

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293489 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.15

(51) Int. Cl. C07D 491/048 (2006.01)
C07D 221/04 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.06.11

(54) МЕТИЛ-2-(ФТОРМЕТИЛ)-5-ОКСО-4-ФЕНИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1Н-ЦИКЛОПЕНТА[Ь]ПИРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТЫ И МЕТИЛ-2-(ФТОРМЕТИЛ)-5-ОКСО-4-ФЕНИЛ-1,4,5,7-ТЕТРАГИДРОФУРО[3,4-Ь]ПИРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТЫ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ Ca_v1.2

(31) PCT/CN2020/096177

(32) 2020.06.15

(33) CN

(86) PCT/IB2021/055183

(87) WO 2021/255607 2021.12.23

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

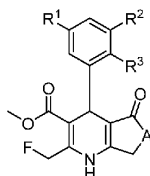
(72) Изобретатель:

Ким Сунг Дэвид С. (US), Ли
Цзайсин, Лу Чуй (CN), Лубика
Дануга, Ниф Джеймс, Парк Хие-Йеон,
Патхак Теджаскумар Панкаджбхай,
Садагхиани Амир Масуд, Чжоу
Силинь (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль в качестве активаторов Ca_v1.22 для лечения шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации.

A1

202293489

202293489

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576188EA/022

МЕТИЛ-2-(ФТОРМЕТИЛ)-5-ОКСО-4-ФЕНИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРО-1Н-ЦИКЛОПЕНТА[В]ПИРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТЫ И МЕТИЛ-2-(ФТОРМЕТИЛ)-5-ОКСО-4-ФЕНИЛ-1,4,5,7-ТЕТРАГИДРОФУРО[3,4-В]ПИРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТЫ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ Ca_v1.2

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к метил-2-(фторметил)-5-оксо-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-циклопента[в]пиридин-3-карбоксилатным и метил-2-(фторметил)-5-оксо-4-фенил-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-в]пиридин-3-карбоксилатным соединениям, содержащим их фармацевтическим композициям и применению таких соединений в качестве активаторов Ca_v1.2 для лечения дефицита передачи сигналов кальция и/или синаптической дисфункции при психических расстройствах, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейропсихического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройствах, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; и кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации.

2. ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Достижения в области геномики человека пролили свет на генетические основы психических расстройств. Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) шизофрении идентифицировали более ста локусов, ассоциированных с заболеванием, включая Ca_v1.2, и другие гены, участвующие в передаче сигналов кальция в нейронах. Сравнительный анализ расстройств с помощью GWAS выявил, что Ca_v1.2 и его каналобразующая бета-субъединица (CACNB2) тесно ассоциированы с шизофренией, биполярным расстройством, большим депрессивным расстройством, ADHD и расстройствами аутистического спектра. В дополнение к данным GWAS, секвенирование экзона у пациентов с шизофренией показало обогащение деструктивными мутациями в Ca_v1.2 и других представителях генов нейронального сигнального пути кальция, включая гены CACNA2D, CACNB, CAMK2. Было установлено, что Ca_v1.2 важен для дифференцировки и миграции нейронов, роста нейритов, передачи синаптических сигналов, экспрессии генов и нейропластичности. Также было установлено, что он играет роль в проявлении эмоций, обучении и памяти, исполнительской функции и ответных реакциях головного мозга.

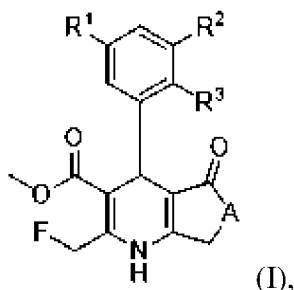
Ca_v1.2 широко экспрессируется по всему организму и играет важную роль во многих системах органов, включая сердечно-сосудистую систему; однако физиологическая функция Ca_v1.2 в сердечно-сосудистой системе отличается от его функции в головном мозге. Исследования показали, что Ca_v1.2 вносит ключевой вклад в

генерацию потенциала действия в сердце, при этом он является ключевым фактором внутриклеточной передачи сигналов и экспрессии генов в нейронах с минимальной ролью в генерации потенциала действия. При синдроме Тимоти мутация p.G406R в Ca_v1.2 приводит к различным клеточным фенотипам у кардиомиоцитов и нейронов. Мутации Ca_v1.2, вызывающие специфические сердечно-сосудистые расстройства (синдром Бругада и синдром удлиненного интервала QT 8 типа), являются еще одним свидетельством различных функций Ca_v1.2 в сердце и головном мозге.

Ранее сообщалось об активаторах кальциевых каналов, но дальнейшие исследования их применения при нервно-психических расстройствах были ограничены из-за их воздействия на сердечно-сосудистую систему. По сути многие из этих молекул изначально исследовались и разрабатывались для их потенциального терапевтического применения при сердечной недостаточности. Большинство SNP Ca_v1.2, ассоциированных с психиатрическими исследованиями GWAS, находятся в интронах гена, и было установлено, что эти SNP, обуславливающие риск, ассоциированы со снижением экспрессии mRNA, что во многих случаях приводит к общему снижению амплитуды кальциевого тока. Следовательно, низкомолекулярные вещества, которые могут увеличить общую амплитуду тока, могут быть наиболее предпочтительными для пациентов.

3. СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,



где:

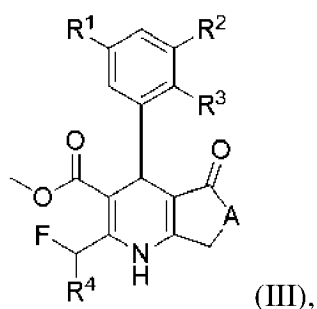
A представляет собой O или CH₂;

R¹ представляет собой H или F;

R² представляет собой H или F; и

R³ представляет собой OCHF₂, метил, этил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 F.

Во втором аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



где:

A представляет собой O или CH₂;

R¹ представляет собой H или F;

R² представляет собой H или F;

R³ представляет собой OCHF₂, метил, этил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 F; и

R⁴ представляет собой H или F.

В третьем аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В четвертом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в средствах терапии, в частности, при лечении психических расстройств, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейропсихического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; а также кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации.

В пятом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения психических расстройств, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейропсихического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; и кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации, включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В шестом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения психических расстройств,

включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейropsychического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; и кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации.

В седьмом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения психических расстройств, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейropsychического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; и кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации, включающий введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В восьмом аспекте в настоящем изобретении предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В девятом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в средствах терапии, в частности, при лечении психических расстройств, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейropsychического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; и кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации.

В десятом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения психических расстройств, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейropsychического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; и кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации, включающий введение эффективного количества соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В одиннадцатом аспекте в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для лечения психических расстройств, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейropsychического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; и кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации.

В двенадцатом аспекте в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения психических расстройств, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейropsychического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; и кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации, включающий введение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фигуре 1 продемонстрирована иллюстративная XRPD формы А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата по настоящему изобретению. По оси X показан угол рассеяния в °2-тета, по оси Y показана интенсивность рассеянного пучка рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных фотонов.

На фигуре 2 продемонстрирована иллюстративная XRPD формы В [метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата по настоящему изобретению. По оси X показан угол рассеяния в °2-тета, по оси Y показана интенсивность рассеянного пучка рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных фотонов.

На фигуре 3 продемонстрирована иллюстративная XRPD формы С метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата по настоящему изобретению. По оси X показан угол рассеяния в °2-тета, по оси Y показана интенсивность рассеянного пучка рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных фотонов.

На фигуре 4 продемонстрирована иллюстративная XRPD гидрата А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата по настоящему изобретению. По оси X показан угол рассеяния в °2-тета, по оси Y показана интенсивность рассеянного пучка рентгеновского излучения в

виде количества зарегистрированных фотонов.

На фигуре 5 продемонстрирована иллюстративная XRPD гидрата В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата по настоящему изобретению. По оси X показан угол рассеяния в °2-тета, по оси Y показана интенсивность рассеянного пучка рентгеновского излучения в виде количества зарегистрированных фотонов.

На фигуре 6 продемонстрированы смоделированные потенциалы действия сердечной мышцы из эпикардальной среды, показывающие влияние смещения напряжения активации $Ca_v1.2$ в сторону более отрицательных мембранных потенциалов. По оси X представлено время (мс), а по оси y - потенциал.

На фигуре 7 продемонстрирована структура монокристалла метил-(R)-4-(2-((S)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата из примера 6, полученная в результате рентгеноструктурного анализа, и подтверждающая, что активным энантиомером является R-энантиомер.

На фигуре 8 продемонстрирована структура монокристалла метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата из примера 8, полученная в результате рентгеноструктурного анализа, и подтверждающая, что активным энантиомером является R-энантиомер.

На фигуре 9 продемонстрирована структура монокристалла метил-(R)-4-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата из примера 9, полученная в результате рентгеноструктурного анализа, и подтверждающая, что активным энантиомером является R-энантиомер.

5. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5.1. Определения

Как правило, номенклатура, используемая в данном документе, и лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в данном документе, являются хорошо известными и широко применяемыми в данной области техники. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в данном документе, в целом имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Применяемые в данном документе термины "введение", "осуществление введения" или "вводить" относятся к способу, с помощью которого соединение, описанное в данном документе, предоставляется субъекту.

Применяемый в данном документе термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа может быть замещена в одном или нескольких положениях любым радикалом или любой комбинацией радикалов, перечисленных ниже.

Применяемые в данном документе термины "галогено" или "галоген", применяемые в данном документе, могут представлять собой фтор, хлор, бром или йод.

Применяемый в данном документе термин "субъект" относится к живому организму, страдающему одним или несколькими заболеваниями или расстройствами,

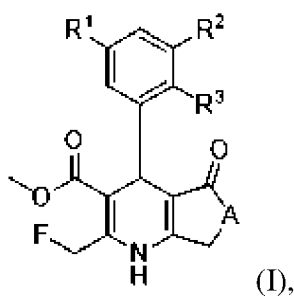
описанными в данном документе, (например, психическими расстройствами, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейropsychического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и другие расстройства аутистического спектра; нейродегенеративные расстройства, такие как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера; и кардиологические состояния, такие как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации), которые можно лечить путем введения описанной в данном документе фармацевтической композиции. Примеры субъектов включают млекопитающих (например, людей и животных, таких как собаки, коровы, лошади, обезьяны, свиньи, овцы, козы, кошки, мыши, кролики, крысы и трансгенные животные, отличные от человека). В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека, например человека, страдающего, подверженного риску или потенциально способного страдать от заболевания, описанного в данном документе (например, психических расстройств, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; нарушений нейropsychического развития, таких как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и другие расстройства аутистического спектра; нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера, а также кардиологических состояний, таких как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации).

На протяжении всего настоящего описания и формулы изобретения, которая следует далее, если контекст не предусматривает иное, слово "содержать" или его такие варианты, как "содержит" или "содержащий", следует понимать как подразумевающие включение указанных целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключение любых других целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий.

Если существует несоответствие между изображенной структурой и химическим названием, данным этой структуре, изображенной структуре следует предоставить большее предпочтение. Кроме того, если стереохимия структуры или части структуры не обозначена, например, жирными или пунктирными линиями, структура или часть структуры должны интерпретироваться как охватывающие все стереоизомеры структуры или части структуры.

5.2. Соединения

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



где:

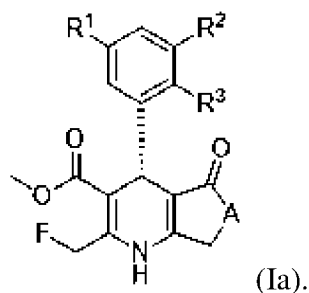
A представляет собой O или CH₂;

R¹ представляет собой H или F;

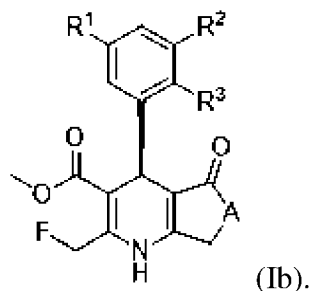
R² представляет собой H или F; и

R³ представляет собой OCHF₂, метил, этил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 F.

В одном варианте осуществления представлено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



В другом варианте осуществления представлено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



В другом варианте осуществления A представляет собой O.

В другом варианте осуществления A представляет собой CH₂.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой H.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой F.

В другом варианте осуществления R² представляет собой H.

В другом варианте осуществления R² представляет собой F.

В другом варианте осуществления R³ представляет собой OCHF₂.

В другом варианте осуществления R³ представляет собой метил, этил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 F.

В другом варианте осуществления R³ представляет собой метил, этил или

циклопропил, каждый из которых замещен с помощью 1-3 F.

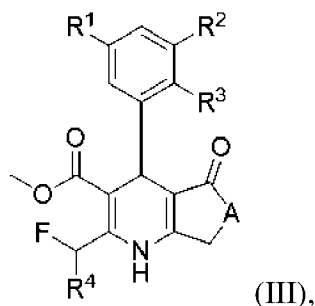
В другом варианте осуществления R^3 представляет собой CHF_2 или CF_3 .

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой этил, замещенный с помощью 1 или 2 F.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой незамещенный этил.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой циклопропил, незамещенный или замещенный с помощью 2 F.

Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



где:

A представляет собой O или CH_2 ;

R^1 представляет собой H или F;

R^2 представляет собой H или F;

R^3 представляет собой OCHF_2 , метил, этил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 F; и

R^4 представляет собой H или F.

В другом варианте осуществления A представляет собой O.

В другом варианте осуществления A представляет собой CH_2 .

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой H.

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой F.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой H.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой F.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой OCHF_2 .

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой метил, этил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 F.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой метил, этил или циклопропил, каждый из которых замещен с помощью 1-3 F.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой CHF_2 или CF_3 .

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой этил, замещенный с помощью 1 или 2 F.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой незамещенный этил.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой циклопропил, незамещенный или замещенный с помощью 2 F.

В другом варианте осуществления R^4 представляет собой F.

В другом варианте осуществления R⁴ представляет собой H.

Конкретные соединения включают:

метил-(R)-4-(2-((R)-2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-((S)-2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

(R)-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-((R)-2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-((S)-2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(3,5-дифтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(3,5-дифтор-2-((S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-((S)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-((R)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-((S)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(3-фтор-2-((S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(3,5-дифтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-(дифторметил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-((R)-1,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-((S)-1,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-(дифторметил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-(дифторметокси)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-4-(2-(дифторметокси)-5-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-циклопропил-5-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-циклопропилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-2-(фторметил)-5-оксо-4-(2-(трифторметил)фенил)-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат;

(R)-4-(3-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(3-фтор-2-((S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(R)-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат;

метил-(S)-4-(3,5-дифтор-2-((S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат и

метил-(S)-4-(3,5-дифтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат.

Конкретные соединения дополнительно включают:

метил-(R)-4-(2-этилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат и

метил-(R)-2-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат.

В зависимости от выбора исходных материалов и процедур соединения могут

находиться в форме одного из возможных стереоизомеров или в виде их смесей, например, в виде чистых оптических изомеров или в виде смесей стереоизомеров, таких как рацематы и смеси диастереоизомеров, в зависимости от числа асимметрических атомов углерода. В настоящем изобретении подразумевается включение всех таких возможных стереоизомеров, в том числе рацемических смесей, смесей диастереоизомеров и оптически чистых форм. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или выделены с применением традиционных методик. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может находиться в цис- или транс-конфигурации. Все таутомерные формы также входят в объем изобретения.

Применяемые в данном документе, термины "соль" или "соли" относятся к соли присоединения кислоты или 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 к образованию кислых и/или основных солей за счет присутствия amino- и/или карбоксильных групп или им подобных 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 помощью неорганических и органических оснований.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлов из групп 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, с помощью 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, диэтаноламин, диэтиламин, лизин, меглюмин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает соединения по настоящему изобретению в форме соли, представляющей собой ацетат, аскорбат, адипат, аспарат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, капрат, хлорид/гидрохлорид, хлортеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, глутарат, гликолят, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, мукат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеcanoат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, себацат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, сульфат, тартрат, тозилат трифенатат, трифторацетат или ксинафоат.

Соединения по настоящему изобретению, т. е. соединения формулы (I), которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов в отношении водородных связей, могут быть способны к образованию сокристаллов с подходящими средствами для образования сокристаллов. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений формулы (I) посредством известных процедур получения сокристаллов. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, совместную сублимацию, совместное плавление или приведение в контакт в растворе соединений формулы (I) со средством для образования сокристаллов в условиях кристаллизации и выделение сокристаллов, образованных таким образом. Подходящие средства для образования сокристаллов включают средства, описанные в WO 2004/078163. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрены сокристаллы, содержащие соединение формулы (I).

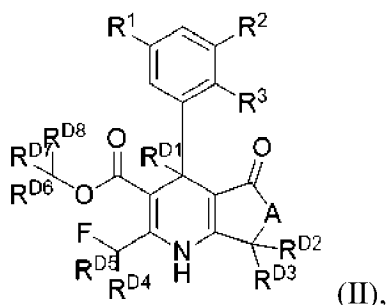
Кроме того, соединения по настоящему изобретению, в том числе их соли, также могут быть получены в форме их гидратов или включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. Соединения по настоящему изобретению могут по своей природе или по технологическому замыслу образовывать сольваты с фармацевтически приемлемыми растворителями (в том числе водой); следовательно, предполагается, что настоящее изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. Термин "сольват" относится к молекулярному комплексу соединения по настоящему изобретению (в том числе его фармацевтически приемлемых солей) с одной или несколькими молекулами растворителя. Такие молекулы растворителя представляют собой молекулы растворителя, широко используемые в фармацевтической области техники, которые, как известно, являются безвредными для реципиента, например, вода, этанол и т. п. Термин "гидрат" относится к комплексу, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Настоящее изобретение включает немеченые формы, а также изотопно-меченые

формы соединений формулы (I). Изотопно-меченые 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. ^2H или 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 посредством коэффициента изотопного обогащения. Применяемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает соотношение между содержанием изотопа и распространенностью в природе указанного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению указан как дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (включение 52,5% дейтерия в каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (включение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (включение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (включение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (включение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (включение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (включение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (включение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (включение 99,5% дейтерия). Следует понимать, что термин "коэффициент изотопного обогащения" можно применять в отношении любого изотопа таким же способом, как описано для дейтерия.

Например, соединение формулы (I) является дейтерированным, как представлено в формуле (II):



или соответствующая ей фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , R^3 и A определены в формуле (I); каждый из $\text{R}^{\text{D}1}$ - $\text{R}^{\text{D}8}$ независимо представляет собой H или D .

Другие примеры изотопов, которые можно включать в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I соответственно.

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 ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно-меченные соединения применимы в исследованиях метаболизма (с использованием ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с использованием, например, ^2H или ^3H), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), в том числе в анализах распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при лучевой терапии пациентов. В частности, меченное ^{18}F соединение может быть особенно пригодным для исследований с помощью PET или SPECT. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получать с помощью общепринятых методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, аналогичных описанным в прилагаемых примерах и способах получения, с использованием подходящих изотопно-меченых реагентов вместо немеченого реагента, используемого ранее.

Любой асимметрический атом (например, углерод и т. п.) в соединении(-ях) по настоящему изобретению может находиться в рацемической или энантимерно обогащенной форме, например, в (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметрический 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, применяемое 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 в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или по сути чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы посредством известных способов, например, путем разделения их диастереомерных солей, полученных с помощью оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основной фрагмент можно

использовать, таким образом, для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-*n*-толуоилвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также могут быть разделены посредством хиральной хроматографии, например, жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Способы применения

Соединения по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли проявляют ценные фармакологические свойства, например активационные свойства в отношении Ca_v1.2, например, показанные с помощью анализов *in vitro* и *in vivo*, представленных в следующих разделах, и, следовательно, предназначены для терапии или применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве фармакологически активных соединений.

Соединения по настоящему изобретению могут быть пригодными при лечении заболеваний, выбранных из следующего списка: психические расстройства, включая шизофрению, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ;

нарушения нейроразвития, такие как синдром гиперактивности с дефицитом внимания, синдром Фелана-МакДермида и расстройства аутистического спектра; а также

нейродегенеративные расстройства, такие как рассеянный склероз, лобно-височная деменция и болезнь Альцгеймера и

кардиологические состояния, такие как синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT и синдром ранней реполяризации. В одном варианте осуществления показанием является психическое расстройство, такое как шизофрения, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ. В другом варианте осуществления показанием является шизофрения или биполярное расстройство.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в средствах терапии. В дополнительном варианте осуществления средства терапии выбраны для заболевания, лечение которого можно осуществлять путем активации Ca_v1.2. В другом варианте осуществления заболевание выбирают из вышеуказанного списка показаний.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в средствах терапии. В дополнительном варианте

осуществления средства терапии выбраны для заболевания, лечение которого можно осуществлять путем активации $Ca_v1.2$. В другом варианте осуществления заболевания выбирают из вышеуказанного списка показаний.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, лечение которого можно осуществлять путем активации $Ca_v1.2$, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном варианте осуществления заболевания выбирают из вышеуказанного списка показаний.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания, лечение которого можно осуществлять путем активации $Ca_v1.2$, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном варианте осуществления заболевания выбирают из вышеуказанного списка показаний.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата. В дополнительном варианте осуществления лекарственный препарат предназначен для лечения заболевания, с активации $Ca_v1.2$. В другом варианте осуществления заболевания выбирают из вышеуказанного списка показаний.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации, лечение которых можно осуществлять путем активации $Ca_v1.2$, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации, лечение которых можно осуществлять путем активации $Ca_v1.2$, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболевания, выбранного из шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-

МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении заболевания, выбранного из шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Таким образом, в качестве дополнительного аспекта настоящее изобретение предусматривает применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнительном варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два таких фармацевтически приемлемых носителя, которые описаны в данном документе.

Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, посредством инъекции, инфузии, чрескожного 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 (включая без ограничения капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая без ограничения растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть покрыты либо пленочной оболочкой, либо кишечнорастворимой оболочкой в соответствии со способами, известными в данной области техники. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из

а) разбавителей, например, с лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином;

б) смазывающих веществ, например, с диоксидом кремния, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; также в случае таблеток

с) связующих веществ, например, с алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натрий-карбоксиметилцеллюлозой и/или поливинилпирролидоном; при необходимости

д) разрыхлителей, например, с видами крахмала, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью или шипучими смесями; и

е) абсорбентов, красящих веществ, ароматизаторов и подсластителей.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть представлена в однократной дозировке, составляющей приблизительно 1-1000 мг активного(-ых) ингредиента(-ов) 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, массы тела, возраста, а также индивидуального состояния, нарушения или заболевания, лечение которых осуществляется, или их тяжести. Квалифицированный лечащий врач, клиницист или ветеринар может легко определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимое для предупреждения, лечения или подавления прогрессирования нарушения или заболевания.

Вышеупомянутые параметры дозировки являются очевидными в тестах *in vitro* и *in vivo* с применением преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, обезьян, или выделенных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению можно применять *in vitro* в виде растворов, например, водных растворов, и *in vivo* как энтерально, так и парентерально, преимущественно внутривенно, например в виде суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне

значений концентрации от приблизительно 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. В зависимости от пути введения терапевтически эффективное количество *in vivo* может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1-500 мг/кг или от приблизительно 1-100 мг/кг.

Кристаллические формы

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата и способам их получения. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей указанную кристаллическую форму метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, предпочтительно в предварительно определенном и/или эффективном количестве, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть применена в качестве лекарственного препарата, в частности, предназначенного для лечения и/или профилактики шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации.

Различные твердые формы активного фармацевтического ингредиента часто обладают разными свойствами. Различия в физико-химических свойствах твердых форм могут играть решающую роль для улучшения фармацевтических композиций, например фармацевтические препараты с улучшенным профилем растворения или с улучшенной стабильностью или сроком годности могут стать доступными благодаря улучшенной твердой форме активного фармацевтического ингредиента. Также может быть улучшена обработка или обращение с активным фармацевтическим ингредиентом в процессе приготовления состава. Таким образом, новые твердые формы активного фармацевтического ингредиента могут обладать необходимыми технологическими свойствами. С ними легче обращаться, лучше подходят для хранения и/или обеспечивают лучшую очистку по сравнению с ранее известными твердыми формами.

Кристаллические формы метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата могут быть охарактеризованы аналитическими методами, хорошо известными в области фармацевтической промышленности, для характеристики твердых веществ. Такие способы включают без ограничения XRPD, SXRD, FTIR, Raman, DSC, TGA, и GMS (система гравиметрических измерений). Формы могут быть охарактеризованы одним из вышеуказанных аналитических методов или комбинацией двух или нескольких из них.

Кристаллические формы метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата могут упоминаться в данном документе как характеризующиеся графическими данными "как

показано на" фигуре. Такие данные включают, например, порошковую рентгеновскую дифракцию, FTIR и рамановскую спектроскопию. Специалист в данной области техники понимает, что такие факторы, как изменения типа прибора, отклик и изменения направленности пробы, концентрация пробы и чистота пробы, могут привести к небольшим изменениям таких данных, если они представлены в графической форме, например, изменениям, относящимся к точному положению и интенсивности пиков. Однако сравнение графических данных на фигурах в данном документе с графическими данными, полученными для другой или неизвестной твердой формы, и подтверждение того, что два набора графических данных относятся к одной и той же кристаллической форме, являются общеизвестными специалисту в данной области техники.

Термин "отражение" применительно к порошковой рентгеновской дифракции, используемый в настоящем документе, означает пики на рентгеновской дифрактограмме, которые возникают при определенных углах дифракции (углах Брэгга) в результате конструктивной интерференции от рентгеновских лучей, рассеянных параллельными плоскостями атомов в твердом материале, которые распределены в упорядоченной и повторяющейся схеме в дальнем позиционном порядке. Такой твердый материал классифицируется как кристаллический материал, тогда как аморфный материал определяется как твердый материал, в котором отсутствует дальний порядок, а проявляется только ближний порядок, что приводит к широкому рассеянию. Согласно литературным данным дальний порядок, например, распространяется примерно на 100-1000 атомов, тогда как ближний порядок распространяется только на несколько атомов (см. «*Fundamentals of Powder Diffraction and Structural Characterization of Materials*» by Vitalij K. Pecharsky and Peter Y. Zavalij, Kluwer Academic Publishers, 2003, page 3).

Термин "по существу такой же" относительно порошковой рентгеновской дифракции означает, что необходимо учитывать изменчивость в положениях отражений и относительной интенсивности отражений. Например, типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно в диапазоне $\pm 0,1^\circ$ 2-тета.

Кроме того, специалисту в данной области техники будет понятно, что значения относительной интенсивности отражения будут демонстрировать некоторую изменчивость между устройствами, а также изменчивость, обусловленную степенью кристалличности, предпочтительной ориентацией, размером частиц, подготовкой образца и другими факторами, известными специалистам в данной области техники, и должны рассматриваться исключительно как качественные показатели.

Термины "твердая форма" или "твердотельная форма", используемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к любой кристаллической и/или аморфной фазе соединения.

Используемый в данном документе термин "аморфный" относится к твердой форме соединения, которое не является кристаллическим. Аморфное соединение не имеет структуры дальнего порядка и не демонстрирует четкую дифракционную рентгенограмму с отражениями.

Используемый в данном документе термин "полиморфный" относится к кристаллическим формам, характеризующимся аналогичным химическим составом, но различными расположениями в пространстве молекул, атомов и/или ионов, образующих кристалл.

Используемый в данном документе термин "сокристалл" относится к кристаллическому материалу, содержащему два или несколько различных молекулярных и/или ионных соединения в одной и той же кристаллической решетке, которые связаны неионными и нековалентными связями, где по меньшей мере два отдельных молекулярных и/или ионных соединения являются твердыми при комнатной температуре.

