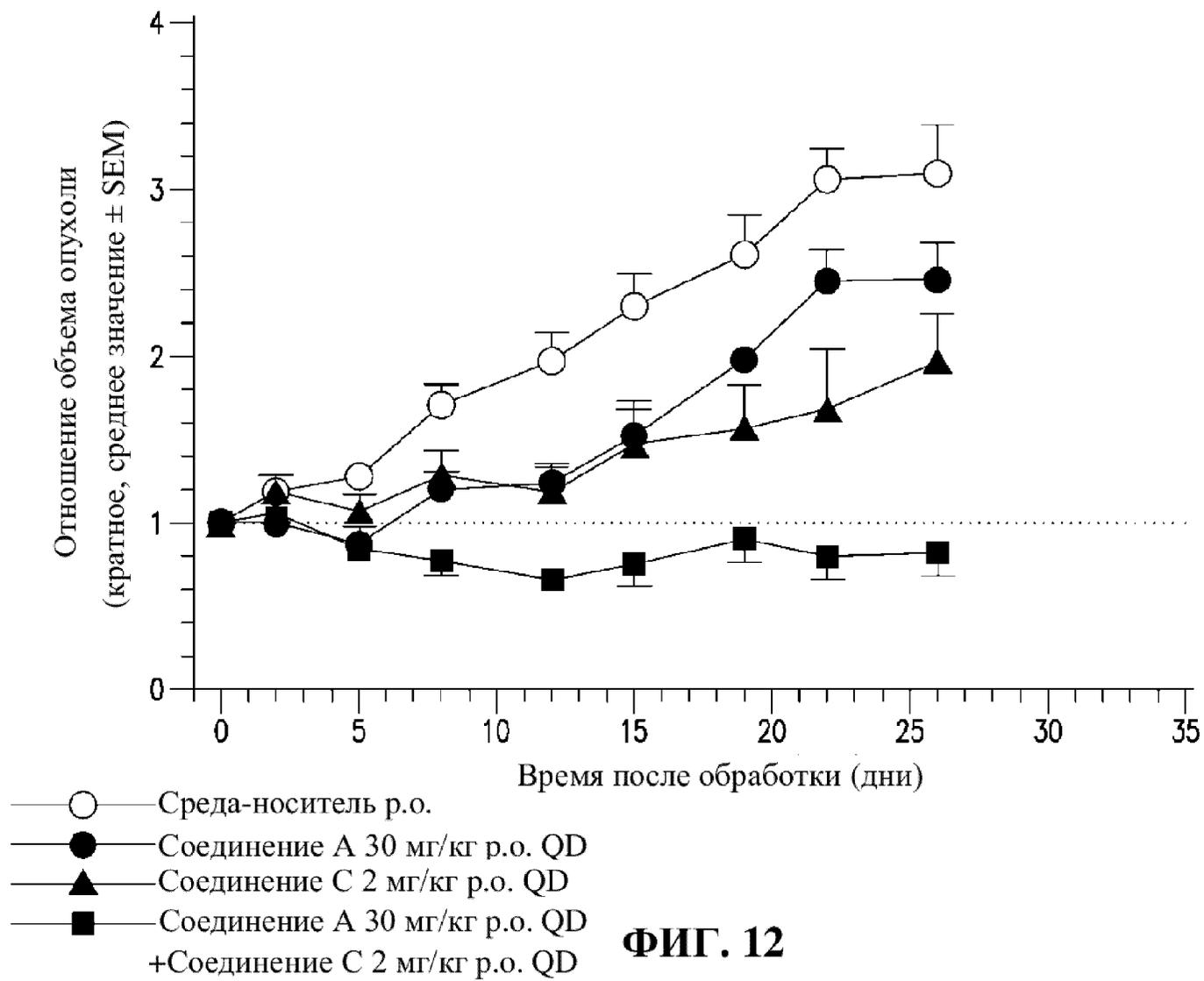
11/14



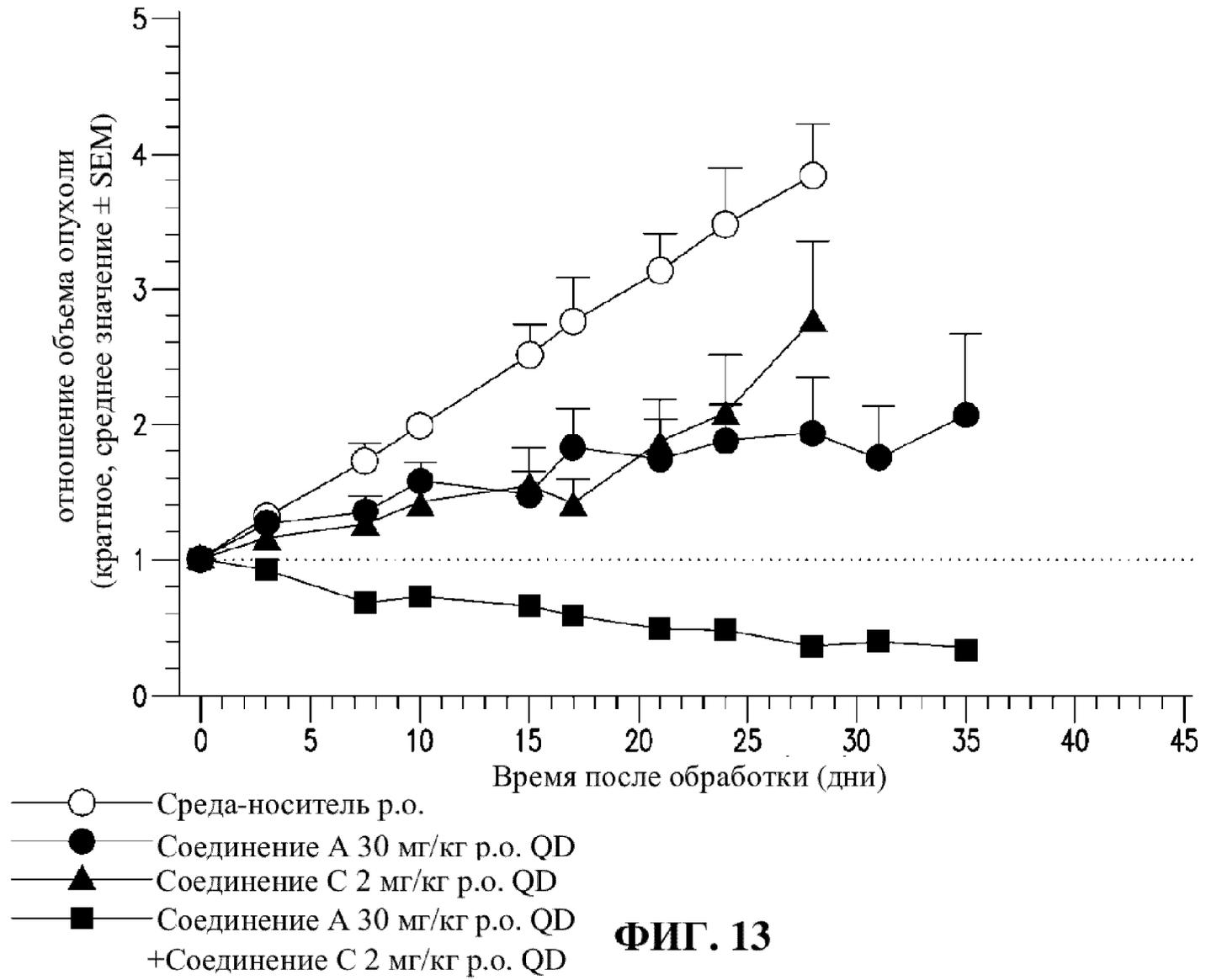
ФИГ. 11А