Используемый в данном документе термин "гидрат" относится к твердому кристаллическому веществу, в котором вода либо взаимодействует с кристаллической структурой, либо заполняет ее, например, является частью кристаллической структуры или заключена в кристалл (водные включения). Таким образом, вода может присутствовать в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Если вода присутствует в стехиометрическом количестве, гидрат может обозначаться добавлением греческих числовых префиксов. Например, гидрат может называться полугидратом или моногидратом, в зависимости от стехиометрии воды/соединения. Содержание воды можно измерить, например, с помощью кулонометрии по Карлу Фишеру.

Используемые в данном документе термины "дегидратирующий" или "дегидратация" описывают по меньшей мере частичное удаление воды из кристаллической структуры молекулы-хозяина.

Используемый в данном документе термин "сольват" означает кристаллическое твердое вещество, где один или несколько органических растворителей либо взаимодействуют с кристаллической структурой или размещаются в ней, например, являются частью кристаллической структуры, или заключены в кристалл (включения воды). Таким образом, один или несколько органических растворителей могут присутствовать в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Если один или несколько органических растворителей присутствуют в стехиометрическом количестве, сольват может обозначаться добавлением греческих цифровых префиксов. Например, сольват может называться гемисольватом или моносольватом, в зависимости от стехиометрии растворителя(-ей)/соединения. Содержание растворителя может быть измерено, например, с помощью GC, NMR, SXRD и/или TGA/MS.

Используемый в данном документе термин "негигроскопичный" относится к соединению, демонстрирующему поглощение воды, составляющее не более 2 вес. %, в цикле сорбции при измерении с помощью GMS при относительной влажности в диапазоне от 0 до 95% относительной влажности и температуре $(25,0 \pm 0,1)$ °C в пересчете на вес соединения.

Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает, что величина находится в пределах статистически значимого интервала значения. Такой диапазон может находиться в пределах ряда величин, типично в пределах 10%, более

типично в пределах 5%, еще более типично в пределах 1% и чаще всего в пределах 0,1% от указанного значения или диапазона. Иногда такой диапазон может находиться в пределах экспериментальной ошибки, типичной для стандартных способов, применяемых для измерения и/или определения данного значения или диапазона.

Используемый в данном документе термин "практически не содержащий любой другой твердой формы" в отношении композиции, содержащей конкретную твердую форму метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата означает, что композиция включает не более 20 вес.%, предпочтительно не более 10 вес.%, более предпочтительно не более 5 вес.%, еще более предпочтительно не более 2 вес.% и наиболее предпочтительно не более 1 вес.% любой другой твердой формы метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата в пересчете на вес композиции.

Используемый в данном документе термин "практический чистый" в случае применения в отношении формы, означает соединение, характеризующееся чистотой, составляющей больше 90 вес.%, в том числе больше 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, и 99 вес.%, а также в том числе равной приблизительно 100 вес.% метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата в пересчете на вес соединения. Остальной материал содержит другую(-ие) форму(-ы) соединения, и/или примеси, образующиеся в результате реакции, и/или примеси, образующиеся в результате обработки, появляющиеся в ходе его получения. Например, кристаллическая форма метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата может считаться практически чистой, если ее чистота, измеренная посредством известных в настоящее время и общепринятых в данной области техники способов, составляет больше 90 вес.%, а остальная часть материала, составляющая меньше 10 вес.%, содержит другую(-ие) форму(-ы) [соединения ABC] и/или примеси, образующиеся в результате реакции, и/или примеси, образующиеся в результате обработки.

Кристаллическая форма А

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для формы А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата представлены в таблице 1.

Таблица 1. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для формы А

Пик	Угол [$^{\circ}$ 2-тета]	Значение d [Å]
1	6,7	13,218

2	7,2	12,255
3	8,5	10,387
4	10,4	8,481
5	10,8	8,220
6	13,5	6,543
7	14,4	6,160
8	15,6	5,685
9	18,5	4,795
10	21,6	4,116
11	22,4	3,963

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена форма А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующаяся наличием дифрактограммы XRPD, включающей отражения при значениях угла 2-тета:

$(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(10,4 \pm 0,2)^\circ$ и $(10,8 \pm 0,2)^\circ$; или

$(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(10,4 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,4 \pm 0,2)^\circ$; или

$(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(10,4 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,4 \pm 0,2)^\circ$; или

$(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(10,4 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,4 \pm 0,2)^\circ$; или

$(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(10,4 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,4 \pm 0,2)^\circ$; или

$(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(10,4 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(18,5 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,4 \pm 0,2)^\circ$; или

$(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(10,4 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(18,5 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,4 \pm 0,2)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(10,4 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(18,5 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,4 \pm 0,2)^\circ$; или

$(6,7 \pm 0,2)^\circ$, $(7,2 \pm 0,2)^\circ$, $(8,5 \pm 0,2)^\circ$, $(10,4 \pm 0,2)^\circ$, $(10,8 \pm 0,2)^\circ$, $(13,5 \pm 0,2)^\circ$, $(14,4 \pm 0,2)^\circ$, $(15,6 \pm 0,2)^\circ$, $(18,5 \pm 0,2)^\circ$, $(21,6 \pm 0,2)^\circ$ и $(22,4 \pm 0,2)^\circ$ при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15419 нм.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой форму А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся наличием дифрактограммы XRPD, по существу такой же, как показано на фиг. 1 настоящего изобретения, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-К-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15418 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к

кристаллической форме, представляющей собой форму А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся температурой начала плавления, составляющей $98 \pm 5^\circ\text{C}$, при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой форму А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся максимальной температурой, соответствующей пику точки плавления, составляющей $104 \pm 5^\circ\text{C}$, при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

Кристаллическая форма В

В дополнительном аспекте в настоящем изобретении предусмотрена форма В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для формы В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата представлены в таблице 2.

Таблица 2. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для формы В

Пик	Угол [$2\text{-}\theta$]	Значение d [\AA]
1	9,1	9,658
2	12,0	7,344
3	13,7	6,458
4	14,5	6,122
5	15,7	5,637
6	18,3	4,838
7	21,4	4,151
8	23,0	3,861
9	23,8	3,736

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена форма В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующаяся наличием дифрактограммы XRPD, включающей отражения при значениях угла $2\text{-}\theta$:

$(12,0 \pm 0,2)^\circ$, $(13,7 \pm 0,2)^\circ$ и $(21,4 \pm 0,2)^\circ$; или

$(12,0 \pm 0,2)^\circ$, $(13,7 \pm 0,2)^\circ$, $(18,3 \pm 0,2)^\circ$ и $(21,4 \pm 0,2)^\circ$; или

$(12,0 \pm 0,2)^\circ$, $(13,7 \pm 0,2)^\circ$, $(18,3 \pm 0,2)^\circ$, $(21,4 \pm 0,2)^\circ$ и $(23,8 \pm 0,2)^\circ$; или

$(12,0 \pm 0,2)^\circ$, $(13,7 \pm 0,2)^\circ$, $(18,3 \pm 0,2)^\circ$, $(21,4 \pm 0,2)^\circ$, $(23,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(23,8 \pm 0,2)^\circ$; или

$(9,1 \pm 0,2)^\circ$, $(12,0 \pm 0,2)^\circ$, $(13,7 \pm 0,2)^\circ$, $(18,3 \pm 0,2)^\circ$, $(21,4 \pm 0,2)^\circ$, $(23,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(23,8 \pm 0,2)^\circ$; или

$(9,1 \pm 0,2)^\circ$, $(12,0 \pm 0,2)^\circ$, $(13,7 \pm 0,2)^\circ$, $(14,5 \pm 0,2)^\circ$, $(18,3 \pm 0,2)^\circ$, $(21,4 \pm 0,2)^\circ$, $(23,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(23,8 \pm 0,2)^\circ$; или

$(9,1 \pm 0,2)^\circ$, $(12,0 \pm 0,2)^\circ$, $(13,7 \pm 0,2)^\circ$, $(14,5 \pm 0,2)^\circ$, $(15,7 \pm 0,2)^\circ$, $(18,3 \pm 0,2)^\circ$, $(21,4 \pm 0,2)^\circ$, $(23,0 \pm 0,2)^\circ$ и $(23,8 \pm 0,2)^\circ$ при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15419 нм.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой форму В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся наличием дифрактограммы XRPD, по существу такой же, как показано на фиг. 2 настоящего изобретения, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15418 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой форму В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся температурой начала плавления, составляющей $184 \pm 5^\circ\text{C}$, при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой форму В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся максимальной температурой, соответствующей пику точки плавления, составляющей $185 \pm 5^\circ\text{C}$ при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

Кристаллическая форма С.

В дополнительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена форма С метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для формы С метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата показаны в таблице 3.

Таблица 3. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для формы С

Пик	Угол [$2\text{-}\theta$]	Значение d [Å]
1	7,0	12,613
2	10,3	8,554
3	11,3	7,844
4	12,3	7,162

5	12,8	6,914
6	14,0	6,331
7	15,5	5,701
8	16,6	5,338
9	17,3	5,109
10	18,2	4,874
11	20,6	4,310
12	22,0	4,036
13	22,7	3,908
14	23,2	3,831

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к форме С метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся наличием дифрактограммы XRPD, включающей отражения при значениях угла 2-тета:

(10,3 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)° и (20,6 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)° и (20,6 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)° и (22,7 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (18,2 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)° и (22,7 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (18,2 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)°, (22,7 ± 0,2)° и (22,0 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (16,6 ± 0,2)°, (18,2 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)°, (22,7 ± 0,2)° и (22,0 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (16,6 ± 0,2)°, (18,2 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)°, (22,7 ± 0,2)° и (22,0 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (16,6 ± 0,2)°, (18,2 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)°, (22,7 ± 0,2)°, (22,0 ± 0,2)° и (23,2 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (12,3 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (16,6 ± 0,2)°, (18,2 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)°, (22,7 ± 0,2)°, (22,0 ± 0,2)° и (23,2 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (12,3 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (16,6 ± 0,2)°, (17,3 ± 0,2)°, (18,2 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)°, (22,7 ± 0,2)°, (22,0 ± 0,2)° и (23,2 ± 0,2)°; или
 (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (12,3 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (14,0 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (16,6 ± 0,2)°, (17,3 ± 0,2)°, (18,2 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)°, (22,7 ± 0,2)°, (22,0 ± 0,2)° и (23,2 ± 0,2)°; или
 (7,0 ± 0,2)°, (10,3 ± 0,2)°, (11,3 ± 0,2)°, (12,3 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (14,0 ± 0,2)°, (15,5 ± 0,2)°, (16,6 ± 0,2)°, (17,3 ± 0,2)°, (18,2 ± 0,2)°, (20,6 ± 0,2)°, (22,7 ± 0,2)°, (22,0 ± 0,2)° и (23,2 ± 0,2)° при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Си-K-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15419 нм.

В еще одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к

кристаллической форме, представляющей собой форму С метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся наличием дифрактограммы XRPD, по существу такой же, как показано на фиг. 3 настоящего изобретения, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15418 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой форму С метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся температурой начала плавления, составляющей $178 \pm 5^\circ\text{C}$, при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой форму С метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся максимальной температурой, соответствующей пику точки плавления, составляющей $178 \pm 5^\circ\text{C}$ при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

Гидрат А

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к гидрату А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для кристаллической формы, представляющей собой гидрат А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, показаны в таблице 4.

Таблица 4. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для гидрата А

Пик	Угол [$^\circ 2\text{-тета}$]	Значение d [Å]
1	10,0	8,857
2	10,6	8,323
3	11,5	7,709
4	12,8	6,937
5	14,4	6,154
6	17,5	5,051
7	18,1	4,893
8	20,0	4,436
9	20,8	4,273
10	22,9	3,878
11	23,5	3,787

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к гидрату А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующемуся наличием дифрактограммы XPRD, включающей отражения при значениях угла 2-тета:

(10,0 ± 0,2)°, (10,6 ± 0,2)° и (23,5 ± 0,2)°; или
 (10,0 ± 0,2)°, (10,6 ± 0,2)°, (23,5 ± 0,2)° и (25,0 ± 0,2)°; или
 (10,0 ± 0,2)°, (10,6 ± 0,2)°, (14,4 ± 0,2)°, (23,5 ± 0,2)° и (25,0 ± 0,2)°; или
 (10,0 ± 0,2)°, (10,6 ± 0,2)°, (14,4 ± 0,2)°, (22,9 ± 0,2)°, (23,5 ± 0,2)° и (25,0 ± 0,2)°; или
 (10,0 ± 0,2)°, (10,6 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (14,4 ± 0,2)°, (22,9 ± 0,2)°, (23,5 ± 0,2)° и (25,0 ± 0,2)°; или
 (10,0 ± 0,2)°, (10,6 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (14,4 ± 0,2)°, (17,5 ± 0,2)°, (22,9 ± 0,2)°, (23,5 ± 0,2)° и (25,0 ± 0,2)°; или
 (10,0 ± 0,2)°, (10,6 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (14,4 ± 0,2)°, (17,5 ± 0,2)°, (18,1 ± 0,2)°, (22,9 ± 0,2)°, (23,5 ± 0,2)° и (25,0 ± 0,2)°; или
 (10,0 ± 0,2)°, (10,6 ± 0,2)°, (11,1 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (14,4 ± 0,2)°, (17,5 ± 0,2)°, (18,1 ± 0,2)°, (22,9 ± 0,2)°, (23,5 ± 0,2)° и (25,0 ± 0,2)°; или
 (10,0 ± 0,2)°, (10,6 ± 0,2)°, (11,1 ± 0,2)°, (12,8 ± 0,2)°, (14,4 ± 0,2)°, (17,5 ± 0,2)°, (18,1 ± 0,2)°, (20,0 ± 0,2)°, (22,9 ± 0,2)°, (23,5 ± 0,2)° и (25,0 ± 0,2)°; при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15419 нм.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой гидрат А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся наличием дифрактограммы XRPD, по существу такой же, как показано на фиг. 4 настоящего изобретения, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30°C с использованием излучения Cu-K-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15418 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой гидрат А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся наличием широкого эндотермического явления с максимальной температурой, соответствующей пику при 109 ± 10°C, при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

Гидрат В

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к гидрату В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для кристаллической формы, представляющей собой гидрат В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-

b]пиридин-3-карбоксилата, показаны в таблице 5.

Таблица 5. Наиболее выраженные пики порошковой рентгеновской дифракции для гидрата В

Пик	Угол [$^{\circ}$ 2-тета]	Значение d [\AA]
1	5,5	16,076
2	8,4	10,545
3	8,7	10,168
4	11,0	8,066
5	13,0	6,817
6	16,5	5,380
7	17,9	4,941
8	19,6	4,517
9	20,6	4,305
10	24,0	3,706

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к гидрату В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующемуся наличием дифрактограммы XRPD, включающей отражения при значениях угла 2-тета:

$(5,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,4 \pm 0,2)^{\circ}$ и $(13,0 \pm 0,2)^{\circ}$; или
 $(5,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,4 \pm 0,2)^{\circ}$, $(13,0 \pm 0,2)^{\circ}$ и $(19,6 \pm 0,2)^{\circ}$; или
 $(5,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,4 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,7 \pm 0,2)^{\circ}$, $(13,0 \pm 0,2)^{\circ}$ и $(19,6 \pm 0,2)^{\circ}$; или
 $(5,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,4 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,7 \pm 0,2)^{\circ}$, $(13,0 \pm 0,2)^{\circ}$, $(16,5 \pm 0,2)^{\circ}$ и $(19,6 \pm 0,2)^{\circ}$; или
 $(5,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,4 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,7 \pm 0,2)^{\circ}$, $(13,0 \pm 0,2)^{\circ}$, $(16,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(19,6 \pm 0,2)^{\circ}$ и $(20,6 \pm 0,2)^{\circ}$; или

$(5,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,4 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,7 \pm 0,2)^{\circ}$, $(11,0 \pm 0,2)^{\circ}$, $(13,0 \pm 0,2)^{\circ}$, $(16,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(19,6 \pm 0,2)^{\circ}$ и $(20,6 \pm 0,2)^{\circ}$; или

$(5,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,4 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,7 \pm 0,2)^{\circ}$, $(11,0 \pm 0,2)^{\circ}$, $(13,0 \pm 0,2)^{\circ}$, $(16,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(17,9 \pm 0,2)^{\circ}$, $(19,6 \pm 0,2)^{\circ}$ и $(20,6 \pm 0,2)^{\circ}$; или

$(5,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,4 \pm 0,2)^{\circ}$, $(8,7 \pm 0,2)^{\circ}$, $(11,0 \pm 0,2)^{\circ}$, $(13,0 \pm 0,2)^{\circ}$, $(16,5 \pm 0,2)^{\circ}$, $(17,9 \pm 0,2)^{\circ}$, $(19,6 \pm 0,2)^{\circ}$, $(20,6 \pm 0,2)^{\circ}$ и $(24,0 \pm 0,2)^{\circ}$; при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30 $^{\circ}$ C с использованием излучения Си-К-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15419 нм.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой гидрат В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся наличием дифрактограммы XRPD, по существу такой же, как показано на фиг. 5 настоящего изобретения, при измерении при температуре в диапазоне от 20 до 30 $^{\circ}$ C с использованием излучения Си-К-альфа_{1,2} с длиной волны 0,15418 нм.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме, представляющей собой гидрат В метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, характеризующейся наличием широкого эндотермического явления с максимальной температурой, соответствующей пику при $93 \pm 10^\circ\text{C}$, при измерении с помощью DSC при скорости нагревания, составляющей 10 К/мин.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к композиции, содержащей кристаллические формы (R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, как определено в любом из вариантов осуществления, описанных выше, причем указанная композиция практически не содержит какой-либо другой твердой формы метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата. Например, композиция, содержащая кристаллический гидрат А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата по настоящему изобретению, содержит не более 20 вес.%, предпочтительно не более 10 вес.%, более предпочтительно не более 5, 4, 3, 2 или 1 вес.% любой другой твердой формы метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, в пересчете на вес композиции.

Клеточная линия Ca_v1.2-HEK293(AUX)

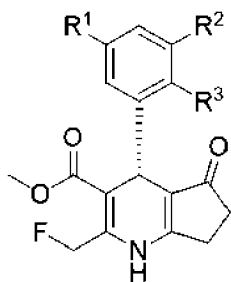
В одном аспекте настоящее изобретение относится к клетке, содержащей субъединицу альфа1С ($\alpha 1\text{C}$) CaV1.2 человека (кодируемую вариантом 14 транскрипта SACNA1C человека; идентификатор GenBank: NM_001129840), вспомогательную субъединицу альфа2дельта ($\alpha 2\Delta 2$) (кодируется вариантом 3 транскрипта SACNA2D2 человека; идентификатор GenBank: NM_001174051) и вспомогательную субъединицу бета2 ($\beta 2$) (кодируемую вариантом 2 транскрипта SACNB2 человека; идентификатор GenBank: NM_201596), где субъединица $\alpha 1\text{C}$ экспрессируется конститутивно, а экспрессия субъединицы $\alpha 2\Delta 2$ и субъединицы $\beta 2$ индуцируется доксициклином. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению клетки в способе скрининга соединений на биологическую активность. В одном аспекте клетка предусматривает стабильную клеточную линию, например, HEK293, экспрессирующую конститутивно субъединицу $\alpha 1\text{C}$, и экспрессирующую субъединицу $\alpha 2\Delta 2$ и субъединицу $\beta 2$, индуцируемую доксициклином. В другом аспекте стабильную клеточную линию получают путем трансфекции ДНК или вирусной трансдукции, например, с помощью лентивируса или бакуловируса. В одном аспекте клетка предусматривает клеточную линию, например, HEK293, полученную в результате транзиторной трансфекции ДНК, конститутивно экспрессирующую субъединицу $\alpha 1\text{C}$, и экспрессирующую субъединицу $\alpha 2\Delta 2$ и субъединицу $\beta 2$, индуцируемую доксициклином. В другом аспекте настоящего изобретения соединения являются активаторами Ca_v1.2. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению клетки в способе идентификации средства для

лечения, предупреждения и/или диагностики заболевания или расстройства, например, шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации. В некоторых аспектах средство представляет собой активатор $Ca_v1.2$.

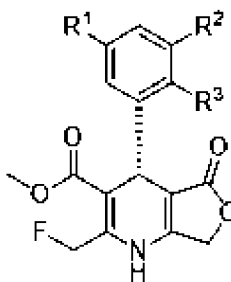
Промежуточные соединения и примеры

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие его.

Все примеры разделяли на единственные энантиомеры и проводили их испытания в анализе Sophion Qpatch, описанном в разделе «Биологические данные» ниже. Однако стереохимия каждого энантиомера не была определена. Стереохимию активного энантиомера для метил-(R)-4-(2-((S)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата из примера 6 и метил-(R)-4-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата из примера 9, анализировали с применением рентгеноструктурной кристаллографии монокристалла и определили, что активным энантиомером являлся R-энантиомер. Следовательно, предполагается, что R-энантиомеры соединений, представляющих собой метил-2-(фторметил)-5-оксо-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат и метил-2-(фторметил)-5-оксо-4-фенил-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат, изображенных ниже, являются активными энантиомерами.



метил-(R)-2-(фторметил)-5-оксо-4-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



метил-(R)-2-(фторметил)-5-оксо-4-фенил-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат

Номера примеров (пример 1, 2, 3 и т. д.) приведены для активных энантиомеров, которые, как предполагается, все характеризуются R-конфигурацией. Всем остальным изомерам, выделенным в результате синтеза, были присвоены номера примеров с буквами (пример 1b, 2b, 3b и т. д.). Хотя есть убедительные доказательства того, что R-конфигурация является желаемой стереохимией, все еще существует вероятность того, что S-энантиомер может быть активным энантиомером.

Значения температуры приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, все операции выпаривания осуществляли при пониженном давлении, как правило, от приблизительно 15 мм рт. ст. до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных материалов подтверждается посредством стандартных аналитических способов, например микроанализа и определения спектроскопических характеристик, например посредством MS, IR, ЯМР.

Все исходные материалы, структурные элементы, реагенты, кислоты, основания, дегидрирующие средства, растворители и катализаторы, используемые для синтеза соединений по настоящему изобретению, являются коммерчески доступными либо могут быть получены с помощью способов органического синтеза, известных специалисту в данной области техники. Также соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством осуществления способов органического синтеза, известных рядовому специалисту в данной области техники, как показано в следующих примерах. Используемые сокращения являются общепринятыми в данной области техники или приведены ниже:

¹H ЯМР протонный ядерный магнитный резонанс

AUX Вспомогательная субъединица канала Ca_v1.2

C градусы Цельсия

CD₃OD метанол-d₄

CDCl₃ хлороформ-d

CNO клетки яичника китайского хомячка

Ct пороговый цикл в количественном анализе полимеразной цепной реакции

d дублет

DAST трифторид диэтиламиносеры

DCM дихлорметан

dd дублет дублетов

DME 1,4-диметоксиэтан

DMEM среда Игла, модифицированная по Дульбекко

DMF N, N-диметилформамид

DMSO диметилсульфоксид

DMSO-d₆ диметилсульфоксид-d₆

D-PBS фосфатно-солевой буферный раствор по Дульбекко

EC₅₀ концентрация полумаксимального эффекта

EDTA этилендиаминтетрауксусная кислота

EGTA этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N, N,N',N'-тетрауксусная кислота

Eq эквиваленты

EtOAc этилацетат

FAM 6-карбоксифлуоресцеин

FCS сайт расщепления фурином

FRT целевой сайт распознавания флиппазы

г грамм

ч. час(ы)

H₂O вода

HEPES 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота

HOBT 1-гидрокси-7-азабензотриазол

HPLC жидкостная хроматография высокого давления

HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения

Hrs часы

Гц герц

IACUC Институциональный комитет по уходу за животными и их использованию

IPA изопропиловый спирт

кг килограмм

л литр

LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

M моль/л

m мультиплет

масса/заряд соотношение массы и заряда

мг миллиграмм

МГц мегагерц

мин. минуты

мл миллилитр

мл миллилитр

мл/мин. миллилитры в минуту

мм миллиметр

mM миллимолярный

ммоль миллимоль

mRNA матричная рибонуклеиновая кислота

MS масс-спектрометрия

mV мвольт на мкл

N нормальный

n-BuLi н-бутиллитий

ЯМР ядерный магнитный резонанс

NOESY спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера

pCMV промотор цитомегаловируса
 P2A пептидная последовательность саморасщепления, полученная из свиного
 тешовируса-1
 PdCl₂(dppf) дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)
 PD фармакодинамика
 PK фармакокинетика
 ppm частей на миллион
 PyBOP бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат
 QT временной интервал между зубцом Q и зубцом T электрокардиографа
 rac рацемический
 rpm обороты в минуту
 РНК рибонуклеиновая кислота
 к. т. комнатная температура
 Rt время удерживания
 RT-PCR полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
 s синглет
 SFC сверхкритическая флюидная хроматография
 SFM среда без сыворотки
 SNP однонуклеотидный полиморфизм
 t триплет
 TFA трифторуксусная кислота
 THF тетрагидрофуран
 μ L микролитр
 μ m микрометр
 UPLC сверхэффективная жидкостная хроматография
 УФ ультрафиолетовое излучение
 VIC 2'-хлор-7'фенил-1,4-дихлор-6-карбоксифлуоресцеин
 v/v процент объем/объем

Рентгеновская кристаллография низкомолекулярных веществ

Сбор данных

Данные об интенсивности собирали при 100 К на трехкружном дифрактометре Bruker AXS с

монохроматором для излучения Cu(K α), генератором с вращающимся анодом и тонкой фокусировкой и детектором Smart 6000 CCD,

используя программное обеспечение SMART (Bruker AXS (2003)). Проводили 16 ω -сканирований при различных ϕ -положениях

для обеспечения соответствующего дублирования данных. Обработка данных и глобальное уточнение ячейки

проводили с помощью программного обеспечения Saint (Bruker AXS (2012)). Использовали полуэмпирическую коррекцию поглощения

на основе значений интенсивности симметрично-связанных отражений, измеренных при

различных угловых установках с использованием программного обеспечения SADABS версии 2016/2 (Krause L (2015)). Коэффициент экстинкции

уточнен до 0,00048(11). Приведены кристаллографические данные, параметры сбора данных и

результаты сходимости.

Определение и уточнение структуры

Структуру определяли с помощью метода построения карт обратного пространства, и последующего синтеза DF, и

уточняли на основе полноматричного метода наименьших квадратов по F₂ с применением пакета программного обеспечения SHELXTL (Sheldrick

GM (2001)) с SHELXL-2013/4.

Литературные источники:

Allen FH, Kennard O, Watson D et al (1987) Tables of Bond Lengths determined by X-Ray

and Neutron Diffraction. Part 1, Bond Lengths in Organic Compounds. J. Chem. Soc. Perkin

Trans II; S1-S19.

Bruker AXS (2005) SMART V5.632. Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA.

Bruker AXS (2012) SAINT V7.36A. Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA.

Krause L, Herbst-Irmer R, Sheldrick GM et al (2015) Comparison of silver and molybdenum

microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination. J. Appl. Cryst.; 48: 3-10.

Spek AL (2003) Single-crystal structure validation with the program PLATON. J. Appl.

Cryst.; 36: 7-13.

Sheldrick GM (2001) SHELXTL V6.12. Bruker AXS Inc.. Madison, WI, USA.

Способ 1 LCMS.

Прибор: Waters Acquity UPLC, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 мкм, 21×30 мм; время прогона 2 мин., 2% растворитель В от 0 до 0,1 мин., 2 → 98% растворитель В:растворитель А от 0,1 до 1,8 мин., 98% растворитель В в течение 0,2 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.), растворитель В=0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (об./об.). Объем вводимой пробы 2-5 мкл; матрица для ультрафиолетового обнаружения 210-400, диапазон определяемой массы 120-1250 (ионизация электрораспылением); колонка при 50°C; скорость потока 1,0 мл/мин.