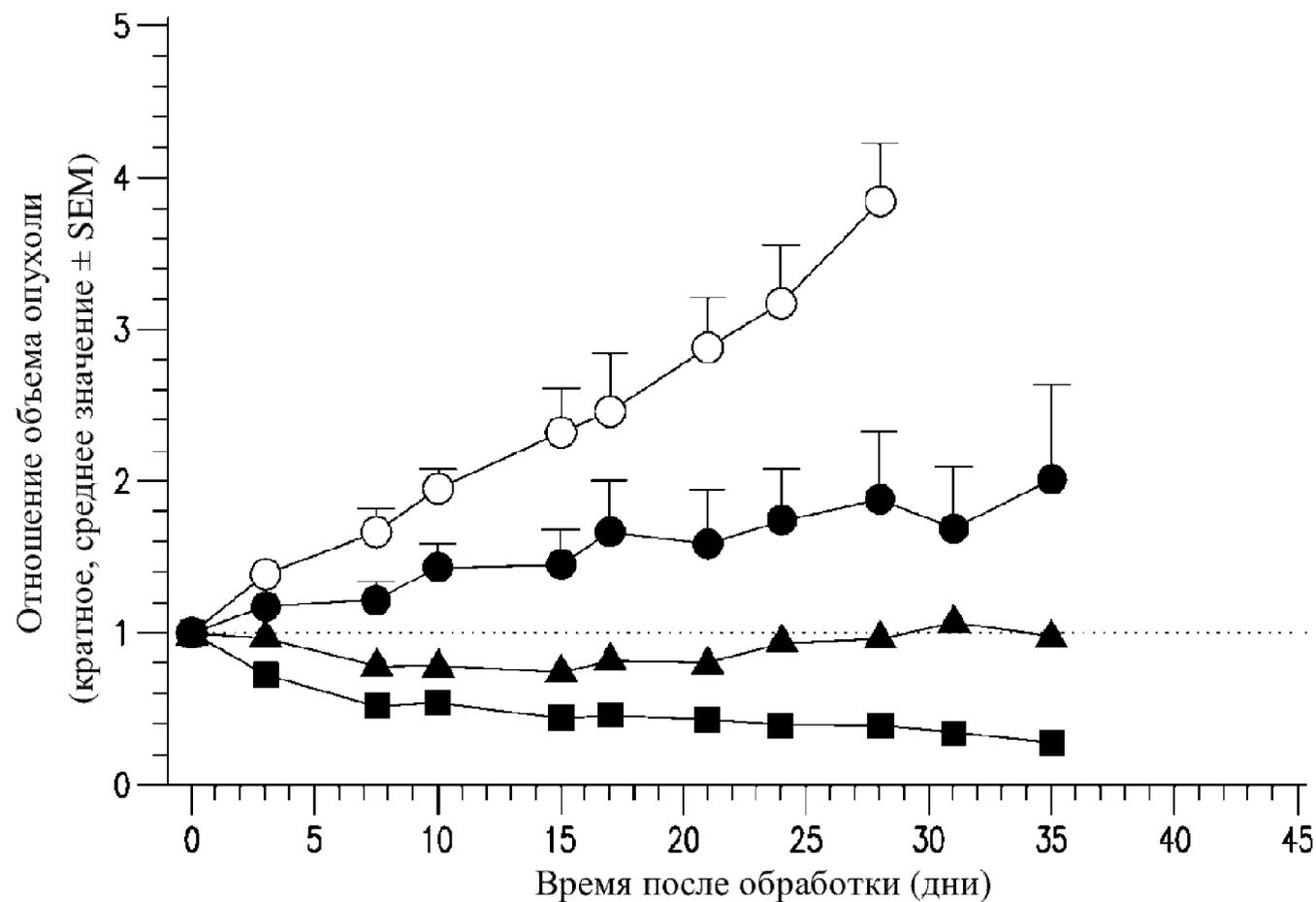
ФИГ. 11В



**ФИГ. 12**



ФИГ. 13



- — Среда-носитель р.о.
- — Соединение А 30 мг/кг р.о. QD
- ▲ — Соединение С 2 мг/кг р.о. QD
- — Соединение А 30 мг/кг р.о. QD + Соединение С 2 мг/кг р.о. QD

**ФИГ. 14**