Способ 2 LCMS.

Прибор: Waters Acquity UPLC, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 мкм, 21×50 мм; время прогона 2 мин., 2% растворитель В от 0 до 0,1

мин., 2 → 98% растворитель В:растворитель А от 0,1 до 1,8 мин., 98% растворитель В в течение 0,2 мин. Растворители: растворитель А=5 мМ гидроксид аммония в воде, растворитель В=5 мМ гидроксид аммония в ацетонитриле. Объем вводимой пробы 2-5 мкл; матрица для ультрафиолетового обнаружения 210-400, диапазон определяемой массы 120-1250 (ионизация электрораспылением); колонка при 50°C; скорость потока 1,0 мл/мин.

Способ 3 LCMS.

Прибор: Waters Acquity UPLC, детектор с фотодиодной матрицей; колонка Acquity UPLC VEN C₁₈ 1,7 мкм, 21×30 мм; время прогона 5,2 мин., 2 → 98% растворитель В:растворитель А от 0 до 5,15 мин., 98% растворитель В от 5,15 до 5,20 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.), растворитель В=0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (об./об.). Объем вводимой пробы 2-5 мкл; матрица для ультрафиолетового обнаружения 210-400, диапазон определяемой массы 120-1600; колонка при 50°C, скорость потока 1,0 мл/мин.

Способ 4 LCMS.

Прибор: Waters Acquity UPLC, детектор с фотодиодной матрицей; колонка Acquity UPLC VEN C₁₈ 1,7 мкм, 21×30 мм; время прогона 5,2 мин., 2 → 98% растворитель В:растворитель А от 0 до 5,15 мин., 98% растворитель В от 5,15 до 5,20 мин. Растворители: растворитель А=5 мМ гидроксид аммония в воде, растворитель В=5 мМ гидроксид аммония в ацетонитриле. Объем вводимой пробы 2-5 мкл; матрица для ультрафиолетового обнаружения 210-400, диапазон определяемой массы 120-1600; колонка при 50°C, скорость потока 1,0 мл/мин.

Способ 5 LCMS.

Прибор: Agilent 1200 LC/G1956A, диодно-матричный детектор; колонка: Chromolith Flash C₁₈, 1,6 микрона, 2×25 мм; время прогона 1,5 мин., 5 → 95% растворитель В: растворитель А от 0 → 1,2 минуты и затем 95% растворитель В от 1,21 → 1,5 минуты. Растворители: растворитель А= 0,0375% TFA в воде (об./об.), растворитель В= 0,01875% TFA в ацетонитриле (об./об.). Объем вводимой пробы 2-5 мкл; ультрафиолетовое обнаружение 220 и 254 нм, диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); колонка при 50°C; скорость потока 1,5 мл/мин.

Способ 6 LCMS.

Прибор: SHIMADZU LCMS-2020, фотодиодно-матричный детектор; колонка: Kinetex EVO C₁₈, 5 мкм, 1×30 мм; время прогона 1,55 мин., 5 → 95% растворитель В:растворитель А от 0 → 1,20 минуты и затем 95% растворитель В от 1,21 минуты до 1,55 минуты. Растворители: растворитель А= 0,025% NH₄OH в воде об./об.), растворитель В= ацетонитрил. Объем вводимой пробы 2-5 мкл; ультрафиолетовое обнаружение 220 и 254 нм, диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); колонка при 40°C; скорость потока 1,5 мл/мин.

Способ 7 LCMS.

Прибор: API2000, колонка: Mercury MS Synergi 2 мкм, 20X4,0 мм, C12; градиент:

A- 0,1% муравьиной кислоты в воде/B- ацетонитрил: время/%B: 0,0/30, 0,5/30, 1,5/95, 2,0/95, 2,5/30, 3,0/30, поток 2,0 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 190-400, диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 30°C.

Способ 8 LCMS.

Прибор: API3000, колонка: Synergi 2,5 мкм, MAX-RP 100 A Mercury, 20X4,0 мм; градиент: 0,1% муравьиной кислоты в воде B: ацетонитрил: время % B 0/10, 0,5/20, 1,5/95, 2,0/95, 2,5/10, 3/10, поток 2,0 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 190-400 (хроматограмма общей длины волны), диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 30°C.

Способ 9 LCMS.

Прибор: API3000, колонка: Synergi 2,5 мкм, 50×4,6 мм, MAX-RP 100 A; градиент: 0,1% муравьиной кислоты в воде B: ацетонитрил: время 0,0/10, 0,2/50, 1,0/95, 1,5/100, 2,5/95, 2,9/50, 3,2/10, 4/10, поток 1,2 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 190-400 (хроматограмма общей длины волны), диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 30°C.

Способ 10 LCMS.

Shimadzu, колонка: Mercury MS Synergi 2,5 мкм, 20X4,0 мм, C12; градиент: A- 0,1% муравьиной кислоты в воде/B- ацетонитрил: время/%B: 0,1/5, 0,5/5, 1,0/95, 1,5/95, 2,0/5, 3,0/5, поток 2,0 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 200-400 (хроматограмма общей длины волны), диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 40°C.

Способ 11 LCMS.

Shimadzu, колонка: Kinetex 5 мкм EVO C18 100A, (100×2,1 мм); градиент: A- 0,1% муравьиной кислоты в воде/B- ацетонитрил: время/%B: 0/5, 1/30, 3/95, 4/95, 4,1/5, 6/5, поток 1,4 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 200-400 (хроматограмма общей длины волны), диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 40°C.

Способ 12 LCMS.

Shimadzu, колонка: Synergi 2,5 мкм, MAX-RP 100 A, (20X4,0 мм) Mercury; градиент: A- 0,1% муравьиной кислоты в воде/B- ацетонитрил: время/%B: 0,1/5, 0,5/5, 1,0/95, 1,5/95, 2,0/5, 3,0/5, поток 2,0 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 200-400 (хроматограмма общей длины волны), диапазон определяемой массы 100-1000 (ионизация электрораспылением); температура колонки 40°C.

Способ 13 LCMS.

Acquity, Колонка: UPLC VEN C18 1,7 мкм 2,1×50 мм; Градиент: A- 0,1% муравьиной кислоты в воде/B- ацетонитрил: время прогона 2,2 мин., 2 → 98% растворитель B: растворитель A от 0 → 1,76 минут и затем 95% растворитель B от 1,76 до 2,0 минут; поток 1,0 мл/мин.; матрица для ультрафиолетового обнаружения 210-400 нм; диапазон определяемой массы 100-2050 Да; HRMS_2 мин.; температура колонки 50°C

Способы очистки с помощью препаративной HPLC:

Способ 1. Колонка для HPLC: XBRIDGE -C18 (19,0×150 мм, 5 микрон), подвижная фаза-А: 0,1% TFA в H₂O, В: CH₃CN, градиент (время / % В): 0/20, 2/20, 8/50) скорость потока: [19 мл/мин.].

Способ 2. Колонка для HPLC: ZORBAX ECLIPSE XDB C18 (21,2 X 150 мм, 5 микрон), подвижная фаза-А: 0,1% TFA в H₂O, В: CH₃CN, градиент (время / % В): 0/10, 2/20, 10/40 и скорость потока: [20 мл/мин.].

Способ 3. HPLC колонка: XBRIDGE C18 (21,2×150 мм, 5 микрон), подвижная фаза-А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, В: CH₃CN, градиент (время / % В): 0/10, 2/20, 8/50 и скорость потока: [18 мл/мин.].

Способ 4. Колонка для HPLC: Gemini NX C18 (21,2×150,00 мм, 5 микрон); подвижная фаза-(А): 0,1% TFA в воде (В): Ацетонитрил/Метанол; поток: 15 мл/мин.; (время/%В 0/20, 2/20, 8/20)

Способ 5. Колонка для HPLC: KINETEX EVO 5 мкм C18 (21,2 X 150 мм), подвижная фаза: ВОДА (А) CH₃CN (В), градиент (время/ % В): 0/20, 2/30, 7/70 и скорость потока: [18 мл/мин.].

Способ 6. Колонка для HPLC: KINETEX C18, (21,2×150 мм), подвижные фазы: А: ВОДА, В: CH₃CN:MeOH, градиент (время / % В): 0/20, 2/30, 7/70, скорость потока: [18 мл/мин.].

Способ 7. Колонка для HPLC: KINETEX (21,2×150 мм, 5 микрон), подвижные фазы: А=0,05% TFA в воде, В=CH₃CN, градиент (время / % В): 0/20, 2/30, 10/60, скорость потока: [20 мл/мин.].

Способы хиральной препаративной HPLC для разделения изомеров:

Способ 1. Колонка: CHIRALPAK IC (10×250 мм, 5 микрон), подвижная фаза: Гексан (А) IPA: MeOH,1:1 (В); скорость потока: 8 мл/мин.; изократический: 96:04(А: В).

Способ 2. Колонка: REGIS WELKO (250×10 мм, 5 микрон), подвижная фаза: Гексан (А): EtOH,1:1 (В); скорость потока : 9 мл/мин.; изократический: 85:15(А: В).

Способ 3. Колонка: CHIRALPAC IG (250×10 мм, 5 микрон), подвижная фаза: IPA (А): MeOH,1:1 (В); скорость потока: 6 мл/мин.; изократический: 98:2(А: В).

Способ 4. Колонка: LUX CELLULOSE-4 (10×250 мм, 5 микрон), подвижная фаза: Гексан (А) EtOH: IPA 1:1 (В); скорость потока: 8 мл/мин.; изократический: 90. 10(А: В).

Способ 5. Колонка: LUX CELLULOSE-4 (10×250 мм, 5 микрон), подвижная фаза: Гексан (А) EtOH: 1:1 (В); скорость потока: 8 мл/мин.; изократический: 90. 10(А: В).

Способ 6. Колонка: LUX CELLULOSE-4 (10×250 мм, 5 микрон), подвижная фаза: Гексан (А); EtOH: MeOH 1:1 (В); скорость потока: 18 мл/мин.; изократический: 90. 10(А: В).

Способ 7. Колонка: LUX CELLULOSE-4 (21,2×250 мм, 5 микрон), подвижная фаза: Гексан (А); EtOH: MeOH 1:1 (В); скорость потока: 19 мл/мин.; изократический: 80. 20(А: В).

Способ 8. Колонка: REGIS (10 X 250 мм, 5 микрон), подвижная фаза: CO₂ (А)

MeOH: EtOH 1:1(B); поток: 13 мл/мин., изократический: 80. 20(A: B).

Способ 9. Колонка: LUX CELLULOSE-4 (10×250 мм, 5 микрон), подвижная фаза: Гексан (A) 0,1% DEA в EtOH: MeOH(50:50) (B); скорость потока: 7 мл/мин.; изократический: 93. 07(A: B).

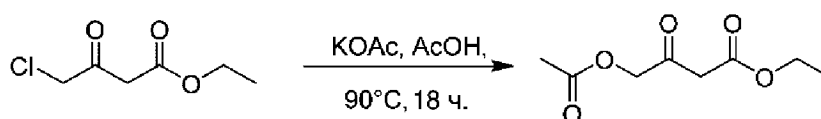
Способы хиральной аналитической HPLC для анализа разделенных изомеров:

Способ 1. Колонка: Lux, Cellulose-4 (250 X 4,6 мм, 5 микрон; подвижная фаза: A=н-гексан, B= 0,1% TFA в этаноле; 1 мл/мин.; изократический: 70. 30 (A: B)

Способ 2. Колонка: LUX CELLULOSE-4 (4,6×250 мм, 5 микрон; подвижная фаза: Гексан (A) EtOH: 1:1 (B); скорость потока: 1 мл/мин.; изократический: 50. 50(A: B).

Способ 3. Колонка: REGIS, (S, S) WHELK-01 (250×4,6 мм, 5 микрон; подвижная фаза: A=н-гексан, B=этанол; скорость потока: 1 мл/мин.; изократический: 70. 30 (A: B).

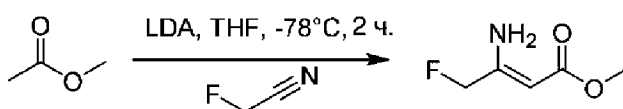
Промежуточное соединение А. Получение этил-4-ацетокси-3-оксобутаноата



К раствору этил-4-хлор-3-оксобутаноата (200 г, 1215,1 ммоль) в уксусной кислоте (1500 мл) добавляли ацетат калия (357 г, 3645,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 90°C в течении 18 ч. Растворитель растворяли в воде (2 л) и экстрагировали в этилацетат (1 л × 4 раза). Фазы EtOAc объединяли и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (2 л), солевого раствора и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→15%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневой жидкости, представляющей собой этил-4-ацетокси-3-оксобутаноат. (152 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,78 (s, 2H), 4,20 (q, J=14,1, 7,2 Гц, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3H).

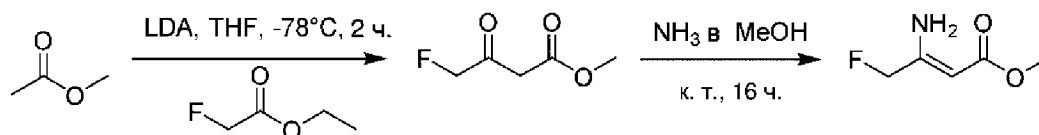
Промежуточное соединение В. Получение метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноата
Способ 1.



Раствор метилацетата (36,5 г, 492,71 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C, к реакционной смеси медленно в течение 20 мин. добавляли диизопропиламид лития в THF (246,44 мл, 2,0 М, 492,71 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C с последующим добавлением по каплям 2-фторацетонитрила (19,4 г, 328,9 ммоль) в раствор тетрагидрофурана (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 1 ч., затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (200 мл) и продукт экстрагировали в этилацетат (5 л). EtOAc промывали насыщенным солевым раствором (500 мл) и высушивали над

Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического твердого вещества, представляющего собой метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноат (16 г).

Способ 2.



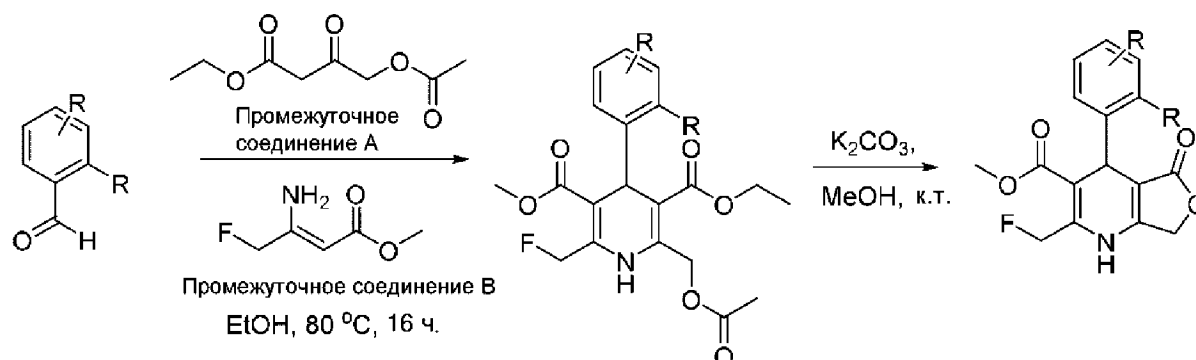
Стадия 1. Раствор метилацетата (83,78 г, 1131,0 ммоль) в тетрагидрофуране (800 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78 °С, затем диизопропиламид лития в THF (565,5 мл, 2,0 М, 1131,0 ммоль) медленно добавляли к реакционной смеси в течение 20 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°С, и затем добавляли по каплям этил-2-фторацетат (100 г, 942,5 ммоль) в раствор тетрагидрофурана (200 мл), и реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 1 ч. Насыщенный раствор хлорида аммония (200 мл) добавляли к реакционной смеси и продукт экстрагировали в этилацетат (5 л). EtOAc промывали насыщенным солевым раствором (500 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением желтых кристаллов метил-4-фтор-3-оксобутаноата (60 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,97 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,76 (d, J=2,3 Гц, 3H), 3,62 (d, J=3,7 Гц, 2H).

Стадия 2. К метил-4-фтор-3-оксобутаноату (со стадии 1, 60 г) в герметичной пробирке при комнатной температуре добавляли насыщенный раствор аммиака в метаноле (300 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета, представляющего собой метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноат (51 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,98 (t, J=0,7, 0,7 Гц, 1H), 4,82 (t, J=0,7, 0,7 Гц, 1H), 4,53 (q, , 1H), 3,53 (d, J=1,2 Гц, 3H).

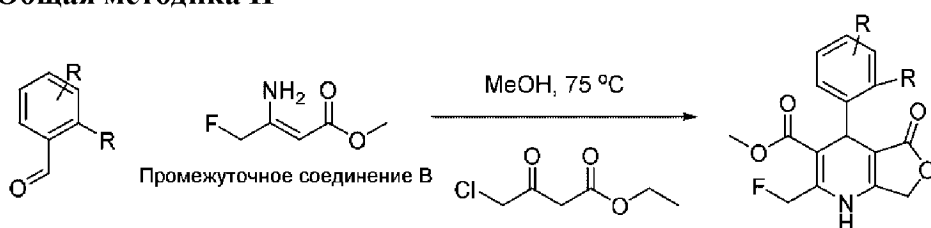
Общая методика I



Стадия 1. К раствору альдегида (1 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноат (промежуточное соединение В, 1 ммоль или 1,2 ммоль) и этил-4-ацетокси-3-оксобутаноат (промежуточное соединение А, 1 ммоль или 1,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (неочищенного).

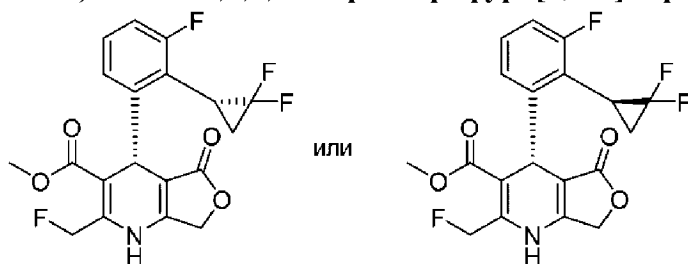
Стадия 2. К неочищенному промежуточному соединению со стадии 1 в метаноле (10 мл) добавляли карбонат калия (5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и добавляли к воде. Продукт экстрагировали в этилацетат (100 мл), промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле.

Общая методика II

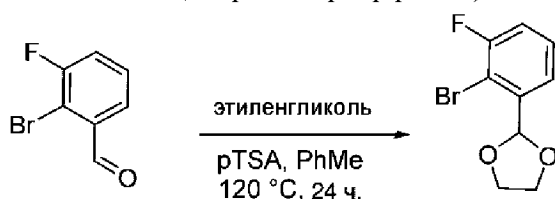


К раствору альдегида (1 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноат (промежуточное соединение В, 1 ммоль или 1,2 ммоль) и этил-4-ацетокси-3-оксобутаноат (промежуточное соединение А, 1 ммоль или 1,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 75°C в течение 16-48 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле.

Пример 1. Метил-(R)-4-(2-((R или S)-2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофууро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Стадия 1: 2-(2-Бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолан

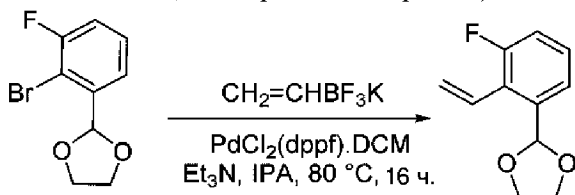


К раствору 2-бром-3-фторбензальдегида (60 г, 295,56 ммоль) и этиленгликоля (65,4 мл, 1182,2 ммоль) в толуоле (600 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (28,11 г, 147,78 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 24 ч. с применением аппарата Дина-Старка. Реакционную смесь выливали в воду (2 л) и

экстрагировали в этилацетат (3 л). EtOAc промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 (1 л), солевого раствора и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолан (60 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42-7,37 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,19-4,09 (m, 4H).

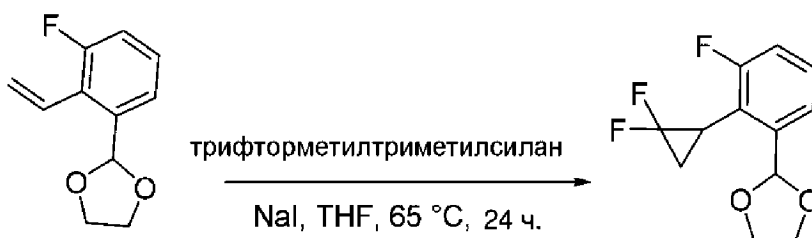
Стадия 2. 2-(3-Фтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолан



К раствору 2-(2-бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 1, 15 г, 60,72 ммоль) и калий винилтрифторбората (16,26 г, 121,45 ммоль) в изопропиловом спирте (200 мл) добавляли триэтиламин (25,5 мл, 182,16 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II).DCM (4,95 г, 6,07 ммоль). Полученный раствор дегазировали аргоном в течение 10 мин. и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью этилацетата (100 мл). Фильтрат добавляли в воду (1 л) и продукт экстрагировали в этилацетат (2 л). Фазу EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(3-фтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолан (7,5 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45-7,41 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 6,82 (dd, $J=17,7, 11,7$ Гц, 1H), 5,82-5,78 (m, 1H), 5,66-5,60 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,18-4,02 (m, 4H).

Стадия 3. 2-(2-(2,2-Дифторциклопропил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан

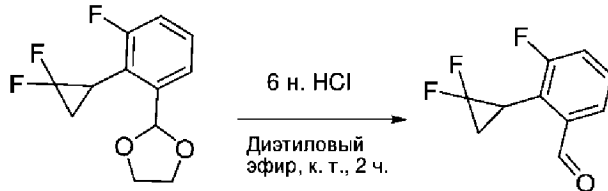


К раствору 2-(3-фтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 2, 6,5 г, 33,47 ммоль) и трифторметилтриметилсилана (50 мл, 334,7 ммоль) в тетрагидрофуране (120 мл) добавляли йодид натрия (2,5 г, 16,73 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в дихлорметане (100 мл). Полученное промывали водой (50 мл), солевым

раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан (8 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,16-7,03 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,20-4,01 (m, 4H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,02-1,72 (m, 2H).

Стадия 4. 2-(2-(2,2-Дифторциклопропил)-3-фторбенальдегид



К раствору 2-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 3, 8 г, 32,76 ммоль) в диэтиловом эфире (80 мл) добавляли 6 н. HCl (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл), соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3-фторбенальдегид (3,8 г), в виде бесцветной жидкости.

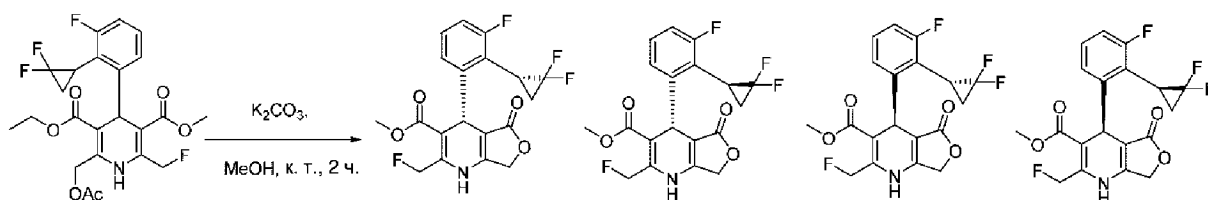
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,28 (s, 1H), 7,70 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H).

Стадия 5. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 4, (1,0 г, 4,996 ммоль), промежуточное соединение A (945 мг, 4,996 ммоль) и промежуточное соединение B (665 мг, 4,996 ммоль) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (1,4 г, неочищенный). Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки и анализа.

Стадия 6. Метил-4-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали с применением стадии 2 общей методики I (с применением промежуточного соединения со стадии 5, 1,4 г, 2,884 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (125 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Образец хирально разделяли на два продукта с применением хиральной SFC: Колонка: Lux-cellulose-2 21×250 мм 5 мкм; скорость потока: 80 г в минуту; соразворитель: 20% 1:1 MeOH:IPA; обнаружение: 344 нм; Установленное значение BPR: 125 бар.

Полученные пики 1 и 2 из предыдущего разделения разделяли на 4 изомера с применением хиральной SFC: Колонка: WO1 SS 21×250 мм; скорость потока: 80 г в минуту; соразворитель: 15% IPA; обнаружение: 344 нм; Установленное значение BPR: 150 бар.

Пример 1

20 мг указанного в заголовке соединения в качестве стереоизомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета (61%).

SFC Rt=2,49; подвижная фаза: 5-55% (1:1) MeOH IPA w/ 10 mM NH₄OH в CO₂ 5 мл/мин.; колонка: Lux Cellulose-2, 4,6×100 мм, 5 мкм

LCMS Rt=2,12 min; MS масса/заряд 398,3 [M+H]⁺; [Способ 3]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,13 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,31 (td, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 7,20-6,83 (m, 2H), 5,78-5,41 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 5,03-4,73 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,86 (td, J=12,4, 8,5 Гц, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,18 (dt, J=12,2, 5,5 Гц, 1H).

Пример 1b

15 мг стереоизомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета (46%).

SFC Rt=2,42; подвижная фаза: 5-55% (1:1) MeOH IPA w/ 10 mM NH₄OH в CO₂ 5 мл/мин.; колонка: Lux Cellulose-2, 4,6×100 мм, 5 мкм

LCMS Rt=2,15 min; MS масса/заряд 398,2 [M+H]⁺; [Способ 3]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,33 (td, J=8,1, 5,8 Гц, 1H), 7,25-6,92 (m, 2H), 5,94-5,54 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,79 (d, J=1,4 Гц, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,35-2,19 (m, 1H), 1,88 (dtd, J=14,0, 8,2, 3,2 Гц, 1H).

Пример 1c

24 мг стереоизомера, элюируемого третьим, в виде твердого вещества белого цвета (73%)

SFC Rt=2,73 мин.; подвижная фаза: 5-55% (1:1) MeOH IPA w/ 10 mM NH₄OH в CO₂ 5 мл/мин.; колонка: Lux Cellulose-2, 4,6×100 мм, 5 мкм

LCMS Rt=2,16 mins; MS масса/заряд 398,3 [M+H]⁺; [Способ 3]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,31 (td, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 7,18-6,87 (m, 2H), 5,61 (dd, J=47,8, 4,0 Гц, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,98-4,78 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,86 (td, J=12,5, 8,5 Гц, 1H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,18 (tt, J=12,8, 6,8 Гц, 1H).

Пример 1d

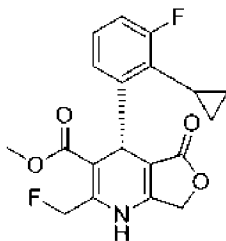
15 мг стереоизомера, элюируемого четвертым, в виде твердого вещества белого цвета (46%)

SFC Rt=2,78 мин.; подвижная фаза: 5-55% (1:1) MeOH IPA w/ 10 mM NH₄OH в CO₂ 5 мл/мин.; колонка: Lux Cellulose-2, 4,6×100 мм, 5 мкм

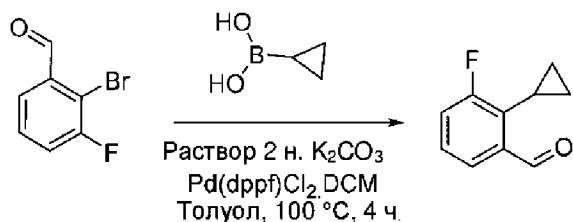
LCMS Rt=2,11 mins; MS масса/заряд 398,1 [M+H]⁺; [Способ 3]

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,08 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,33 (td, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 7,14-6,94 (m, 2H), 5,72 (dd, J=47,8, 4,8 Гц, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,79 (d, J=1,4 Гц, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,15 (d, J=14,7 Гц, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 1H).

Пример 2. Метил-(R)-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Стадия 1. 2-Циклопропил-3-фторбензальдегид

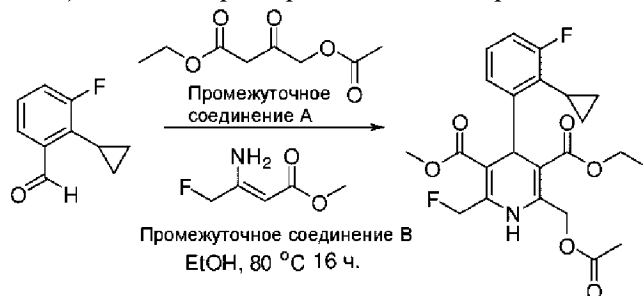


К раствору 2-бром-3-фторбензальдегида (15 г, 73,88 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (7,61 г, 88,66 ммоль) в толуоле (160 мл) добавляли 2 н. K₂CO₃ (25,5 мг, 182,16 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)•DCM (6,03 г, 7,38 ммоль). Полученный раствор дегазировали аргоном в течение 10 мин. и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью этилацетата (200 мл). Фильтрат добавляли к воде (500 мл) и продукт экстрагировали в этилацетат (2 л), фазу EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→1%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(3-фтор-2-

винилфенил)-1,3-диоксолан (11,2 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,70 (s, 1H), 7,63 (dd, $J=1,2, 7,8$ Гц, 1H), 7,35-7,15 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 2H).

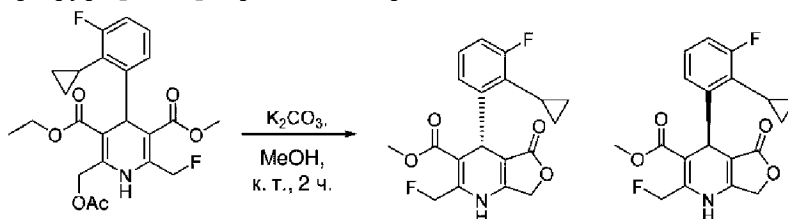
Стадия 2. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 1, 4,0 г, 24,36 ммоль) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (7,0 г, неочищенный).

LCMS $R_t=1,806$ min; MS масса/заряд 450,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; [Способ 7]

Стадия 3. Метил-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали с применением стадии 2 общей методики I (с применением промежуточного соединения со стадии 2, 7,0 г, 15,57 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 \rightarrow 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (1,15 г), в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

150 мг рацемической смеси разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 6].

Пример 2

Получено 50 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC $R_t=6,129$ мин. [хиральный аналитический способ 1]

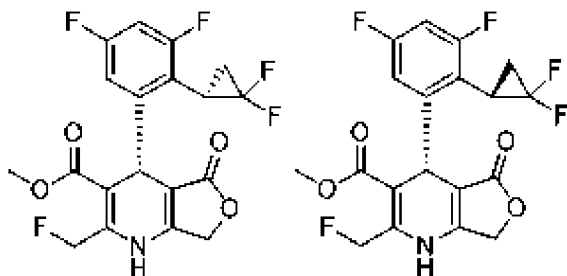
LCMS $R_t=1,538$ min; MS масса/заряд 360,0 $[\text{M}-\text{H}]^-$; [Способ 7]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,15-7,05 (m, 1H), 6,92 (ddd, $J=7,8, 1,2, 0,6$ Гц, 1H), 6,82 (ddd, $J=10,8, 8,2, 1,3$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,71-5,59 (m, 2H), 4,80-4,69 (m, 2H),

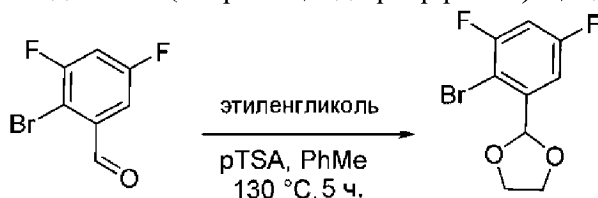
3,55 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 1H), 1,34-1,20 (m, 1H), 1,06-0,96 (m, 2H), 0,82-0,71 (m, 1H).
Способный к обмену NH не обнаружен в спектре.

Пример 3. Метил-(R)-4-(2-((R или S)-2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофурано[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат

и пример 4: метил-(R)-4-(2-((R или S)-2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофурано[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



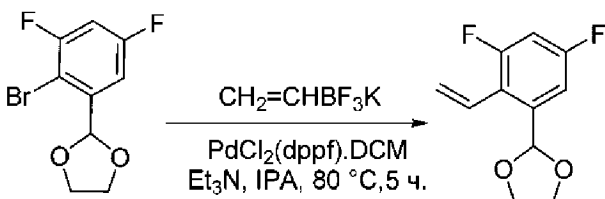
Стадия 1. 2-(2-Бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан



Указанное в заголовке соединение синтезировали по методике, аналогичной стадии 1 примера 1, с применением 10 г 2-бром-3,5-дифторбензальдегида с получением 11,5 г необходимого продукта, представляющего собой 2-(2-бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,15 (m, 1H), 6,49-6,87 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,17-4,04 (m, 4H).

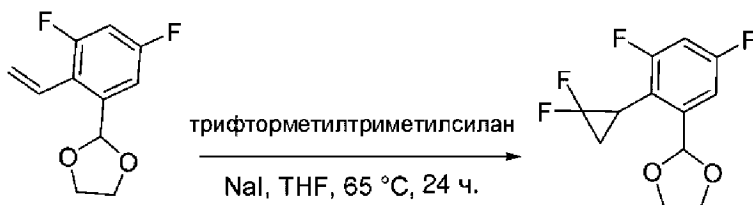
Стадия 2. 2-(3,5-Дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолан



Указанное в заголовке соединение синтезировали по методике, аналогичной стадии 2 примера 1, с применением 2-(2-бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана с получением 2-(3,5-дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолана (3,45 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,16 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 1H), 6,82 (dd, $J=17,7$, 11,7 Гц, 1H), 5,60 (dd, $J=1,2$, 11,7 Гц, 1H), 5,66-5,60 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,18-4,02 (m, 4H).

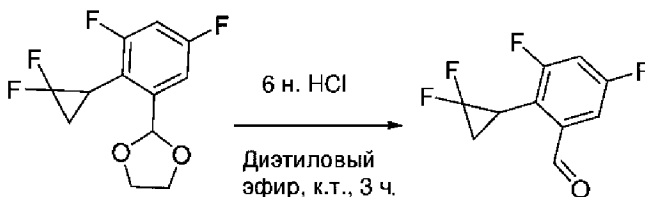
Стадия 3. 2-(2-(2,2-Дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан



К раствору 2-(3,5-дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 2, 2,4 г, 11,31 ммоль) и трифторметилтриметилсилана (16,1 г, 113,1 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли йодид натрия (850 мг, 5,65 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли трифторметилтриметилсилан (16,1 г, 113,1 ммоль) и йодид натрия (850 мг, 5,65 ммоль), полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 24 ч. Затем реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой, органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан (1,5 г), в виде коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,26-7,14 (m, 1H), 6,90-6,77 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,17-4,03 (m, 4H), 2,77-2,66 (m, 1H), 1,98-1,70 (m, 2H).

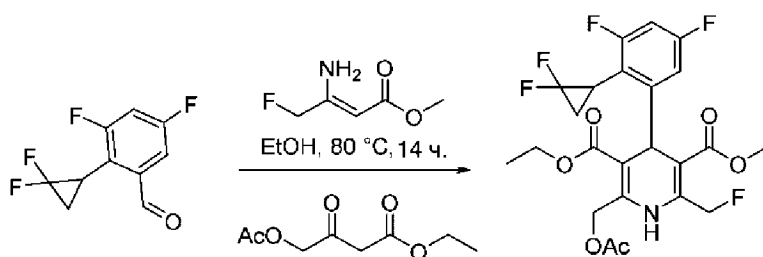
Стадия 4. 2-(2-(2,2-Дифторциклопропил)-3,5-дифторбенальдегид



К раствору 2-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 3, 1,5 г, 5,72 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл) добавляли 6 н. HCl (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→5%) с применением этилацетата в гексане с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторбенальдегид (1,25 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,20-7,05 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 1H), 2,18-1,89 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H).

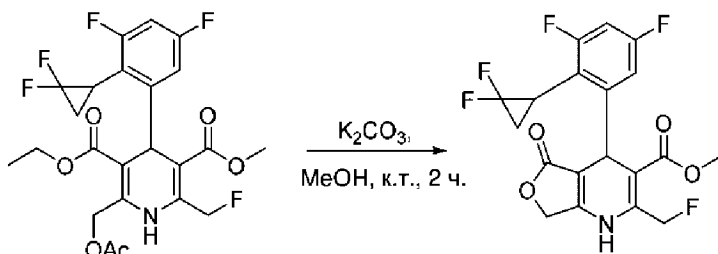
Стадия 5. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя общую стадию 1 способа I (используя альдегид со стадии 4, (1,0 г, 4,58 ммоль), промежуточное соединение А (862 мг, 4,58 ммоль) и промежуточное соединение В (608 мг, 4,58 ммоль)) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (2,5 г, неочищенный).

LCMS Rt=1,683 мин.; MS масса/заряд 504 [M+H]⁺; [Способ 7]

Стадия 6. Метил-4-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали с применением стадии 2 общей методики I (с применением промежуточного соединения из стадии 5, 2,5 г, 4,97 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-(2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (120 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемат разделяли на энантиомеры с помощью хиральной SFC (подвижная фаза: 20% IPA/CO₂ 80 г/мин.; колонка: Whelk-O1 SS 21×250 мм; инструмент: Thar80_SN4740).

Пример 3

20,9 мг стереоизомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета (68,8%).

SFC Rt=2,40 мин. ((SS) Whelk-O1 4,6×100 мм, 5 мкм, 5 → 55% IPA в CO₂).

LCMS Rt=2,27 min; MS масса/заряд 416,2 [M+H]⁺; [Способ 4]

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄) δ 6,93-6,73 (m, 2H), 5,90-5,77 (m, 1H), 5,77-5,64 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,20-3,02 (m, 1H), 2,09 (tdd, J=11,8, 7,5, 5,9 Гц, 1H), 1,95 (ddt, J=16,5, 7,8, 3,4 Гц, 1H).

Пример 4

20,6 мг стереоизомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета (67,8%)

SFC Rt=2,43 мин. ((SS) Whelk-O1 4,6×100 мм, 5 мкм, 5 → 55% IPA в CO₂).

LCMS Rt=2,21 min; MS масса/заряд 416,4 [M+H]⁺; [Способ 4]

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 6,93 -6,72 (m, 2H), 5,74 (d, J=3,6 Гц, 1H), 5,62 (d, J=4,1 Гц, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,00-4,90 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,97-2,80 (m, 1H), 2,68-2,49 (m, 1H), 2,02 (tdd, J=11,9, 7,8, 5,9 Гц, 1H).

Остальные стереоизомеры выделяли в виде примеров 3b и 4b.

Пример 3b

21,6 мг стереоизомера, элюируемого третьим, в виде твердого вещества белого цвета (74,1%)

SFC Rt=2,68 мин. ((SS) Whelk-O1 4,6×100 мм, 5 мкм, 5 → 55% IPA в CO₂).

LCMS Rt=2,22 min; MS масса/заряд 416,6 [M+H]⁺; [Способ 4]

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 6,78-6,63 (m, 2H), 5,76-5,64 (m, 1H), 5,64-5,52 (m, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,07-2,91 (m, 1H), 1,96 (tdd, J=11,8, 7,6, 5,9 Гц, 1H), 1,90-1,77 (m, 1H).

Пример 4b

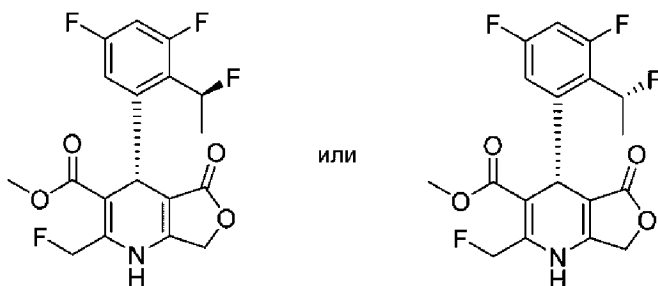
20,6 мг стереоизомера, элюируемого четвертым, в виде твердого вещества белого цвета (70,7%)

SFC Rt=2,79 мин. ((SS) Whelk-O1 4,6×100 мм, 5 мкм, 5 → 55% IPA в CO₂).

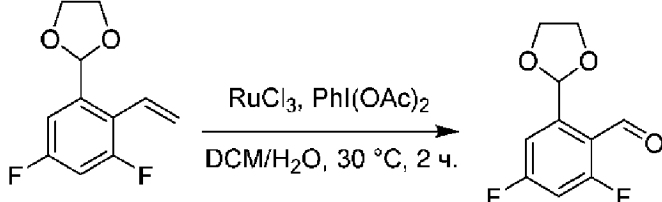
LCMS Rt=2,21 min; MS масса/заряд 416,3 [M+H]⁺; [Способ 4]

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 6,91-6,73 (m, 2H), 5,80-5,67 (m, 1H), 5,67-5,55 (m, 1H), 5,41 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,98-4,88 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,68-2,48 (m, 1H), 2,00 (tdd, J=11,8, 7,8, 5,9 Гц, 1H).

Пример 5. Метил-(R)-4-(3,5-дифтор-2-((R или S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Стадия 1: 2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегид

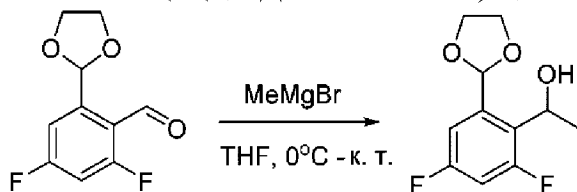


К раствору 2-(3,5-дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолана (полученного в примере 4 со стадии 2, 5 г, 23,58 ммоль) и хлорида рутения·ХН₂О (490 мг, 2,35 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли диацетоксиодбензол (11,4 г, 35,37

ммоль). Полученный раствор перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью этилацетата (200 мл). Фильтрат добавляли в воду (200 мл) и продукт экстрагировали в этилацетат (500 мл). Фазу EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегид (3 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 7,35 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,08 (s, 4H).

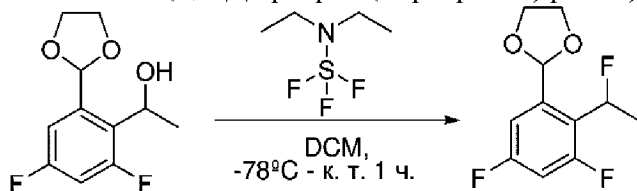
Стадия 2. 1-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4,6-дифторфенил)этан-1-ол



К раствору 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегида (со стадии 1, 1,0 г, 4,67 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли бромид метилмагния (2,33 мл, 3 М в эфире, 4,67 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) при 0°C и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторфенил)этан-1-ола (950 мг), в виде бесцветной жидкости. Неочищенное соединение переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,17 (dd, J=2,4, 6,3 Гц, 1H), 6,89-6,72 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,31 (dd, J=6,9, 13,5 Гц, 1H), 4,15-4,02 (m, 4H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,58 (d, J=9,0 Гц, 3H).

Стадия 3. 2-(3,5-Дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолан

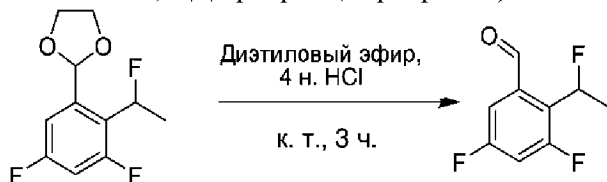


К раствору 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторфенил)этан-1-ола (со стадии 2, 950 мг, 4,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C добавляли трифторид диэтиламиносеры (1,0 г, 6,13 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) при 0°C и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-

(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолан (600 мг), в виде густой желтой жидкости. Неочищенное соединение переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,20 (dd, $J=2,4, 6,3$ Гц, 1H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,15-5,98 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,15-4,02 (m, 4H), 1,70 (dd, $J=6,6, 22,8$ Гц, 3H).

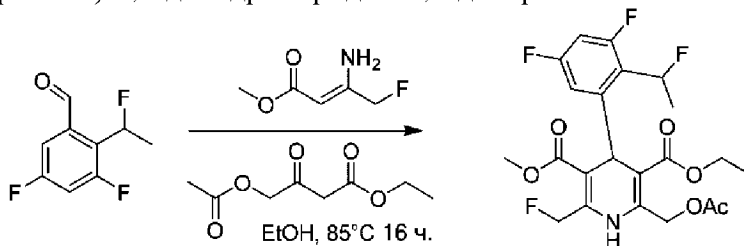
Стадия 4. 3,5-Дифтор-2-(1-фторэтил)бензальдегид



К раствору 2-(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолана (со стадии 3, 600 мг, 2,58 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли 4 н. HCl (2 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл), соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)бензальдегид (200 мг), в виде бесцветной жидкости. (Примечание: полученный альдегид является летучим по своей природе)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,44 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 6,43-6,19 (m, 1H), 1,78 (dd, $J=7,2, 23,1$ Гц, 3H).

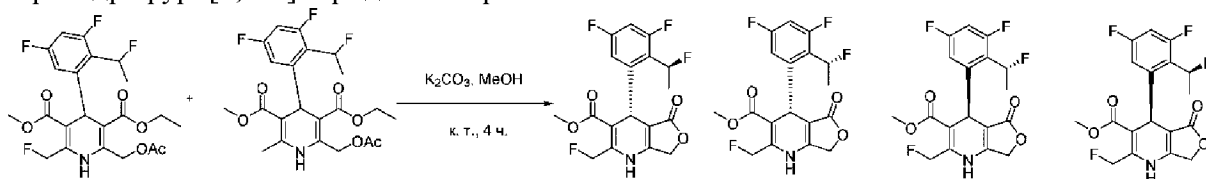
Стадия 5. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 4, (200 мг, 1,06 ммоль)) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат в виде смеси диастереомеров. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без очистки.

LCMS Rt=2,272 min; MS масса/заряд 472,3 [M-H]⁻; [Способ 7]

Стадия 6. Метил-4-(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя смесь промежуточных соединений со стадии 5, 800 мг, 1,75 ммоль), с получением метил-4-(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата (2 г, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Диастереомерную смесь разделяли на два изомера с применением комбинированной флэш-хроматографии (0→80%) с получением 100 мг первого диастереомера в виде твердого вещества белого цвета и 80 мг второго диастереомера в виде твердого вещества белого цвета.

Пик-1: 100 мг и пик-2: далее разделяли 80 мг его энантиомеров с применением препаративной хиральной HPLC [способ 7] с получением четырех изомеров.

Пример 5

Получено 21 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=4,418 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,514 min; MS масса/заряд 384,0 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР: (400 МГц, CD₃OD) δ 6,87-6,74 (m, 2H), 6,46-6,18 (m, 1H), 5,75 (t, J=1,0 Гц, 1H), 5,63 (dd, J=1,6, 0,7 Гц, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,91-4,81 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,83 (ddd, J=22,7, 6,6, 1,4 Гц, 3H).

Пример 5b

Получено 22 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=4,792 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,513 min; MS масса/заряд 384,0 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,87-6,74 (m, 2H), 6,46-6,18 (m, 1H), 5,75 (t, J=1,0 Гц, 1H), 5,63 (dd, J=1,6, 0,7 Гц, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,91-4,81 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 1,83 (ddd, J=22,7, 6,6, 1,4 Гц, 3H).

Пример 5c

Получено 18 мг энантиомера, элюируемого третьим, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=6,777 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,476 min; MS масса/заряд 384,1 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 6,77-6,63 (m, 2H), 6,48 (dd, J=44,3, 6,6 Гц, 1H), 5,85-5,77 (m, 1H), 5,70 (d, J=4,5 Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,79 (ddd, J=22,5, 6,7, 1,1 Гц, 3H).

Пример 5d

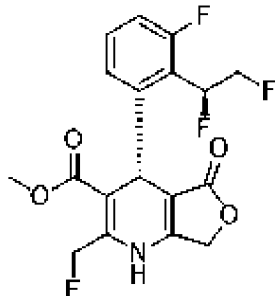
Получено 16 мг энантиомера, элюируемого четвертым, в виде белого твердого вещества с применением хиральной HPLC по способу 7.

Хиральная HPLC Rt=7,475 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

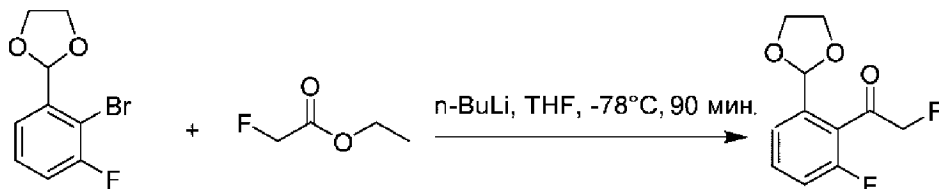
LCMS Rt=2,00 min; MS масса/заряд 384,2 [M-H]⁻; [Способ 9]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,77-6,63 (m, 2H), 6,48 (dd, $J=44,3, 6,6$ Гц, 1H), 5,85-5,77 (m, 1H), 5,70 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,83-4,77 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 1,79 (ddd, $J=22,5, 6,7, 1,1$ Гц, 3H).

Пример 6. Метил-(R)-4-(2-((S)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



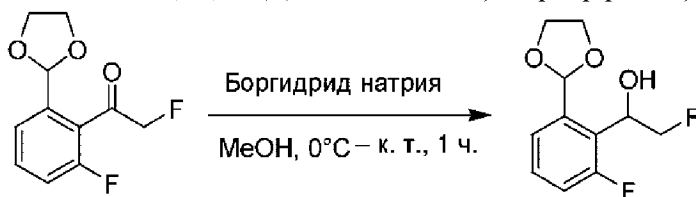
Стадия 1. 1-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)-2-фторэтан-1-он



Раствор 2-(2-бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 1, пример 1, 26 г, 105,23 ммоль) в THF (250 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C . Затем добавляли раствор н-бутиллития в н-гексане (44,19 мл, 2,5 М, 110,49 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при -78°C . Затем к реакционной смеси добавляли этил-2-фторацетат (22,33 г, 210,47 ммоль) и полученную смесь перемешивали еще в течение 60 мин. при -78°C . Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×250 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (250 мл), соевым раствором (250 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 \rightarrow 10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)-2-фторэтан-1-он (16,2 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45 (m, 1H), 7,37 (d, $J=7,8$, 1H), 7,13 (dd, $J=9,3, 8,2$ Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,23 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 5,11 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,08-3,87 (m, 4H).

Стадия 2. 1-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)-2-фторэтан-1-ол

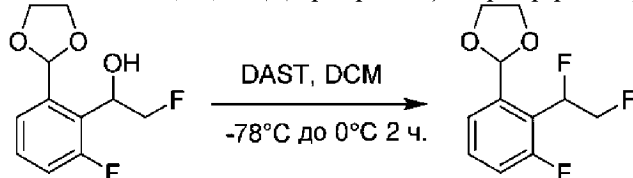


К перемешиваемому раствору 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)-2-фторэтан-1-она (со стадии 1, 19,6 г, 85,89 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли борогидрид натрия

(3,9 г, 103,07 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 250 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (250 мл), соевым раствором (250 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 30%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)-2-фторэтан-1-ол (18 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44 (dd, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,10 (dd, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,47 (m, 1H), 4,98-4,51 (m, 2H), 4,22-3,97 (m, 4H), 3,04 (m, 1H).

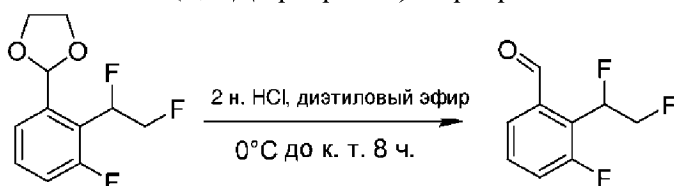
Стадия 3. 2-(2-(1,2-Дифторэтил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан



Раствор 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)-2-фторэтан-1-ола (со стадии 2, 18 г, 78,18 ммоль) в дихлорметане (150 мл) охлаждали до -78°C, затем добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST) (15,49 мл, 117,28 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно доводили до 0°C и перемешивали еще в течение 1 ч. Добавляли воду (150 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном (2 × 200 мл). Объединенные органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 × 200 мл), водой (200 мл), соевым раствором (200 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан (12,4 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,12 (dd, J=10,6, 8,2 Гц, 1H), 6,21 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,22-4,85 (m, 1H), 4,75-4,42 (m, 1H), 4,20-3,97 (m, 4H).

Стадия 4. 2-(1,2-Дифторэтил)-3-фторбензальдегид

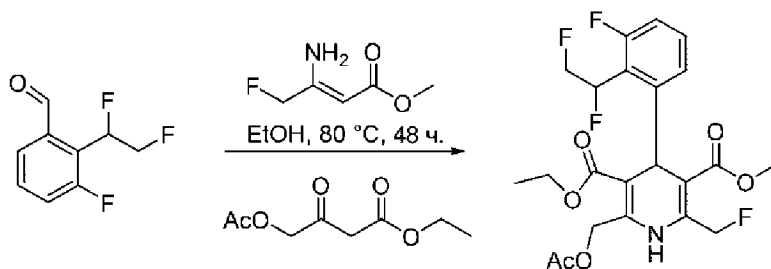


К раствору 2-(2-(1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 3, 12,4 г, 53,40 ммоль) в диэтиловом эфире (150 мл) добавляли 2 н. HCl (100 мл) при 0°C.

Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью диэтилового эфира (200 мл), промывали водой (2 × 100 мл), соевым раствором (100 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(1,2-дифторэтил)-3-фторбенальдегид (10 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,30 (s, 1H), 7,88-7,70 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,44-7,30 (m, 1H), 6,70-6,36 (m, 1H), 4,95-4,70 (m, 2H)

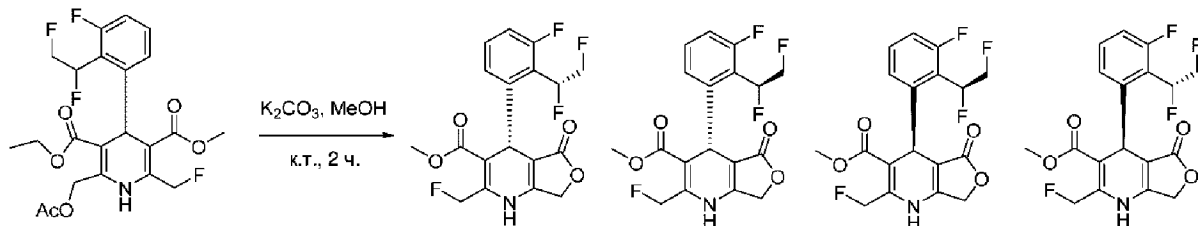
Стадия 5. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя общую стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 4, 9 г, 47,83 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат, в виде смеси диастереомеров (25,0 г, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки и анализа.

Стадия 6. Метил-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя смесь промежуточных соединений со стадии 5, 25 г, 52,8 ммоль), с получением метил-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (1 г, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Диастереомерную смесь разделяли на два изомера с применением флэш-хроматографии на силикагеле (0→80%) с получением 1,51 г первого диастереомера в виде твердого вещества белого цвета и 820 мг второго диастереомера в

виде твердого вещества белого цвета.

Диастереомеры из предыдущего разделения, пик-1: 200 мг и пик-2: 200 мг далее разделяли на энантиомеры с применением препаративной хиральной HPLC [способ 7] с получением четырех изомеров.

Пример 6

Получено 56 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=7,623 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,445 min; MS масса/заряд 384,0 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,41-7,35 (m, 1H), 7,17 (dt, J=7,9, 1,3 Гц, 1H), 6,98 (dd, J=11,4, 8,1 Гц, 1H), 6,66-6,33 (m, 1H), 5,75 (d, J=3,7 Гц, 1H), 5,68-5,56 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,15-4,91 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,52 (s, 3H).

Стереохимию метил-2-метил-5-оксо-4-фенил-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата из примера 6 определяли с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов и он подтвердил, что активным энантиомером является R-энантиомер (фиг. 7).

Пример 6b

Получено 54 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=8,757 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,443 min; MS масса/заряд 386,3 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР: (400 МГц, CD₃OD) δ 7,41-7,35 (m, 1H), 7,17 (dt, J=7,9, 1,3, 1,3 Гц, 1H), 7,10-6,88 (m, 1H), 6,67-6,26 (m, 1H), 5,82-5,70 (m, 1H), 5,69-5,57 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,15-4,91 (m, 2H), 4,85 (d, J=0,7 Гц, 2H), 3,52 (s, 3H).

Пример 6c

Получено 67 мг энантиомера, элюируемого третьим, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=10,574 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,379 min; MS масса/заряд 384,0 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,41-7,35 (m, 1H), 7,13 (dt, J=7,9, 1,3, 1,3 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=11,3, 8,2 Гц, 1H), 6,60 (ddd, J=47,2, 18,0, 8,4 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 5,12-4,92 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,70 (ddd, J=44,6, 32,7, 10,8 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H).

Пример 6d

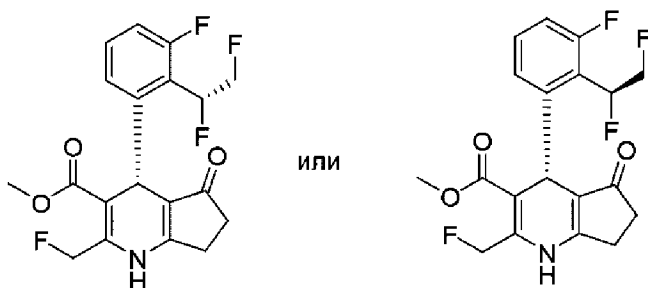
Получено 69 мг энантиомера, элюируемого четвертым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=13,93 мин. [хиральный аналитический способ 2]

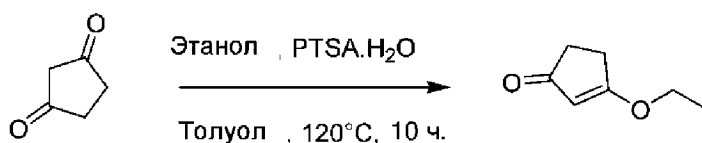
LCMS Rt=1,379 min; MS масса/заряд 384,0 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,41-7,35 (m, 1H), 7,13 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 6,97 (dd, J=11,3, 8,2 Гц, 1H), 6,60 (ddd, J=47,1, 17,9, 8,3 Гц, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,17-5,11 (m, 1H), 5,11-4,92 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,70 (ddd, J=45,1, 33,0, 11,1 Гц, 1H), 3,53 (s, 3H).

Пример 7. Метил-(R)-4-(2-((R или S)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



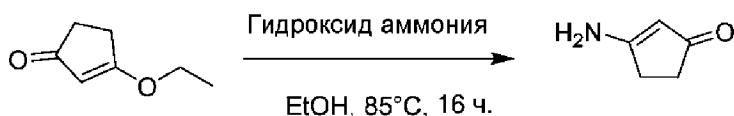
Стадия 1. 3-Этоксциклопент-2-ен-1-он



К перемешиваемому раствору циклопентан-1,3-диона (5,0 г, 50,96 ммоль) в толуоле (70 мл) добавляли рTSA (193 мг, 1,019 ммоль) и EtOH (22,61 мл, 387,35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 10 ч. с применением аппарата Дина-Старка. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-этоксциклопент-2-ен-1-он (4,3 г), в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,26 (s, 1H), 4,02 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,39 (t, J=7,2 Гц, 3H).

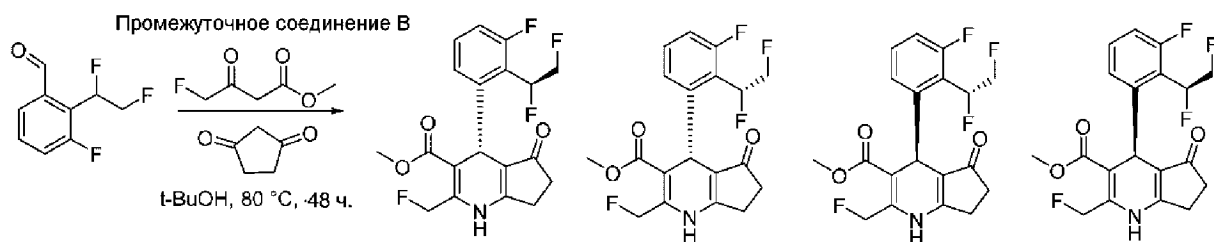
Стадия 2. 3-Аминоциклопент-2-ен-1-он



К перемешиваемому раствору 3-этоксциклопент-2-ен-1-она (со стадии 1, 4,3 г, 34,08 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (25 мл, 387,35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-аминоциклопент-2-ен-1-он (3,2 г), в виде коричневого твердого вещества.

LCMS Rt=0,114 min; MS масса/заряд 98,2 [M+H]⁺; [Способ 1]

Стадия 3. Метил-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



К раствору альдегида (из примера 6, стадия 4, 3,0 г, 15,944 ммоль) добавляли метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноат (промежуточное соединение В, 2,54 г, 19,133 ммоль) и циклопентан-1,3-дион (1,56 г, 15,944 ммоль) в t-бутаноле (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 70%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат (500 мг, неочищенный), в виде твердого вещества грязно-белого цвета и в виде смеси диастереомеров. Диастереомерную смесь разделяли на два изомера с применением флэш-хроматографии на силикагеле (0→80%) с получением 12 мг первого диастереомера в виде твердого вещества белого цвета и 15 мг второго диастереомера в виде твердого вещества белого цвета.

Диастереомеры из первого разделения, пик-1: 12 мг и пик-2: 15 мг далее разделяли на энантиомеры с применением препаративной хиральной HPLC [способ 7] с получением четырех изомеров.

Пример 7

Получено 2 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=9,084 мин.; [хиральный аналитический способ 4]

LCMS Rt=1,477 min; MS масса/заряд 384,05 [M+H]⁺; [способ 2]

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,36-7,24 (m, 1H), 7,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 6,92 (dd, J=11,4, 8,2 Гц, 1H), 6,87-6,60 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,69 (ddd, J=44,8, 32,9, 10,8 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,70 (t, J=5,0 Гц, 2H), 2,43-2,29 (m, 2H).

Пример 7b

Получено 4 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=10,439 мин.; [хиральный аналитический способ 4]

LCMS Rt=1,477 min; MS масса/заряд 384,2 [M+H]⁺; [способ 2]

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,37-7,23 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,92 (dd, J=11,4, 8,1 Гц, 1H), 6,86-6,60 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,69 (ddd, J=44,9, 33,5, 11,1 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,42-2,27 (m, 2H).

Пример 7c

Получено 4 мг энантиомера, элюируемого третьим, в виде твердого вещества

белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=12,453 мин.; [хиральный аналитический способ 4]

LCMS Rt=1,327 min; MS масса/заряд 384,2 [M+H]⁺; [способ 2]

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,32 (tdd, J=8,1, 5,6, 1,5 Гц, 1H), 7,08 (dt, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 6,93 (dd, J=11,5, 8,1 Гц, 1H), 6,60-6,38 (m, 1H), 5,81-5,69 (m, 1H), 5,69-5,54 (m, 1H), 5,13-5,07 (m, 2H), 5,07-4,93 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,45-2,22 (m, 2H).

Пример 7d

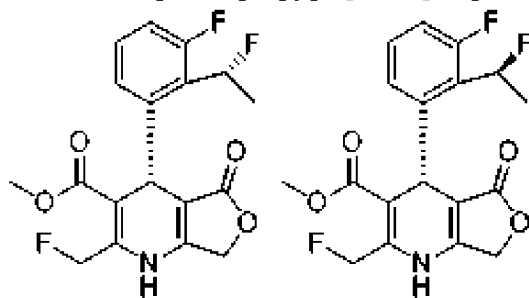
Получено 4 мг энантиомера, элюируемого четвертым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=13,173 мин.; [хиральный аналитический способ 4]

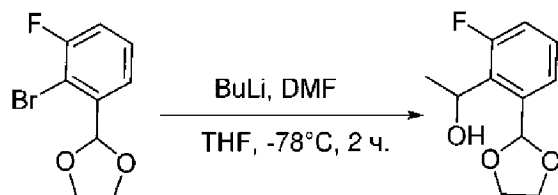
LCMS Rt=1,33 min; MS масса/заряд 384,2 [M+H]⁺; [способ 2]

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,40-7,25 (m, 1H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,93 (dd, J=11,4, 8,2 Гц, 1H), 6,60-6,38 (m, 1H), 5,80-5,66 (m, 1H), 5,66-5,53 (m, 1H), 5,13-5,07 (m, 2H), 5,07-4,94 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,71 (t, J=4,8 Гц, 2H), 2,44-2,21 (m, 2H).

Пример 8. Метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R или S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Стадия 1. 1-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)этан-1-ол

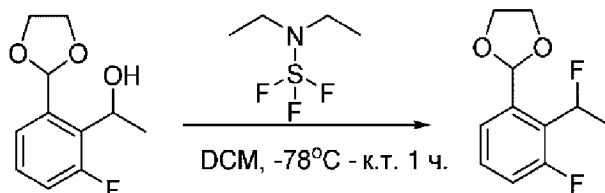


Раствор 2-(2-бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 1, пример 1, 30 г, 121,42 ммоль) в THF (300 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78 °С. Затем добавляли раствор н-бутиллития в н-гексане (58,3 мл, 2,5 М, 147,71 ммоль) в течение 10 мин. и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°С. Добавляли ацетальдегид (6,42 г, 145,71 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°С. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего

собой 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)этан-1-ол (15 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30-7,18 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 4H), 2,75-2,69 (m, 1H), 1,58 (dd, $J=6,6, 22,8$ Гц, 3H).

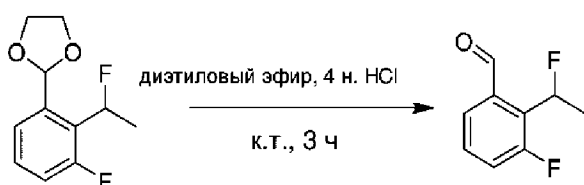
Стадия 2. 2-(3-Фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолан



К раствору 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)этан-1-ола (со стадии 1, 15 г, 70,68 ммоль) в дихлорметане (150 мл) при -78°C добавляли трифторид диэтиламиносеры (19,3 мл, 141,37 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) при 0°C и разбавляли с помощью этилацетата (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 \rightarrow 10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолан (8,5 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30-7,18 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,20-5,95 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,16-4,02 (m, 4H), 1,74 (dd, $J=7,2, 23,1$ Гц, 3H).

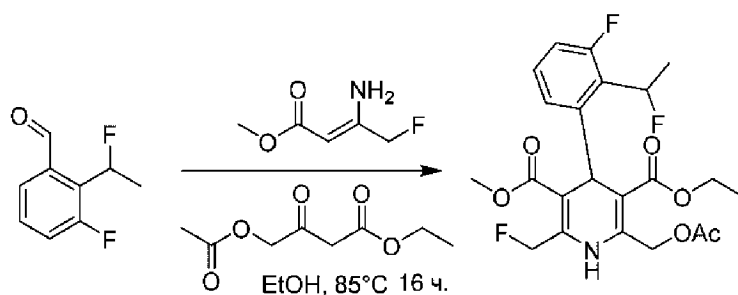
Стадия 3. 3-Фтор-2-(1-фторэтил)бензальдегид



К раствору 2-(3-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолана (со стадии 2, 8,5 г, 69,38 ммоль) в диэтиловом эфире (150 мл) добавляли 4 н. HCl (85 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (100 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (200 мл), солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-дифтор-2-(1-фторэтил) бензальдегид (6,5 г), в виде бесцветной жидкости. (Примечание: полученный альдегид является летучим по своей природе)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,44 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 6,45-6,38 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 3H).

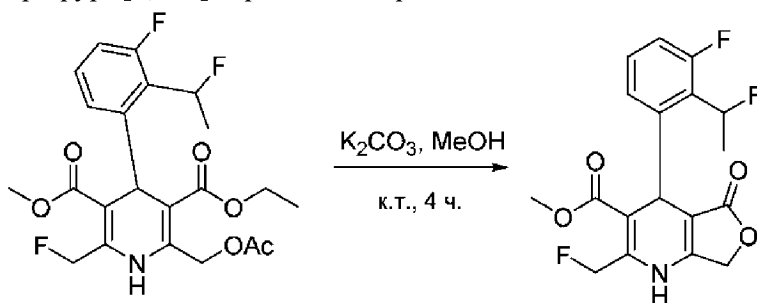
Стадия 4. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 3, 10 г, 58,76 ммоль)) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата в виде смеси диастереомеров (13 г, неочищенный).

LCMS Rt=1,795 мин.; MS масса/заряд 454,2 [M-H]⁻; [способ 9]

Стадия 5. Метил-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя смесь промежуточных соединений со стадии 4 (13,0 г, 28,54 ммоль)) с получением метил-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилата (5 г, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Диастереомерную смесь разделяли посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→80%) с применением этилацетата в гексане с получением 1,04 г первого диастереомера и 1,45 г второго диастереомера.

Далее диастереомеры разделяли с применением хиральной SFC: Колонка 2,1×25,0 см Chiralcel OX-H; CO₂ Соразтворитель (Растворитель В) метанол, изократический способ, 25% соразтворитель при 80 г/мин., системное давление 100 бар.

Пример 8

37 мг указанного в заголовке соединения в качестве стереоизомера, элюируемого первым

LCMS Rt=1,95 min; MS масса/заряд 366,3 [M-H]⁻; [Способ 4]

SFC Rt=1,12 мин.; подвижная фаза: 20% MeOH (0,1% изопропиламин) в CO₂ 4 мл/мин.; колонка: Chiralcel OX-H 4,6×100 мм

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,12 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,34 (qd, J=7,0, 2,9 Гц, 1H), 7,21-6,91 (m, 2H), 6,35 (dq, J=45,6, 6,6 Гц, 1H), 5,87-5,45 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,86 (d, J=2,8 Гц, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,80 (dd, J=22,9, 6,6 Гц, 3H).

Пример 8b

38 мг в качестве стереоизомера, элюируемого вторым

LCMS Rt=1,95 min; MS масса/заряд 366,3 [M-H]⁻; [Способ 4]

SFC Rt=1,52 мин.; подвижная фаза: 20% MeOH (0,1% изопропиламин) в CO₂ 4 мл/мин.; колонка: Chiralcel OX-H 4,6×100 мм

¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,12 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,56-7,23 (m, 1H), 7,25-6,94 (m, 2H), 6,35 (dd, J=45,5, 6,9 Гц, 1H), 5,66 (dd, J=47,9, 2,7 Гц, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,86 (d, J=2,6 Гц, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,80 (dd, J=22,8, 6,5 Гц, 3H).

Пример 8c

42 мг в качестве стереоизомера, элюируемого третьим

LCMS Rt=1,88 min; MS масса/заряд 366,3 [M-H]⁻; [Способ 4]

SFC Rt=2,08 мин.; подвижная фаза: 20% MeOH (0,1% изопропиламин) в CO₂ 4 мл/мин.; колонка: Chiralcel OX-H 4,6×100 мм

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,33 (td, J=8,0, 5,4 Гц, 1H), 7,23-6,92 (m, 2H), 6,49 (dd, J=44,7, 6,8 Гц, 1H), 5,68 (d, J=47,8 Гц, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,70 (dd, J=22,7, 6,6 Гц, 3H).

Пример 8d

40 мг: в качестве стереоизомера, элюируемого четвертым

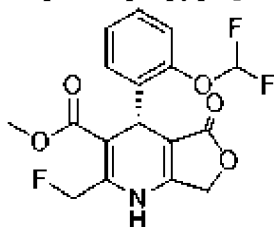
LCMS Rt=1,88 min; MS масса/заряд 366,3 [M-H]⁻; [Способ 4]

SFC Rt=3,01 мин.; подвижная фаза: 20% MeOH (0,1% изопропиламин) в CO₂ 4 мл/мин.; колонка: Chiralcel OX-H 4,6×100 мм

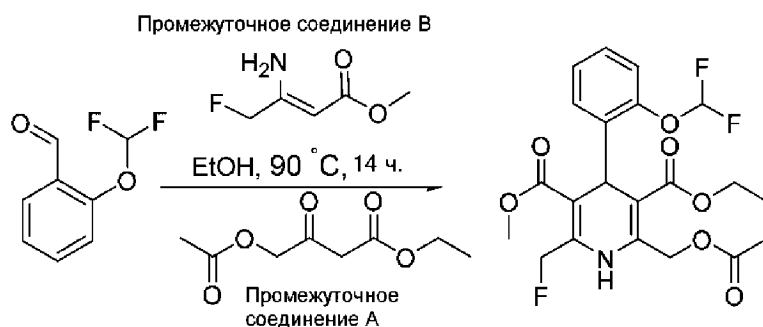
¹H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,33 (td, J=8,0, 5,4 Гц, 1H), 7,20-6,93 (m, 2H), 6,69-6,31 (m, 1H), 5,68 (d, J=47,8 Гц, 2H), 4,97 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,70 (dd, J=22,8, 6,5 Гц, 3H).

Стереохимию метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофууро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата из примера 8 определяли с помощью рентгеноструктурного анализа монокристаллов, и он подтвердил, что активным энантиомером является R-энантиомер (фиг. 8).

Пример 9. Метил-(R)-4-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофууро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат

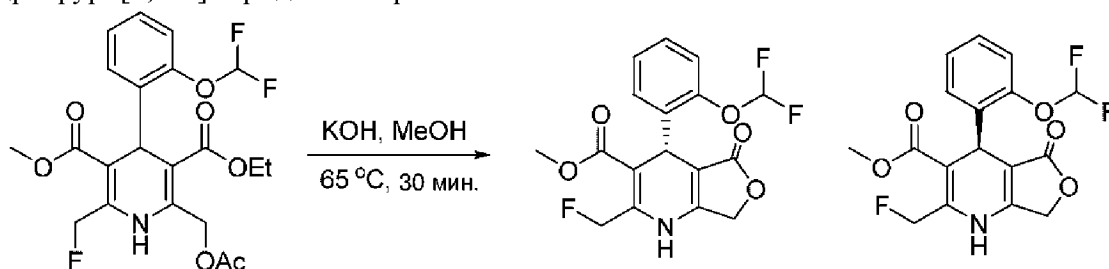


Стадия 1. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(дифторметокси)фенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя 2-(дифторметокси)бензальдегид (350 мг, 2,033 ммоль) и промежуточное соединение А (382,3 мг, 2,033 ммоль) и промежуточное соединение В (275,65 мг, 2,033 ммоль)) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(дифторметокси)фенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (600 мг, неочищенный). Без осуществления анализа его переносили на следующую стадию.

Стадия 2. Метил-4-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидро фуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



К неочищенному промежуточному соединению (600 мг, 1,30 ммоль) со стадии 1 в метаноле (20 мл) добавляли гидроксид калия (293,44 мг, 5,22 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли воду и твердое вещество осаждали и фильтровали. Твердое вещество промывали диэтиловым эфиром, собирали и высушивали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (100 мг).

90 мг рацемической смеси разделяли на энантиомеры с применением хиральной HPLC [способ 4].

Пример 9

40 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета, выход 44%.

Хиральная HPLC $R_t=6,481$ мин.; [хиральный аналитический способ 1]

LCMS $R_t=1,473$ min; MS масса/заряд 370 $[M+H]^+$; [Способ 7]

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (dd, $J=7,5, 1,9$ Гц, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 7,06 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,81-6,43 (m, 1H), 5,82-5,69 (m, 1H), 5,68-5,56 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,77 (d, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,55 (d, $J=0,7$ Гц, 3H). Способный к обмену протон NH не обнаружен.

Стереохимию метил-(*R*)-4-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-

1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата из примера 9 определяли с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла, и он подтвердил, что активным энантиомером является R-энантиомер (фиг. 9).

Пример 9b

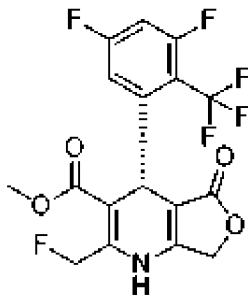
38 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета, выход 42%.

Хиральная HPLC Rt=10,303 мин.; [хиральный аналитический способ 1]

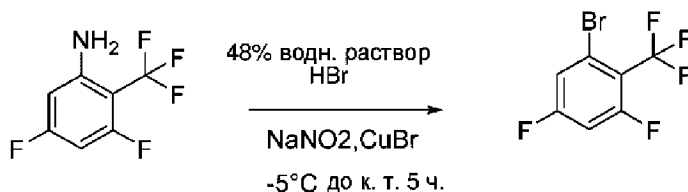
LCMS Rt=1,475 min; MS масса/заряд 370,1 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,30 (dd, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 7,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,81-6,43 (m, 1H), 5,82-5,69 (m, 1H), 5,68-5,56 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,77 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,55 (d, J=0,7 Гц, 3H).

Пример 10. Метил-(R)-4-(3,5-дифтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



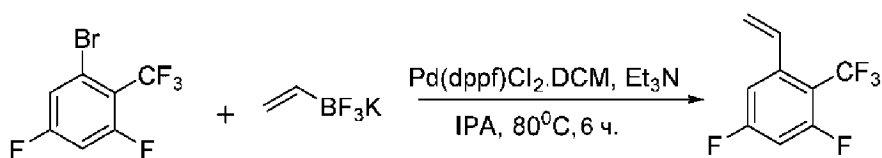
Стадия 1. 1-Бром-3,5-дифтор-2-(трифторметил)бензол



Раствор 3,5-дифтор-2-(трифторметил)анилина (10 г, 50,735 ммоль) в 48% водном растворе HBr/H₂O (80 мл/80 мл) охлаждали до -5°C, затем медленно добавляли в течение 5 мин. NaNO₂ (8,74 г в 100 мл H₂O, 126,83 ммоль), затем полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -5°C. Реакционную смесь обрабатывали порциями CuBr (10,92 г, 76,103 ммоль) при -5°C. Реакционную смесь медленно подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью гексана (3 × 200 мл). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (100 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-бром-3,5-дифтор-2-(трифторметил)бензол (8 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,31 (dt, J=7,6, 2,2 Гц, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H).

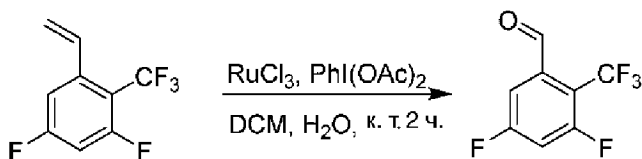
Стадия 2. 1,5-Дифтор-2-(трифторметил)-3-винилбензол



К раствору 1-бром-3,5-дифтор-2-(трифторметил)бензола (со стадии 1, 12,0 г, 45,99 ммоль) и трифтор(винил)-14-борана в изопропиловом спирте (120 мл) добавляли соль калия (12,3 г, 91,98 ммоль) и триэтиламин (19,16 мл, 137,98 ммоль). Полученный раствор продували аргоном в течение 10 мин, после чего добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).DCM (3,75 г, 4,599 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью этилацетата (100 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1,5-дифтор-2-(трифторметил)-3-винилбензол (6,5 г), в виде бесцветной жидкости.

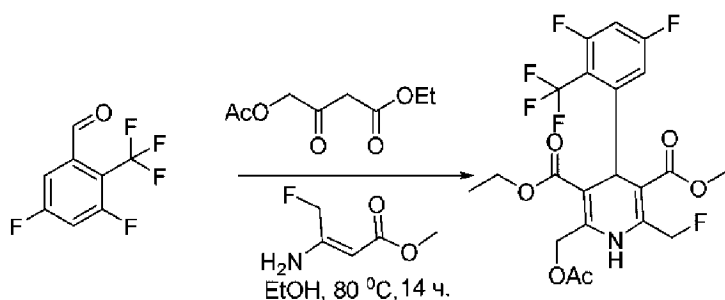
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,16-6,97 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 5,67 (d, J=17,2 Гц, 1H), 5,49 (d, J=10,9 Гц, 1H).

Стадия 3. 3,5-Дифтор-2-(трифторметил)бензальдегид



1,5-Дифтор-2-(трифторметил)-3-винилбензол (со стадии 2, 6,5 г, 31,23 ммоль) и RuCl₃.xH₂O (647 мг, 3,123 ммоль) добавляли к раствору диацетоксидбензола (20 г, 62,46 ммоль) в дихлорметане: H₂O (130 мл : 30 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали дихлорметаном (200 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3,5-дифтор-2-(трифторметил)бензальдегид (3,0 г), в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,34 (m, 1H), 7,82-7,52 (m, 1H), 7,22-7,07 (m, 1H).

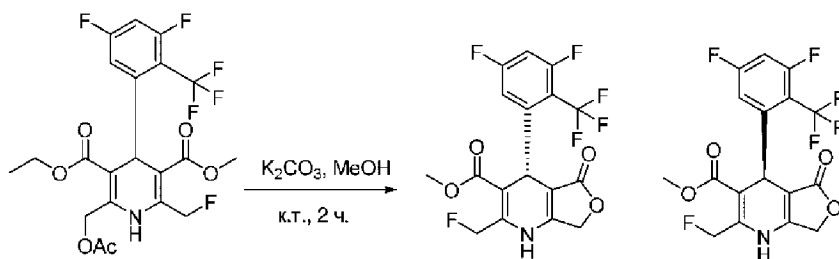
Стадия 4. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(3,5-дифтор-2-(трифторметил)фенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 3 (400 мг, 1,903 ммоль)) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(3,5-дифтор-2-(трифторметил)фенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (900 мг, неочищенный).

LCMS Rt=1,76 min; MS масса/заряд 496,0 [M+H]⁺; [Способ 7]

Стадия 5. Метил-4-(3,5-дифтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя промежуточное соединение со стадии 4 (900 мг, 1,8 ммоль)). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(3,5-дифтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (90 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной HPLC [способ 7].

Пример 10

Получено 30 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=5,502 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,542 min; MS масса/заряд 406 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,30 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,85 6,75 (m, 1H), 5,79 (t, J=1,2, 1,2 Гц, 1H), 5,67 (t, J=1,1Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,80 (d, J=1,2 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H).

Пример 10b

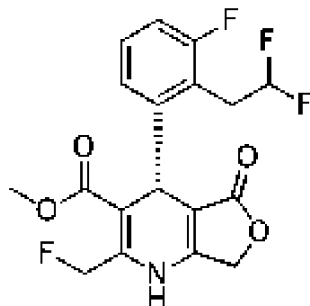
Получено 30 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=6,935 мин.; [хиральный аналитический способ 1]

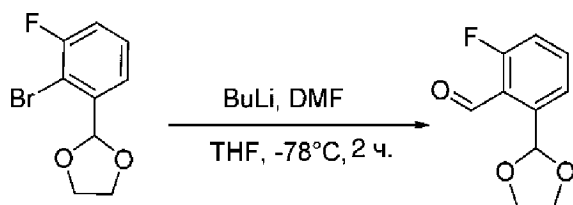
LCMS Rt=1,542 min; MS масса/заряд 406 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,30 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J=9,5 Гц, 1H), 6,85 6,75 (m, 1H), 5,79 (t, J=1,2, 1,2 Гц, 1H), 5,67 (t, J=1,1Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,80 (d, J=1,2 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H).

Пример 11. Метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



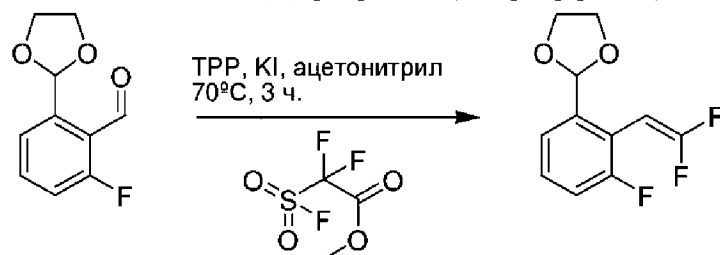
Стадия 1. 2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6-фторбензальдегид



Раствор 2-(2-бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 1, пример 1, 7 г, 28,45 ммоль) в THF (70 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C. Затем добавляли раствор н-бутиллития в н-гексане (13,66 мл, 2,5 М, 58,5 ммоль) в течение 10 мин., полученную смесь перемешивали в течение 45 мин. при -78°C. Добавляли DMF (2,5 г, 34,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1,15 ч. при -78°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторбензальдегид (5 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 7,67-7,53 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,27-3,99 (m, 4H).

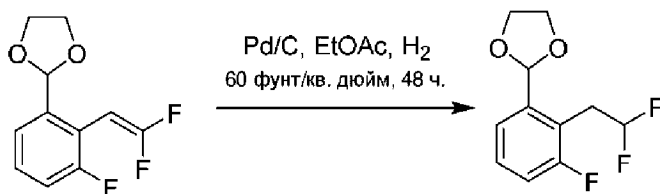
Стадия 2. 2-(2-(2,2-Дифторвинил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан



Раствор ацетонитрила (65 мл), трифенилфосфина (28,1 г, 107,1 ммоль), йодида калия (11,85 г, 71,4 ммоль) и 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторбензальдегида (со стадии 1, 7 г, 35,7 ммоль) нагревали до 70°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 30 мин. Медленно добавляли метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (12 г, 62,4 ммоль) в течение 10 мин. (при добавлении цвет массы становился желтым). Полученную смесь перемешивали еще 3 ч. при 70°C, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли диэтиловым эфиром. Осажденные твердые вещества фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (100 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторвинил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан (6,9 г) в виде светло-желтой жидкости.

¹H ЯМР: (300 МГц, CDCl₃) δ 7,39 (dd, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,87(s, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,21-3,95 (m, 4H).

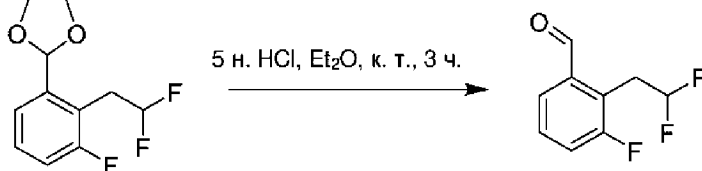
Стадия 3. 2-(2-(2,2-Дифторэтил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан



К раствору 2-(2-(2,2-дифторвинил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 2, 3 г, 13,04 ммоль) в этилацетате (60 мл) добавляли 10% Pd-C (1 г). Полученную реакционную смесь выдерживали в смесителе Парра в течение 48 ч. при давлении 60 фунт/кв. дюйм в атмосфере водорода при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью этилацетата (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 30%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан (3 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,35 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,31-5,78 (m, 2H), 4,19-4,02 (m, 4H), 3,38 (m, 2H).

Стадия 4. 2-(2-(2,2-Дифторэтил)-3-фторбензальдегид

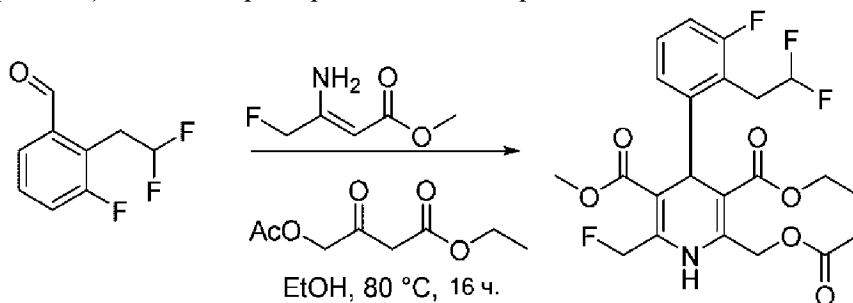


К раствору 2-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 3, 3 г, 12,93 ммоль) в диэтиловом эфире (40 мл) добавляли 6 н. HCl (5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл), соевым раствором и высушивали над

Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2,2-дифторэтил)-3-фторбензальдегид (1,9 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,52 (td, J=8,0, 7,9, 5,2 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m 1H), 6,03 (m, 1H), 3,83-3,58 (m, 2H).

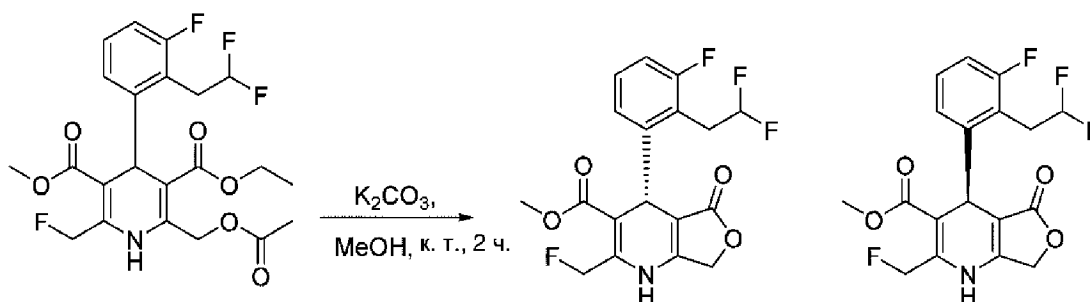
Стадия 5. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 4, 400 мг, 2,12 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (1 г, неочищенный).

LCMS Rt=1,764 min; MS масса/заряд 473,4 [M+H]⁺; [Способ 7]

Стадия 6. Метил-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя промежуточное соединение со стадии 5, 1 г, 2,11 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат (85 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 6].

Пример 11

Получено 30 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=6,325 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,508 min; MS масса/заряд 386,0 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,27 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,55-6,17 (m, 1H), 5,81 (dd, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 5,69 (t, J=1,1 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,78 (d, J=0,9 Гц, 2H), 3,94-3,73 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,54 (s, 3H).

Пример 11b

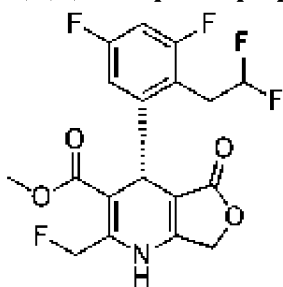
Получено 30 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=8,402 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

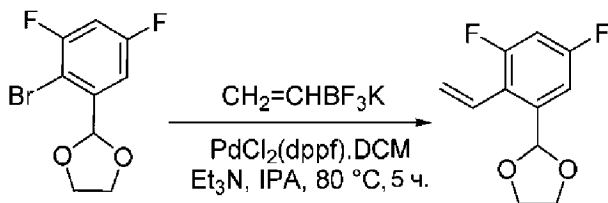
LCMS Rt=1,508 min; MS масса/заряд 386,4 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,27 (m, 1H), 7,21 (td, J=8,0, 8,0, 5,6 Гц, 1H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,55-6,17 (m, 1H), 5,81 (dd, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 5,69 (t, J=1,1, 1,1 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,78 (d, J=0,9 Гц, 2H), 3,94-3,73 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,54 (s, 3H).

Пример 12. Метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Стадия 2. 2-(3,5-Дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолан

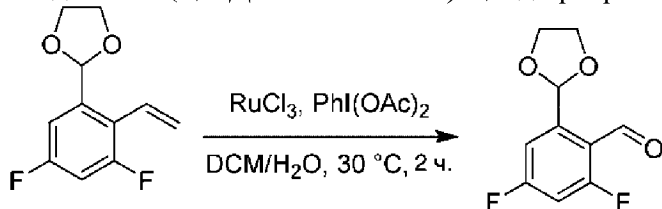


Раствор 2-(2-бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 1, пример 3, 5 г, 18,94 ммоль) и винилтрифторбората калия (5,8 г, 37,89 ммоль), триэтиламина (7,91 мл, 56,82 ммоль) в изопропиловом спирте (50 мл) дегазировали в течение 10 мин. с применением газообразного аргона и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).DCM (1,55 г, 1,89 ммоль). Полученный раствор снова дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин. и перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью этилацетата (100 мл). Фильтрат растворяли в воде (1 л) и экстрагировали в этилацетат (2 л). EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 10%) с применением этилацетата в

петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(3,5-дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолан (3,45 г), в виде бесцветной жидкости. Примечание: Соединение является летучим по своей природе, в составе соединения присутствует гексан.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,16 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 1H), 6,82 (dd, $J=17,7$, 11,7 Гц, 1H), 5,60 (dd, $J=1,2$, 11,7 Гц, 1H), 5,66-5,60 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,18-4,02 (m, 4H).

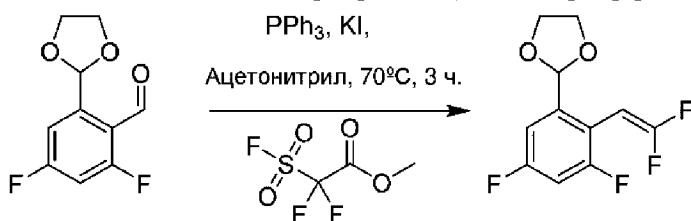
Стадия 3. 2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегид



К раствору 2-(3,5-дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 2, 5 г, 23,58 ммоль) и хлорида рутения. XH_2O (490 мг, 2,35 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли (диацетоксийод)бензол (11,4 г, 35,37 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью этилацетата (200 мл). Фильтрат растворяли в воде (200 мл) и продукт экстрагировали в этилацетат (500 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегид (3 г), в виде бесцветной жидкости. Примечание: Соединение является летучим по своей природе, в составе соединения присутствует гексан.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,41 (s, 1H), 7,35 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,08 (s, 4H).

Стадия 4. 2-(2-(2,2-Дифторвинил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан

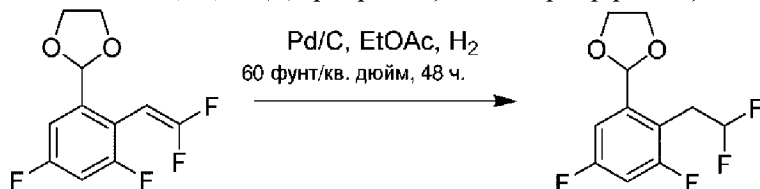


К ацетонитрилу (4,5 мл) в атмосфере азота добавляли трифенилфосфин (1,83 г, 7,0 ммоль), йодид калия (775 мг, 4,66 ммоль) и 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторбензальдегид (со стадии 3), 500 мг, 2,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при 70°C . Затем 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегид (783 мг, 4,07 ммоль) в течение 10 мин. (во время добавления цвет массы становился желтым) и полученную смесь перемешивали при 70°C еще 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли с помощью диэтилового эфира, выпавший осадок фильтровали и промывали с помощью диэтилового эфира (100 мл). Растворитель удаляли

при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторвинил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан (400 мг), в виде светло-желтой жидкости.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,19-7,12 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 5,85 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,31 (dt, $J=26,1, 1,5$ Гц, 1H), 4,16-3,98 (m, 4H).

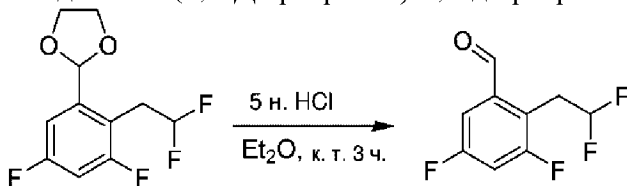
Стадия 5. 2-(2-(2,2-Дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан



К раствору 2-(2-(2,2-дифторвинил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 4, 400 мг, 1,61 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли 10% Pd-C (180 мг). Полученную реакционную смесь выдерживали в смесителе Парра в течение 48 ч. при давлении 60 фунт/кв. дюйм при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью этилацетата (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 30%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан (400 мг), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,22-7,12 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,26-5,75 (m, 2H), 4,20-3,99 (m, 4H), 3,36-3,33 (m, 2H).

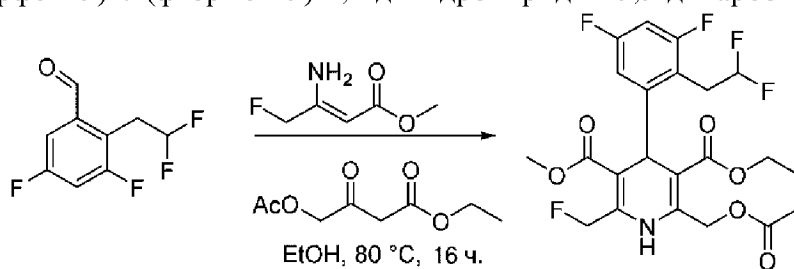
Стадия 6. 2-(2-(2,2-Дифторэтил)-3,5-дифторбензальдегид



К раствору 2-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 5, 400 мг, 1,6 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли 5 н. HCl (1 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторбензальдегид (250 мг), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,11 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,51-7,34 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 1H), 6,31-5,73 (m, 1H), 3,79-3,56 (m, 2H).

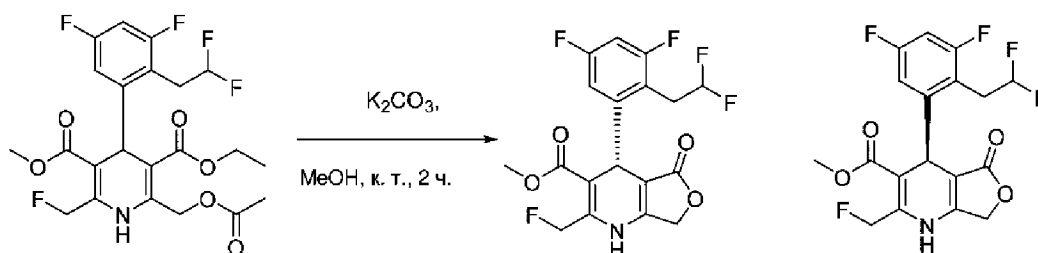
Стадия 7. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 6 (250 мг, 1,21 ммоль)) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (800 мг, неочищенный).

LCMS Rt=1,77 min; MS масса/заряд 491,0 [M+]⁺; [Способ 7]

Стадия 8. Метил-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя промежуточное соединение со стадии 7, 800 мг, 1,62 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат (44 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 6].

Пример 12

Получено 11 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=5,674 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,561 min; MS масса/заряд 403,9 [M+]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,87-6,76 (m, 2H), 6,64-6,26 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,13 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,87-4,83 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Пример 12b

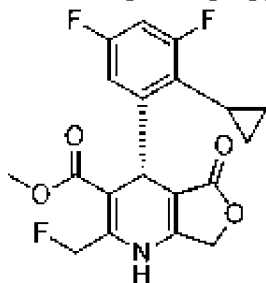
Получено 10 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=7,215 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

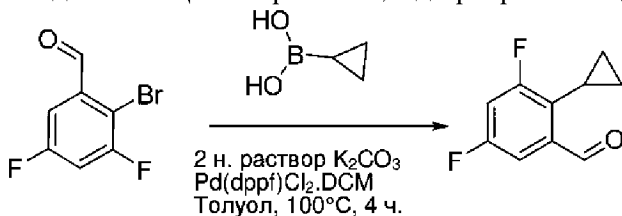
LCMS Rt=1,557 min; MS масса/заряд 403,9 [M+]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,87-6,76 (m, 2H), 6,64-6,26 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,13 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,87-4,83 (m, 2H), 3,50-3,36 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Пример 13. Метил-(R)-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



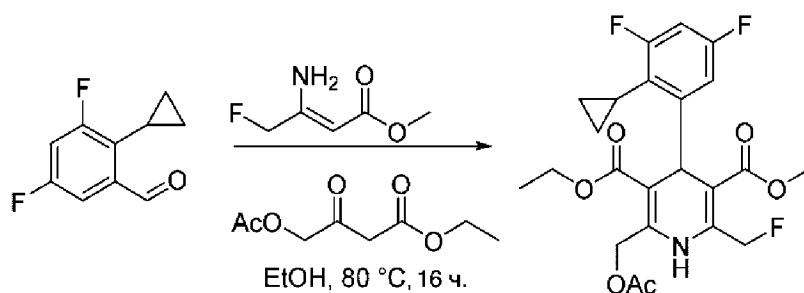
Стадия 1. 2-Циклопропил-3,5-дифторбензальдегид



К раствору 2-бром-3,5-дифторбензальдегида (10 г, 45,20 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (4,67 г, 54,2 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли 2 н. K₂CO₃ (102 мл, 204 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).DCM (3,17 г, 3,88 ммоль). Полученный раствор дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин. и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью этилацетата (200 мл). Фильтрат добавляли к воде (500 мл) и продукт экстрагировали в этилацетат (2 л). Фазу EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→1%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-циклопропил-3,5-дифторбензальдегид (8 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,71 (d, J=3 Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,05-6,90 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 2H).

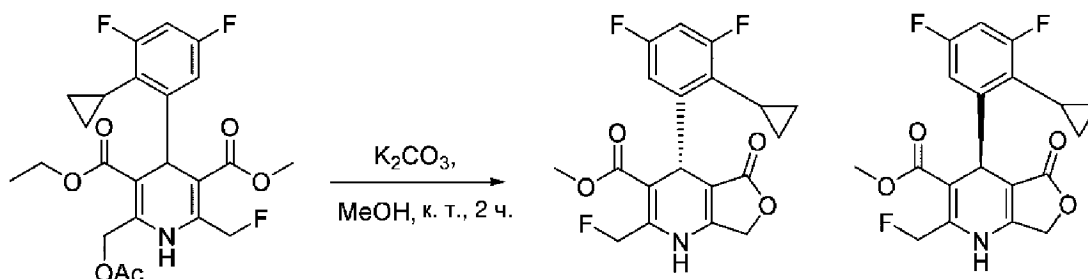
Стадия 2. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя общую стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 1 (1,8 г, 9,88 ммоль)) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (4,61 г, неочищенный).

LCMS Rt=1,586 min; MS масса/заряд 477,0 [M+H]⁺; [Способ 10]

Стадия 3. Метил-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя промежуточное соединение со стадии 2, 4,61 г, 9,871 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (350 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 9].

Пример 13

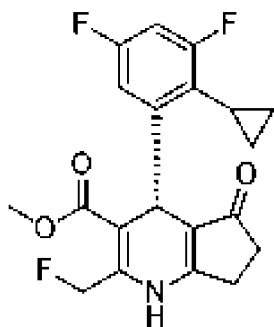
Получено 135 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=5,33 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

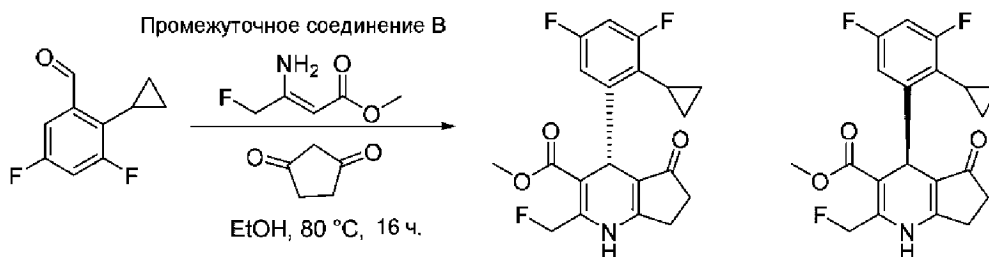
LCMS Rt=1,591 min; MS масса/заряд 380,2 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 6,78-6,70 (m, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,61 (d, J=14,1 Гц, 2H), 4,84 (q, J=1,7, 1,7, 0,9 Гц, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,07-0,87 (m, 2H), 0,75 (m, 1H).

Пример 14. Метил-(R)-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[*b*]пиридин-3-карбоксилат



Стадия 2. Метил-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



К раствору альдегида (со стадии 1, пример 13, 300 мг, 1,64 ммоль) добавляли метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноат (промежуточное соединение В, 220 мг, 1,64 ммоль) и циклопентан-1,3-дион (161 мг, 1,64 ммоль) в этаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 70%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат (55 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 3].

Пример 14

Получено 17 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=8,588 мин.; [хиральный аналитический способ 3]

LCMS Rt=1,548 min; MS масса/заряд 378,0 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,65-6,48 (m, 2H), 5,78 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,65 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,60-5,52 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,75-2,56 (m, 2H), 2,52-2,32 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,34-1,13 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 1H).

Пример 14b

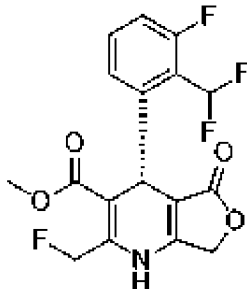
Получено 17 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=11,651 мин.; [хиральный аналитический способ 3]

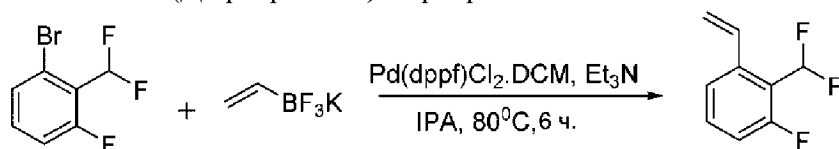
LCMS Rt=1,548 min; MS масса/заряд 378,0 [M+H]⁺; [Способ 7]

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,21 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,65-6,48 (m, 2H), 5,78 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,65 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,60-5,52 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,75-2,56 (m, 2H), 2,52-2,32 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,34-1,13 (m, 1H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,83-0,69 (m, 1H).

Пример 15. Метил-(R)-4-(2-(дифторметил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



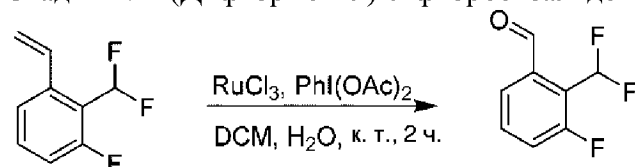
Стадия 1. 2-(Дифторметил)-1-фтор-3-винилбензол



К раствору 1-бром-2-(дифторметил)-3-фторбензола (2,0 г, 8,889 ммоль) добавляли винилтрифторборат калия (2,38 г, 17,78 ммоль) и триэтиламин (3,7 мл, 26,66 ммоль) в изопропиловом спирте (20 мл). Полученный раствор продували аргоном в течение 10 мин. и добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II).DCM (725 мг, 0,889 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью этилацетата (100 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(дифторметил)-1-фтор-3-винилбензол (1,2 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,48-7,40 (m, 1H), 7,30-7,15 (m, 1H), 7,04 (t, $J=53,4$ Гц, 1H), 7,04-6,90 (m, 2H), 5,44 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 5,70 (d, $J=11,2$ Гц, 1H).

Стадия 2. 2-(Дифторметил)-3-фторбензальдегид

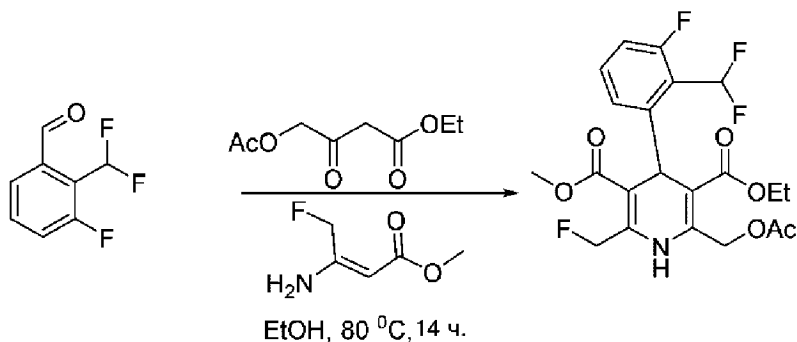


К раствору 2-(дифторметил)-1-фтор-3-винилбензола (со стадии 1, 1,2 г, 6,970 ммоль) добавляли $\text{RuCl}_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ (145 мг, 0,697 ммоль) и диацетоксидбензол (6,73 г, 20,91 ммоль) в дихлорметане: H_2O (20 мл: 6 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и промывали дихлорметаном (200 мл), и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-

хроматографии на силикагеле (0→5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(дифторметил)-3-фторбенальдегид (500 мг), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,42 (t, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,70-7,59 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,30 (t, $J=53,2$ Гц, 1H).

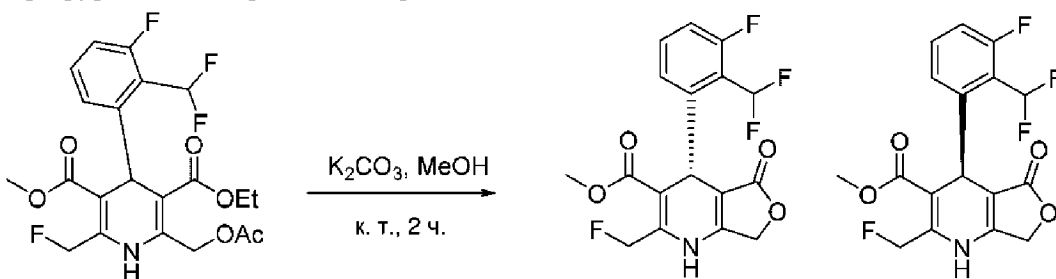
Стадия 3. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(дифторметил)-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 2, 500 мг, 2,871 ммоль), с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(дифторметил)-3-фторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (1,5 г, неочищенный).

LCMS $R_t=1,716$ min; MS масса/заряд 460,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; [Способ 7]

Стадия 4. Метил-4-(2-(дифторметил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя промежуточное соединение со стадии 3, 1,0 г, 2,177 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-(дифторметил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат (280 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 5].

Пример 15

Получено 90 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC $R_t=10,05$ мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=1,947 min; MS масса/заряд 372,2 [M+H]⁺; [Способ 9]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,44-7,28 (m, 2H), 7,09-6,96 (m, 2H), 5,80 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,68 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,80 (d, J=1,1 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H). Способный к обмену протон NH не обнаружен в спектре.

Пример 15b

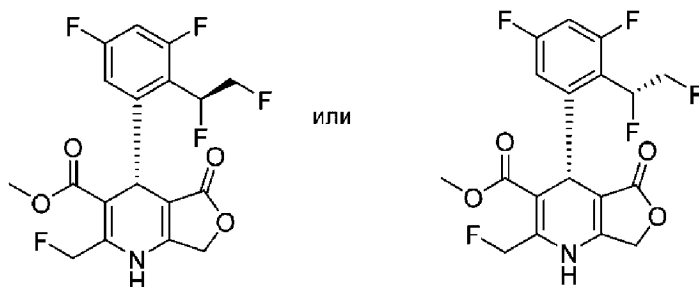
Получено 90 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=12,05 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

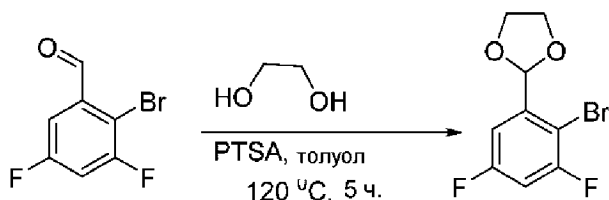
LCMS Rt=2,09 min; MS масса/заряд 372,2 [M+H]⁺; [Способ 9]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43-7,33 (m, 2H), 7,10-6,93 (m, 2H), 5,80 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,68 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,80 (d, J=0,9 Гц, 2H), 3,54 (s, 3H).

Пример 16. Метил-(R)-4-(2-((R или S)-1,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



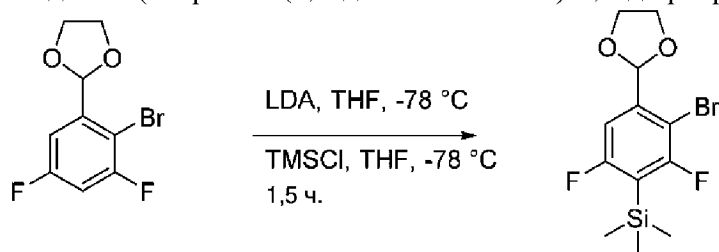
Стадия 1: 2-(2-Бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан



Указанное в заголовке соединение синтезировали по методике, аналогичной стадии 1 примера 1, с применением 15 г 2-бром-3,5-дифторбензальдегида с получением 15 г необходимого продукта, представляющего собой 2-(2-бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,23-7,18 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,08 (t, J=1,1 Гц, 1H), 4,24-3,99 (m, 4H).

Стадия 2. (3-Бром-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,6-дифторфенил)триметилсилан

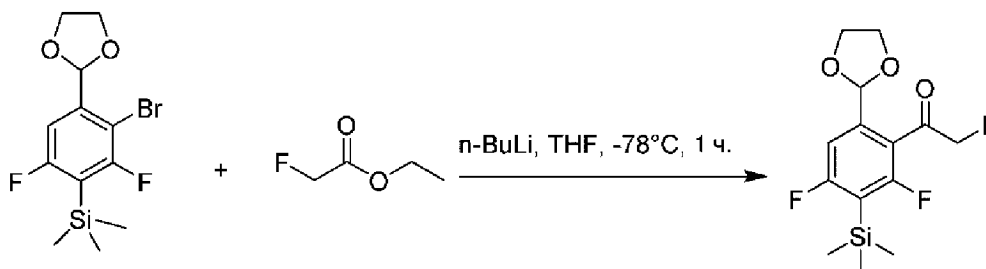


К раствору 2-(2-бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 1, 15,0 г, 56,59

ммоль) в свежеперегнанном THF (150 мл) в инертной атмосфере добавляли диизопропиламид лития (31,1 мл, 2,0 М в гексане, 62,25 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли триметилсилилхлорид (7,37 г, 67,91 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. при -78°C . Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (250 мл) и продукт экстрагировали в этилацетат (2×500 мл). Объединенные фазы EtOAc промывали солевым раствором (250 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле с применением петролейного эфира (100%) с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой (3-бром-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,6-дифторфенил)триметилсилан (9,0 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,08 (dd, $J=8,9$, 1,6 Гц, 1H), 6,07 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,33-3,89 (m, 4H), 0,37 (t, $J=1,6$ Гц, 9H).

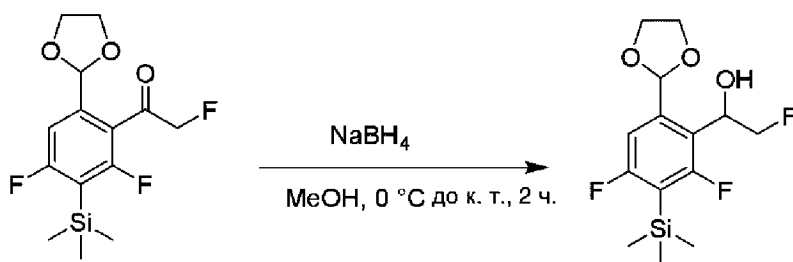
Стадия 3. 1-(6-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2,4-дифтор-3-(триметилсилил)фенил)-2-фторэтан-1-он



К раствору (3-бром-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,6-дифторфенил)триметилсилана (со стадии 2, 5,0 г, 14,961 ммоль) в свежеперегнанном THF (50 мл) в инертной атмосфере медленно добавляли *n*-бутиллитий (6,0 мл, 2,5 М в гексане, 14,961 ммоль) при -78°C . Затем к реакционной смеси добавляли этил-2,2-дифторацетат (3,1 г, 29,9 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. при -78°C . Реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl (250 мл) и экстрагировали в этилацетат (2×200 мл). Объединенные фазы EtOAc промывали с помощью солевого раствора (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 \rightarrow 10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,4-дифтор-3-(триметилсилил)фенил)-2-фторэтан-1-он (2,5 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,04 (dt, $J=8,9$, 0,8 Гц, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,22 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,07 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,03-3,79 (m, 4H), 0,37 (s, 9H).

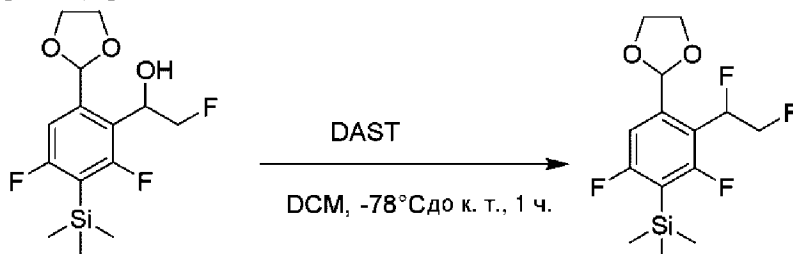
Стадия 4. 1-(6-(1,3-Диоксолан-2-ил)-2,4-дифтор-3-(триметилсилил)фенил)-2-фторэтан-1-ол



К раствору 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,4-дифтор-3-(триметилсилил)фенил)-2-фторэтан-1-она (со стадии 3, 2,5 г, 7,854 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли порциями боргидрид натрия (594,2 мг, 15,70 ммоль) при 0°C. Температуре давали возможность медленно подняться до комнатной температуры в течение 1 ч. и перемешивали при комнатной температуре еще в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали в этилацетат (200 мл). EtOAc промывали с помощью солевого раствора (50 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 30%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,4-дифтор-3-(триметилсилил)фенил)-2-фторэтан-1-ол (2,5 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,12 (dd, J=9,4, 1,2 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 4,93-4,47 (m, 2H), 4,19-3,88 (m, 4H), 2,96 (dd, J=6,1, 2,8 Гц, 1H), 0,36 (s, 9H).

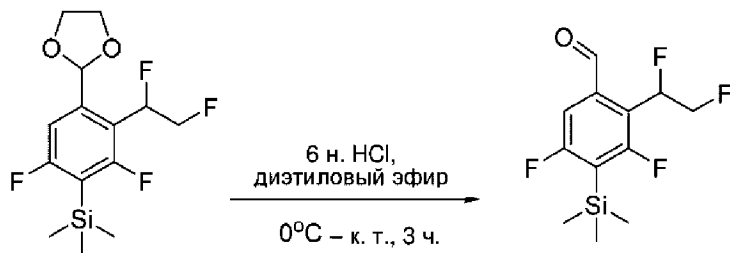
Стадия 5. (3-(1,2-Дифторэтил)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,6-дифторфенил)триметилсилан



К раствору 1-(6-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,4-дифтор-3-(триметилсилил)фенил)-2-фторэтан-1-ола (со стадии 4, 2,0 г, 6,24 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST) (1,24 мл, 9,36 ммоль) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и продукт экстрагировали в дихлорметан (3 × 50 мл). Фазы DCM объединяли и промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (50 мл), солевого раствора и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→2%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой (3-(1,2-дифторэтил)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,6-дифторфенил)триметилсилан (1,1 г), в виде бесцветной жидкости.

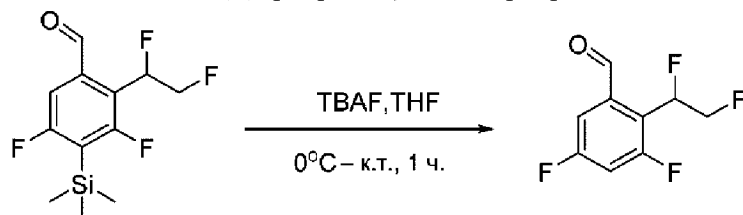
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,23-7,04 (m, 1H), 6,24-6,05 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,15-4,89 (m, 1H), 4,70-4,39 (m, 1H), 4,14-3,99 (m, 4H), 0,36 (s, 9H).

Стадия 6. 2-(1,2-Дифторэтил)-3,5-дифтор-4-(триметилсилил)бензальдегид



К раствору (3-(1,2-дифторэтил)-4-(1,3-диоксолан-2-ил)-2,6-дифторфенил)триметилсилана (со стадии 5, 1,1 г, 3,41 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли 6 н. HCl (11 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(1,2-дифторэтил)-3,5-дифтор-4-(триметилсилил)бензальдегид (900 мг), в виде бесцветной жидкости. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки и анализа.

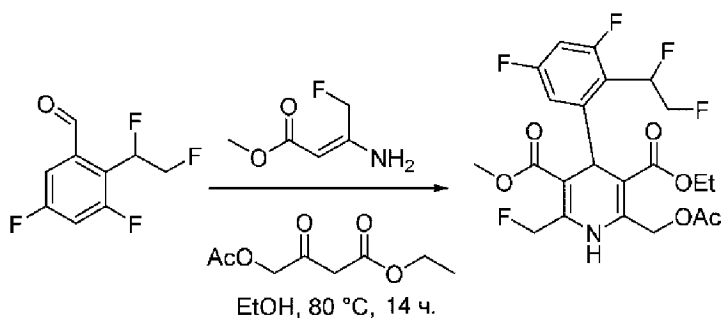
Стадия 7. 2-(1,2-Дифторэтил)-3,5-дифторбензальдегид



К раствору (2-(1,2-дифторэтил)-3,5-дифтор-4-(триметилсилил)бензальдегида (со стадии 6, 900 мг, 3,23 ммоль) в THF (20 мл) добавляли TBAF (8,0 мл, 1,0 М в THF, 8,08 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течении 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (5→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(1,2-дифторэтил)-3,5-дифторбензальдегид (400 мг), в виде бесцветной жидкости.

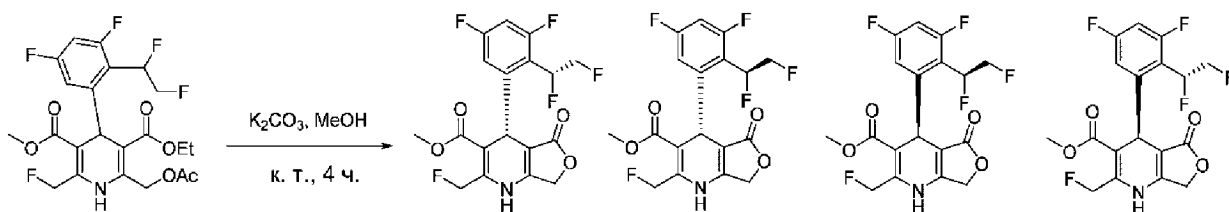
^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ 10,41-10,14 (m, 1H), 7,54 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,15-7,06 (m, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 4,95-4,67 (m, 2H).

Стадия 8. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 7, 490 мг, 2,377 ммоль) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (1,0 г, неочищенный). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки и анализа.

Стадия 9. Метил-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя промежуточное соединение со стадии 8, 1,0 г, 2,03 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-(1,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (1,0 г, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Диастереомерную смесь разделяли на два изомера с применением флэш-хроматографии на силикагеле (0→80%) с получением 70 мг первого диастереомера в виде твердого вещества белого цвета и 50 мг второго диастереомера в виде твердого вещества белого цвета. Диастереомеры из первого разделения, пик-1: 70 мг и пик-2: 50 мг далее разделяли на энантиомеры с применением препаративной хиральной SFC [способ 8] для получения четырех изомеров.

Пример 16

Получено 25 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=12,95 мин.; [хиральный аналитический способ 3]

LCMS Rt= 1,52 min; MS масса/заряд 402,2 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,80-6,69 (m, 2H), 6,41 (dd, J=48,5, 17,2 Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,36-4,69 (m, 5H), 3,59 (s, 3H).

Пример 16b

Получено 25 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt 10,54 мин.; [хиральный аналитический способ 3]

LCMS Rt= 1,52 min; MS масса/заряд 402,0 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 7,29 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,80-6,69 (m, 2H), 6,41 (dd, J=48,5, 17,2 Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,36-4,69 (m, 5H), 3,59 (s, 3H).

Пример 16с

Получено 15 мг энантиомера, элюируемого третьим, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=14,54 мин.; [хиральный аналитический способ 3]

LCMS Rt=1,472 min; MS масса/заряд 402,0 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,92-6,80 (m, 2H), 6,70-6,48 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,15-4,51 (m, 4H), 3,55 (s, 3H).

Пример 16d

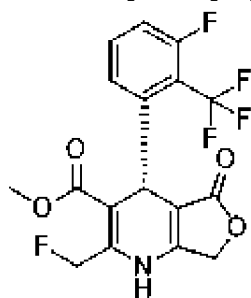
15 мг энантиомера, элюируемого четвертым, в виде твердого вещества белого цвета.

Хиральная HPLC Rt=18,97 мин.; [хиральный аналитический способ 3]

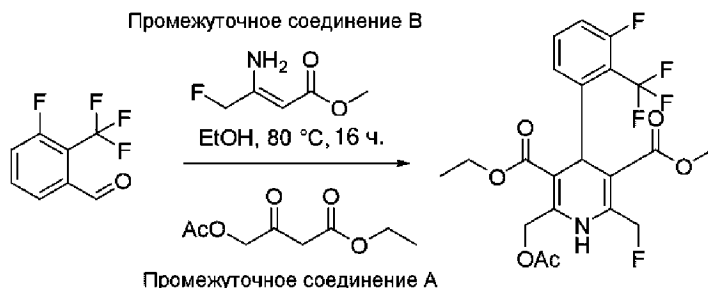
LCMS Rt=1,466 min; MS масса/заряд 402,2 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,92-6,80 (m, 2H), 6,70-6,48 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,15-4,51 (m, 4H), 3,55 (s, 3H).

Пример 17. Метил-(R)-4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



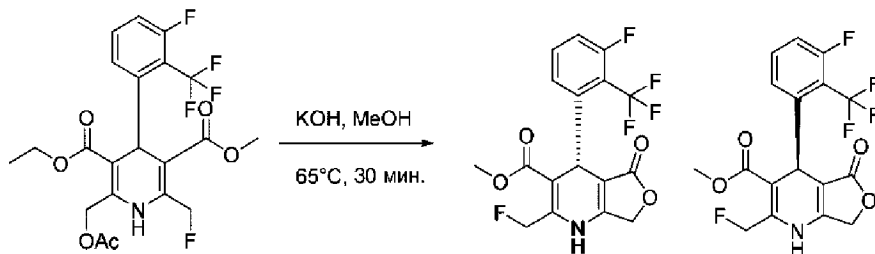
Стадия 1. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали по общей методике I (используя коммерчески доступный 3-фтор-2-(трифторметил)бензальдегид, 1,4 г, 7,28 ммоль) с

получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (2 г, неочищенный). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки и анализа.

Стадия 2. Метил-4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (со стадии 2, 2 г, 4,18 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 70%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (240 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением препаративной хиральной HPLC [способ 5].

Пример 17

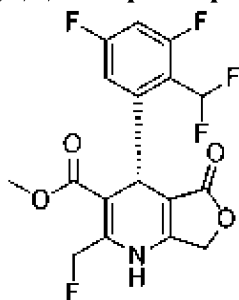
80 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета, выход 33%.

Хиральная HPLC $R_t=7,549$ мин; [хиральный аналитический способ 1]

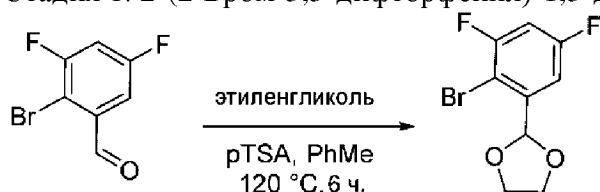
LCMS $R_t=1,485$ мин; MS масса/заряд 390,1 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (600 МГц, CD₃OD) δ 7,62-7,46 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,20-7,02 (m, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 5,68-5,60 (m, 1H), 5,58-5,50 (m, 1H), 4,84 (d, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,47 (s, 3H).

Пример 18. Метил-(*R*)-4-(2-(дифторметил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



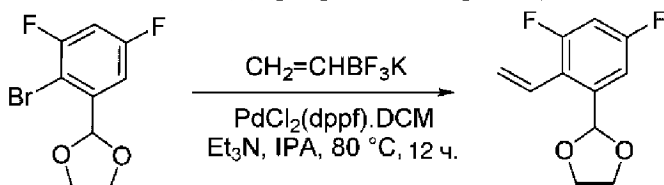
Стадия 1. 2-(2-Бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан



Указанное в заголовке соединение синтезировали по методике, аналогичной стадии 1 примера 1, с применением 15 г 2-бром-3,5-дифторбензальдегида с получением 15,4 г 2-(2-бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,15 (m, 1H), 6,49-6,87 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,17-4,04 (m, 4H).

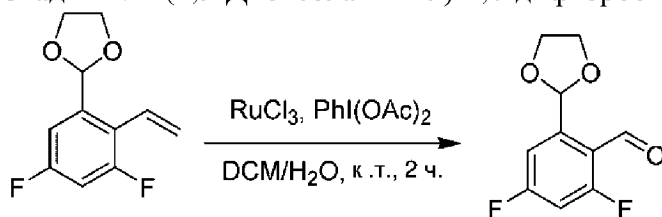
Стадия 2. 2-(3,5-Дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолан



Указанное в заголовке соединение синтезировали по методике, аналогичной стадии 2 примера 1, с применением 2-(2-бром-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана с получением 2-(3,5-дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолана (3,0 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,20-7,16 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 1H), 6,82 (dd, $J=17,7$, 11,7 Гц, 1H), 5,60 (dd, $J=1,2$, 11,7 Гц, 1H), 5,66-5,60 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,18-4,02 (m, 4H).

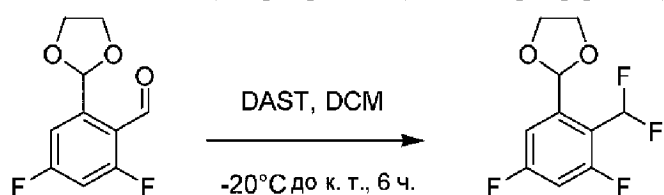
Стадия 3. 2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегид



Указанное в заголовке соединение синтезировали по методике, аналогичной стадии 1 примера 5, с получением 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегида (1,0 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,41 (s, 1H), 7,35 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,08 (s, 4H).

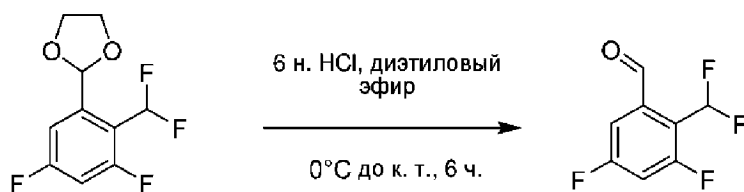
Стадия 4. 2-(2-(Дифторметил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолан



Указанное в заголовке соединение синтезировали по методике, аналогичной стадии 3 примера 5, с получением 2-(2-(дифторметил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана (570 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,29-7,25 (m, 1H), 7,06 (t, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,95-6,84 (m, 1H), 6,13 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,30-3,86 (m, 4H).

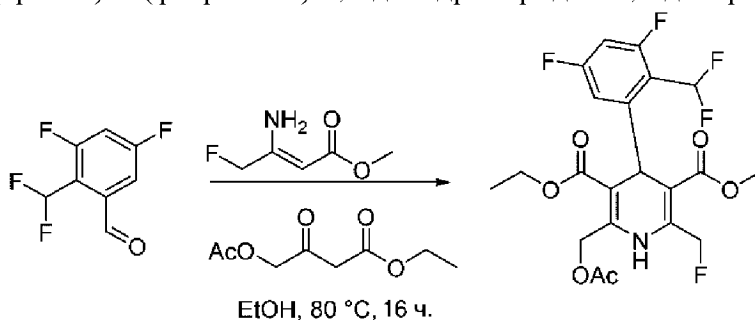
Стадия 5. 2-(Дифторметил)-3,5-дифторбензальдегид



К раствору 2-(2-(дифторметил)-3,5-дифторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 4, 570 мг, 2,41 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли 6 н. HCl (10 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь экстрагировали в диэтиловый эфир (50 мл) и промывали с помощью воды (30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл), соевым раствором (30 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, представляющего собой 2-(дифторметил)-3,5-дифторбензальдегид (360 мг), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,42 (s, 1H), 7,74-7,54 (m, 1H), 7,25 (dd, J=46,8, 10,4 Гц, 1H), 7,15 -7,10 (m, 1H).

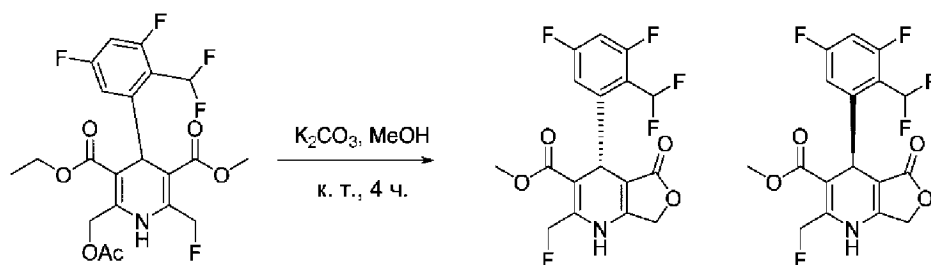
Стадия 6. 3-Этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(дифторметил)-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 1 общей методики I (используя альдегид со стадии 5, 360 мг, 1,87 ммоль) с получением 3-этил-5-метил-2-(ацетоксиметил)-4-(2-(дифторметил)-3,5-дифторфенил)-6-(фторметил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (720 мг, неочищенный).

LCMS Rt=1,698 min; MS масса/заряд 476,1 [M-H]⁻; [Способ 7]

Стадия 7. Метил-4-(2-(дифторметил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, синтезировали, используя стадию 2 общей методики I (используя промежуточное соединение со стадии 6, 720 мг, 1,50 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 →

70%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-(дифторметил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (120 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 7].

Пример 18

Получено 30 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета, выход 25%.

Хиральная HPLC Rt=17,629 мин; [хиральный аналитический способ 1]

LCMS Rt=1,454 min; MS масса/заряд 388,2 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,40-7,38 (m, 1H), 6,93 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 2H), 5,77 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,65 (d, J=0,7 Гц, 1H), 5,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 3,51 (s, 3H).

Пример 18b

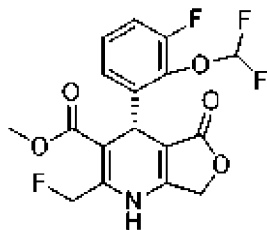
Получено 36 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета, выход 30%.

Хиральная HPLC Rt=19,634 мин.; [хиральный аналитический способ 1]

LCMS Rt=1,454 min; MS масса/заряд 388,0 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,40-7,38 (m, 1H), 6,93 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 2H), 5,77 (d, J=0,8 Гц, 1H), 5,65 (d, J=0,7 Гц, 1H), 5,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,89-4,86 (m, 2H), 3,51 (s, 3H).

Пример 19. Метил-(R)-4-(2-(дифторметокси)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, получали по общей методике II с применением коммерчески доступного 2-(дифторметокси)-3-фторбензальдегида (249 мг, 1,311 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством автоматической колоночной флэш-хроматографии с элюированием EtOAc в градиенте 0-100% в гептане на колонке с силикагелем, 24 г и дополнительно очищали с помощью масс-направленной препаративной хроматографии с обращенной фазой; условия: Xbridge C18 OBD 30×50 мм 5 мкм, колонка ACN/H₂O w/ NH₃OH 5 мл/мин., введение 1,5 мл. Рацемат разделяли на отдельные энантиомеры с применением хиральной SFC (подвижная фаза: 5-25% MeOH в CO₂ 80 г/мин.; колонка: (RR) Whelk-O1 21×250 мм).

Пример 19

8,6 мг энантиомера, элюируемого вторым (4%)

Хиральная SFC Rt=2,61 мин. (подвижная фаза: 5-55% MeOH в колонке: (RR) Whelk-O1 4,6×100 мм 5 мкм колонка; прогон 6 мин.)

LCMS Rt=1,94 min; MS масса/заряд 388,2 [M+H]⁺; [Способ 4]

^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 7,46 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,29-7,05 (m, 3H), 6,93 (t, $J=74,16$ Гц, 1H), 5,88-5,56 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,57 (s, 3H).

Пример 19b

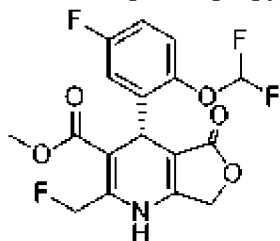
9,5 мг энантиомера, элюируемого первым (4%)

Хиральная SFC $R_t=2,41$ мин. (подвижная фаза: 5-55% MeOH в колонке: (RR) Whelk-O1 4,6 \times 100 мм 5 мкм колонка; прогон 6 мин.)

LCMS $R_t=1,90$ min; MS масса/заряд 388,2 [M+H] $^+$; [Способ 4]

^1H ЯМР (400 МГц, Метиленхлорид- d_2) δ 7,46 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,29-7,05 (m, 3H), 6,93 (t, $J=74,16$ Гц, 1H), 5,88-5,56 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,57 (s, 3H).

Пример 20. Метил-(R)-4-(2-(дифторметокси)-5-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Соединение, указанное в заголовке, получали по общей методике II с применением коммерчески доступного 2-(дифторметокси)-5-фторбензальдегида (229 мг, 1,206 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством автоматической колоночной флэш-хроматографии с элюированием EtOAc в градиенте 0-100% в гептане на колонке с силикагелем, 24 г и дополнительно очищали с помощью масс-направленной препаративной хроматографии с обращенной фазой; условия: Xbridge C18 OBD 30 \times 50 мм 5 мкм колонка ACN/H $_2$ O w/ NH $_3$ OH 5 мл/мин., введение 1,5 мл. Рацемат разделяли на отдельные энантиомеры с применением хиральной SFC (подвижная фаза: 5-25% MeOH в CO $_2$ 80 г/мин.; колонка: (RR) Whelk-O1 21 \times 250 мм).

Пример 20

10 мг энантиомера, элюируемого вторым

Хиральная SFC $R_t=2,51$ мин. (подвижная фаза: 5-55% MeOH в колонке: (RR) Whelk-O1 4,6 \times 100 мм 5 мкм колонка; прогон 6 мин.)

LCMS $R_t=1,91$ mins; MS масса/заряд 388,1 [M+H] $^+$; [Способ 4]

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,11 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 7,32-6,85 (m, 4H), 5,79-5,65 (m, 1H), 5,65-5,48 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,45 (s, 3H).

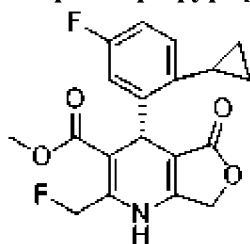
Пример 20b

12 мг энантиомера, элюируемого первым

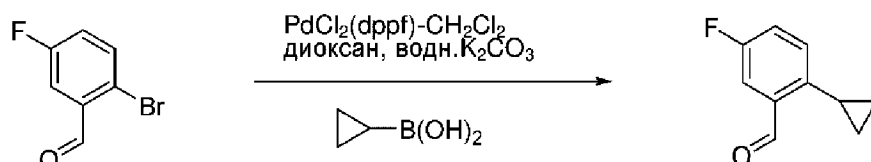
Хиральная SFC $R_t=2,31$ мин. (подвижная фаза: 5-55% MeOH в колонке: (RR) Whelk-O1 4,6 \times 100 мм 5 мкм колонка; прогон 6 мин.)

LCMS $R_t=1,91$ mins; MS масса/заряд 388,0 [M+H] $^+$; [Способ 4] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,11 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,33-6,80 (m, 4H), 5,77-5,65 (m, 1H), 5,64-5,51 (m, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,45 (s, 3H).

Пример 21. Метил-(R)-4-(2-циклопропил-5-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат

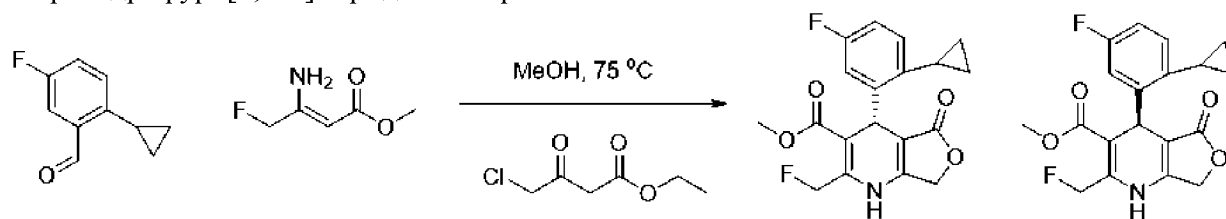


Стадия 1. 2-Циклопропил-5-фторбензальдегид



Дегазированный раствор 2-бром-5-фторбензальдегида (2,03 г, 10,00 ммоль), циклопропанбороновой кислоты (1,031 г, 12,00 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (0,817 г, 1,000 ммоль) в диоксане (20 мл) и 2,0 М водн. K_2CO_3 (10,00 мл, 20,00 ммоль) перемешивали и нагревали до 80°C. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью воды и солевого раствора, затем высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле [0-20% этилацетата в гептане] с получением 800 мг указанного в заголовке соединения, выход 49%. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки.

Стадия 2. Метил-4-(2-циклопропил-5-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике II из этил-4-хлор-3-оксобутаноата (346 мг, 2,10 ммоль), 2-циклопропил-5-фторбензальдегида (345 мг, 2,10 ммоль), полученного на стадии 1, и метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноата (промежуточное соединение В, 280 мг, 2,10 ммоль). Рацемический метил-4-(2-циклопропил-5-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат разделяли на энантиомеры с применением хиральной SFC (подвижная фаза: 25% метанол с 0,2% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CO}_2$ при 80 г/мин.; колонка: (SS) Whelk-O1 4,6×100 мм).

Пример 21

21,4 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета (5,6%).

Хиральная SFC $R_t=2,41$ мин. (подвижная фаза: 5-55% MeOH w/ 10 mM

NH₄OH/CO₂ 5 мл/мин., 120 бар; колонка: (SS) Whelk-O1 4,6×100 мм 5 мкм).

LCMS Rt=0,95 min; MS масса/заряд 362,5 [M+H]⁺; [Способ 4].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,08 (s, 1 H), 7,08-6,95 (m, 1 H), 6,93-6,82 (m, 2 H), 5,78-5,58 (m, 2 H), 5,37 (s, 1 H), 4,90-4,77 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 1,00-0,80 (m, 3 H), 0,54-0,46 (m, 1 H). Бензиловый СН в циклопропиле скрыт под DMSO пик.

Пример 21b

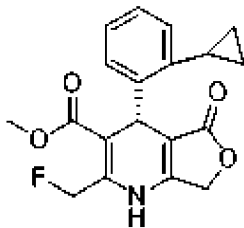
10,3 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета (2,7%).

Хиральная SFC Rt=2,69 мин. (подвижная фаза: 5-55% MeOH w/ 10 mM NH₄OH/CO₂ 5 мл/мин., 120 бар; колонка: (SS) Whelk-O1 4,6×100 мм 5 мкм).

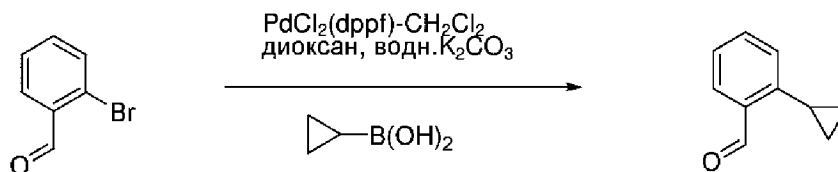
LCMS Rt=0,95 min; MS масса/заряд 362,5 [M+H]⁺; [Способ 4].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,08 (s, 1 H), 7,08-6,95 (m, 1 H), 6,93-6,82 (m, 2 H), 5,78-5,58 (m, 2 H), 5,37 (s, 1 H), 4,90-4,77 (m, 2 H), 3,45 (s, 3 H), 1,00-0,80 (m, 3 H), 0,54-0,46 (m, 1 H).

Пример 22. Метил-(R)-4-(2-циклопропилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат

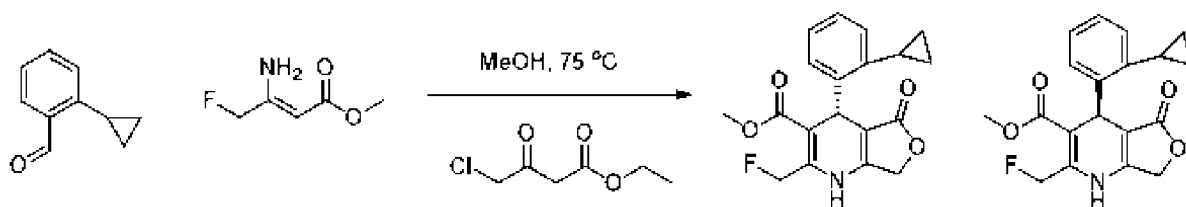


Стадия 1. 2-Циклопропилбензальдегид



Дегазированный раствор 2-бромбензальдегида (1 г, 5,40 ммоль), циклопропанбороновой кислоты (0,557 г, 6,49 ммоль), аддукта PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,441 г, 0,540 ммоль) в диоксане (15 мл) и 2,0 М водн. K₂CO₃ (5,40 мл, 10,81 ммоль) перемешивали и нагревали до 80°C. По завершении реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разделяли между водой и этилацетатом. Органическую фазу промывали с помощью воды и солевого раствора, затем высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле [0-20% этилацетата в гептане] с получением 420 мг указанного в заголовке соединения, выход 53%. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки.

Стадия 2. Метил-4-(2-циклопропилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали по общей методике II из этил-4-хлор-3-оксобутаноата (0,204 мл, 1,500 ммоль), 2-циклопропилбенальдегида (219 мг, 1,5 ммоль), полученного на стадии 1, и метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноата (промежуточное соединение В, 200 мг, 1,50 ммоль). Рацемический метил-4-(2-циклопропилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат разделяли на энантиомеры с применением хиральной SFC (подвижная фаза: 5-55% метанол с 10 mM NH₄OH/CO₂ при 3 мл/мин.; колонка: (SS) WHO; 1 4,6×100 мм).

Пример 22

7,9 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета (3,0%).

Хиральная SFC Rt=2,77 мин.

LCMS Rt=0,93 min; MS масса/заряд 344,5 [M+H]⁺; [Способ 4].

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 6,91-7,23 (m, 4 H), 5,73 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 5,61 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 2,53-2,65 (m, 1 H), 0,86-0,99 (m, 3 H), 0,58 (d, J=5,87 Гц, 1 H).

Пример 22b

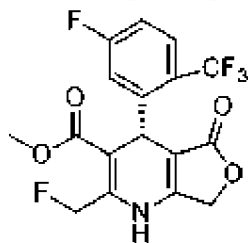
7,5 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета (2,9%).

Хиральная SFC: Rt=3,19 мин.

LCMS Rt=0,93 min; MS масса/заряд 344,5 [M+H]⁺; [Способ 4].

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 6,91-7,23 (m, 4 H), 5,73 (d, J=1,96 Гц, 1 H), 5,61 (d, J=2,93 Гц, 1 H), 5,48 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 2,53-2,65 (m, 1 H), 0,86-0,99 (m, 3 H), 0,58 (d, J=5,87 Гц, 1 H).

Пример 23. Метил-(R)-4-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой II из этил-4-хлор-3-оксобутаноата (0,318 мл, 2,342 ммоль), коммерчески доступного 5-фтор-2-(трифторметил)бенальдегида (450 мг, 2,342 ммоль) и метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноата (промежуточное соединение В, 312 мг, 2,342 ммоль). Рацемический метил-4-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуру[3,4-

b]пиридин-3-карбоксилат разделяли на энантиомеры с применением хиральной SFC (подвижная фаза: 15% метанол с 0,2% гидроксидом аммония/CO₂ при 80 г/мин.; колонка: 2,0×25,0 см ChromegaChiral CC4).

Пример 23

12,2 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета (2,7%).

Хиральная SFC: Rt=1,29 мин. (колонка: 4,6×100 мм Chiralcel OZ-H; 15% изократический метанол с 0,1% изопропиламинном; 125 бар

LCMS Rt=0,92 min; MS масса/заряд 390,0 [M+H]⁺; [Способ 4].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,16 (br s, 1 H), 7,70 (dd, J=8,80, 5,38 Гц, 1 H), 7,20-7,30 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,74-4,91 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H).

Пример 23b

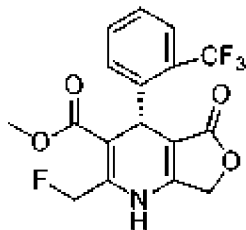
14,0 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета (3,0%).

Хиральная SFC: Rt=1,74 мин. (колонка: 4,6×100 мм Chiralcel OZ-H; 15% изократический метанол с 0,1% изопропиламинном; 125 бар)

LCMS Rt=0,92 min; MS масса/заряд 390,0 [M+H]⁺; [Способ 4].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,16 (br s, 1 H), 7,70 (dd, J=8,80, 5,38 Гц, 1 H), 7,20-7,30 (m, 2 H), 5,72 (s, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,74-4,91 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H).

Пример 24. Метил-(R)-2-(фторметил)-5-оксо-4-(2-(трифторметил)фенил)-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой II из этил-4-хлор-3-оксобутаноата (0,286 мл, 2,10 ммоль), коммерчески доступного 2-трифторметилбензальдегида (366 мг, 2,10 ммоль) и метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноата (промежуточное соединение В, 280 мг, 2,10 ммоль). Рацемический метил-2-(фторметил)-5-оксо-4-(2-(трифторметил)фенил)-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат разделяли на энантиомеры с применением хиральной SFC (подвижная фаза: 20% метанол с 0,2% гидроксидом аммония при 80 г/мин.; колонка: 2,0×25,0 см ChromegaChiral CC4).

Пример 24

7,9 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета (2,0%).

Хиральная SFC Rt=1,19 мин. (подвижная фаза: 20% метанол с 0,1% изопропиламина/CO₂ при 4 мл/мин.; колонка: Chiralcel OZ-H; 1 4,6×100 мм).

LCMS Rt=0,91 min; MS масса/заряд 370,0 [M+H]⁺; [Способ 4].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,12 (br s, 1 H), 7,60 (d, J=7,82 Гц, 2 H), 7,49

(d, J=7,83 Гц, 1 H), 7,31-7,42 (m, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 3,37 (s, 3 H).

Пример 24b

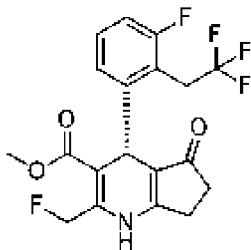
9,3 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета (2,4%).

Хиральная SFC Rt=1,72 мин. (подвижная фаза: 20% метанол с 0,1% изопропиламина/CO₂ при 4 мл/мин.; колонка: Chiralcel OZ-H; 1 4,6×100 мм).

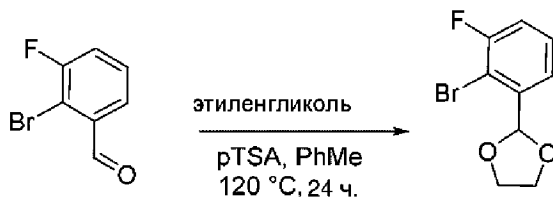
LCMS Rt=0,91 min; MS масса/заряд 370,0 [M+H]⁺; [Способ 4].

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,12 (br s, 1 H), 7,60 (d, J=7,82 Гц, 2 H), 7,49 (d, J=7,83 Гц, 1 H), 7,31-7,42 (m, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 3,37 (s, 3 H).

Пример 25. Метил-(R)-4-(3-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



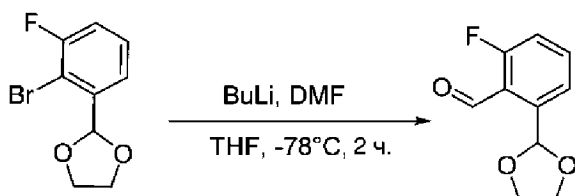
Стадия 1. 2-(2-Бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолан



К раствору 2-бром-3-фторбензальдегида (60 г, 295,56 ммоль) и этиленгликоля (65,4 мл, 1182,2 ммоль) в толуоле (600 мл) добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (28,11 г, 147,78 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 120°C в течение 24 ч. с применением аппарата Дина-Старка. Растворитель добавляли в воду (2 л) и экстрагировали в EtOAc (3 л). EtOAc промывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ (1 л), солевого раствора и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолан (60 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42- 7,37 (m, 1H), 7,34- 7,29 (m, 1H), 7,16- 7,10 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,19-4,09 (m, 4H).

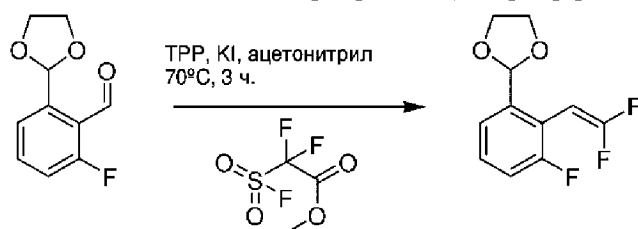
Стадия 2. 2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6-фторбензальдегид



Раствор 2-(2-бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 1, 7 г, 28,45 ммоль) в THF (70 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C . Затем добавляли раствор н-бутиллития в н-гексане (13,66 мл, 2,5 М, 58,5 ммоль) в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 45 мин. при -78°C , затем добавляли DMF (2,5 г, 34,15 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1,15 ч. при -78°C . Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 \rightarrow 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторбензальдегид (5 г), в виде бесцветной жидкости.

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 10,52 (s, 1H), 7,67-7,53 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,27-3,99 (m, 4H).

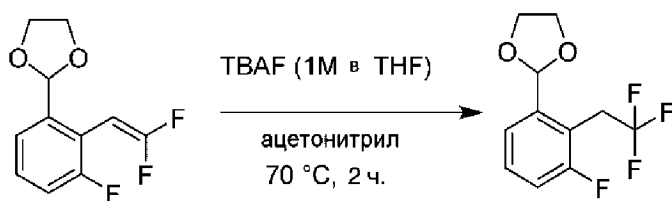
Стадия 3. 2-(2-(2,2-Дифторвинил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан



К раствору ацетонитрила (65 мл) в атмосфере азота добавляли трифенилфосфин (28,1 г, 107,1 ммоль), йодид калия (11,85 г, 71,4 ммоль) и 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторбензальдегид (со стадии 2, 7 г, 35,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 70°C , затем медленно добавляли метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (12 г, 62,4 ммоль) в течение 10 мин. (при добавлении цвет массы становился желтым). Полученную смесь перемешивали еще 3 ч. при 70°C , затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли диэтиловым эфиром, выпавший осадок удаляли посредством фильтрования и промывали с помощью диэтилового эфира (100 мл). Образовавшийся растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 \rightarrow 5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторвинил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан (6,9 г), в виде светло-желтой жидкости.

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,39 (dd, $J=7,8$, 1,4 Гц, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,87(s, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,21-3,95 (m, 4H).

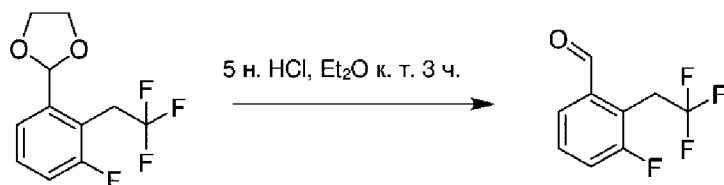
Стадия 4. 2-(3-Фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-1,3-диоксолан



Раствор 2-(2-(2,2-дифторвинил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 3, 2,7 г, 11,73 ммоль) и фторида тетрабутиламмония в THF (13,7 г, 1 М, 13,7 ммоль) нагревали до 70°C в закрытой системе в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси, разбавляли с помощью диэтилового эфира, промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(3-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-1,3-диоксолан (1,2 г), в виде бесцветной жидкости.

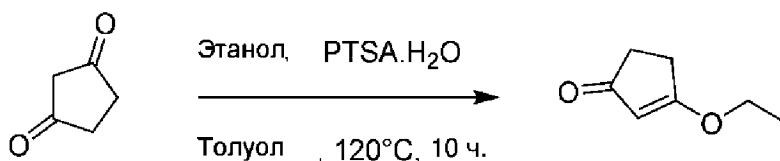
^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d) δ 7,49-7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,25-3,90 (m, 4H), 3,75 (m, 2H).

Стадия 5. 3-Фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)бензальдегид



К раствору 2-(3-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-1,3-диоксолана (со стадии 4, 2 г, 8,0 ммоль) в диэтиловом эфире (40 мл) добавляли 6 н. HCl (5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл), соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)бензальдегид (1,2 г), в виде бесцветной жидкости. Неочищенный продукт переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Стадия 6. 3-Этоксциклопент-2-ен-1-он

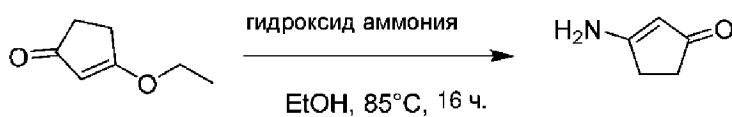


К перемешиваемому раствору циклопентан-1,3-диона (5,0 г, 50,96 ммоль) в толуоле

(70 мл) добавляли рTSA (193 мг, 1,019 ммоль) и EtOH (22,61 мл, 387,35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 10 ч. с применением аппарата Дина-Старка. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-этоксциклопент-2-ен-1-он (4,3 г), в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,26 (s, 1H), 4,02 (q, J=6,6 Гц, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,39 (t, J=7,2 Гц, 3H).

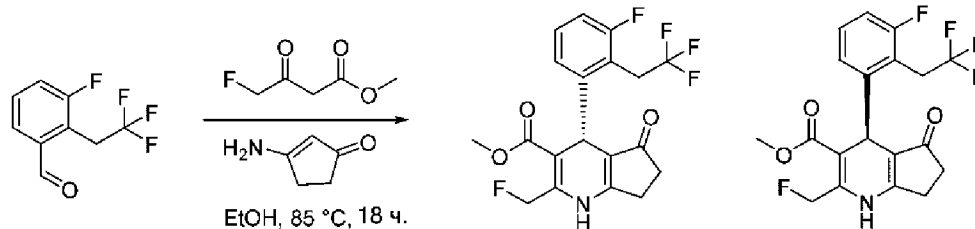
Стадия 7. 3-Аминоциклопент-2-ен-1-он



К перемешиваемому раствору 3-этоксциклопент-2-ен-1-она (со стадии 6, 4,3 г, 34,08 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (25 мл, 387,35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-аминоциклопент-2-ен-1-он (3,2 г), в виде коричневого твердого вещества.

LCMS Rt=0,114 мин.; MS масса/заряд 98,2 [M+H]⁺; [способ 7]

Стадия 8. Метил-4-(3-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



К раствору альдегида (со стадии 5, 200 мг, 0,9708 ммоль), метил-4-фтор-3-оксобутаноата (способ 2, промежуточное соединение В со стадии 1, 130 мг, 0,9708 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 3-аминоциклопент-2-ен-1-он (со стадии 7, 94 мг, 0,9708 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→70%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 6].

Пример 25

Получен энантиомер, элюируемый вторым, в виде твердого вещества белого цвета (25 мг).

Хиральная HPLC Rt=7,610 мин.; [хиральный аналитический способ 4]

LCMS Rt=1,533 min; MS масса/заряд 401,75 [M+]⁺; [Способ 12]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,31-7,25 (m, 1H), 7,04 (d, J=8 Гц, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 5,76 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,64 (d, J=2,8 Гц, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 2H).

Пример 25b

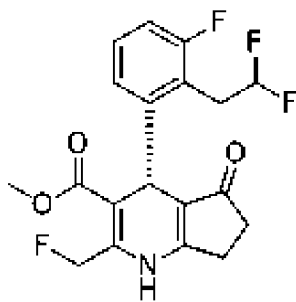
Энантиомер, элюируемый первым, в виде твердого вещества белого цвета (24 мг).

Хиральная HPLC Rt 7,103 мин.; [хиральный аналитический способ 4]

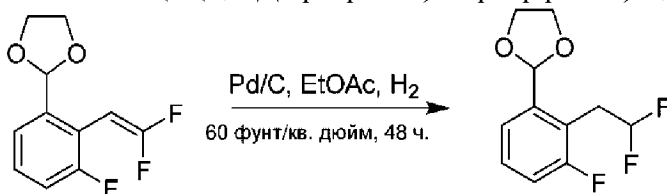
LCMS Rt=1,533 min; MS масса/заряд 401,75 [M+]⁺; [Способ 12]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,31-7,25 (m, 1H), 7,04 (d, J=8 Гц, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 5,76 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,64 (d, J=2,8 Гц, 2H), 5,08 (s, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 2H).

Пример 26. Метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



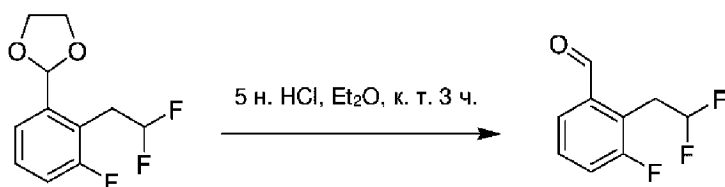
Стадия 1. 2-(2-(2,2-Дифторэтил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан



К раствору 2-(2-(2,2-дифторвинил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (из примера 25, стадия 3, 3 г, 13,04 ммоль) в этилацетате (60 мл) добавляли 10% Pd-C (1 г). Полученную реакционную смесь выдерживали в смесителе Парра в течение 48 ч. при давлении 60 фунт/кв. дюйм в атмосфере водорода при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали с помощью этилацетата (30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 30%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолан (3 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,42-7,35 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,31-5,78 (m, 2H), 4,19-4,02 (m, 4H), 3,38 (m, 2H).

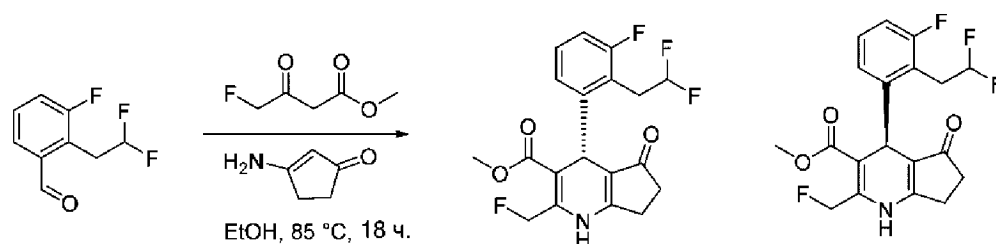
Стадия 2. 2-(2,2-Дифторэтил)-3-фторбензальдегид



К раствору 2-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (со стадии 1, 3 г, 12,93 ммоль) в диэтиловом эфире (40 мл) добавляли 6 н. HCl (5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→5%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторбензальдегид (1,9 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,52 (td, J=8,0, 7,9, 5,2 Гц, 1H), 7,35-7,30 (m 1H), 6,03 (m, 1H), 3,83-3,58 (m, 2H).

Стадия 3. Метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат и метил-(S)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



К раствору альдегида (со стадии 2, 200 мг, 1,063 ммоль), метил-4-фтор-3-оксобутаноата (способ 2, промежуточное соединение В со стадии 1, 142 мг, 1,063 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли 3-аминоциклопент-2-ен-1-он (пример 25, стадия 7, 103 мг, 1,063 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→70%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (100 мг). Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 6].

Пример 26

Получен энантиомер, элюируемый первым, в виде твердого вещества белого цвета (25 мг).

Хиральная HPLC Rt 7,341 мин.; [хиральный аналитический способ 4]

LCMS Rt=1,505 min; MS масса/заряд 384,2 [M+1]⁺; [Способ 12]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,25-7,17 (m, 1H), 7,01 (d, J=8 Гц, 1H), 6,92-6,85 (m,

1H), 6,80-6,40 (m, 1H), 5,76 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,64 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 2H).

Пример 26b

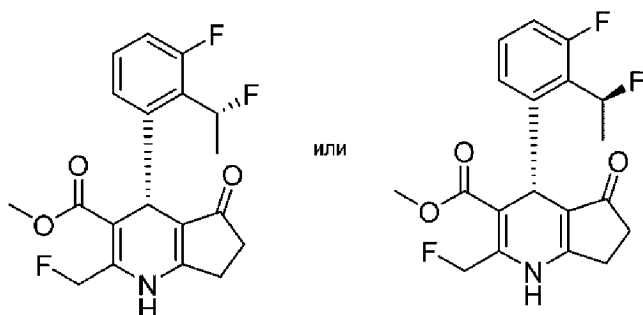
Получен энантиомер, элюируемый вторым, в виде твердого вещества белого цвета (26 мг).

Хиральная HPLC Rt 9,044 мин.; [хиральный аналитический способ 4]

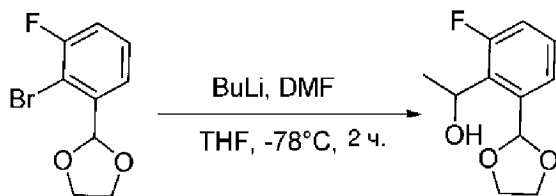
LCMS Rt=1,505 min; MS масса/заряд 384,2 [M+1]⁺; [Способ 12]

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,25-7,17 (m, 1H), 7,01 (d, J=8 Гц, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 6,80-6,40 (m, 1H), 5,76 (d, J=3,2 Гц, 1H), 5,64 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,79-4,60 (m, 2H), 3,70-3,55 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,75-2,65 (m, 2H).

Пример 27. Метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R или S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



Стадия 1: 1-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)этан-1-ол

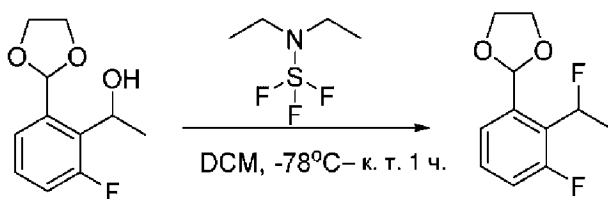


К раствору 2-(2-бром-3-фторфенил)-1,3-диоксолана (из примера 25, стадия 1, 30 г, 121,42 ммоль) в THF (300 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям раствор n-BuLi в н-гексане (58,3 мл, 2,5 М, 147,71 ммоль) в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C, затем добавляли ацетальдегид (6,42 г, 145,71 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 1 ч. при -78°C. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл), промывали с помощью солевого раствора (50 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)этан-1-ол (15 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,18 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,30-5,25 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 4H), 2,75-2,69 (m, 1H), 1,58 (dd, J=6,6, 22,8

Гц, 3H).

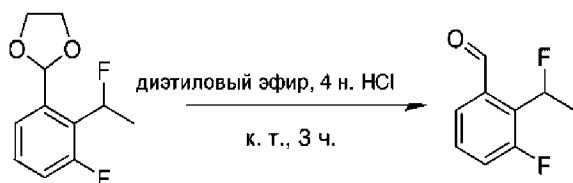
Стадия-2. 2-(3-Фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолан



К раствору 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-фторфенил)этан-1-ола (со стадии 1, 15 г, 70,68 ммоль) в дихлорметане (150 мл) при -78°C добавляли трифторид диэтиламиносеры (19,3 мл, 141,37 ммоль). Обеспечивали нагревание полученного раствора до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) при 0°C и разбавляли с помощью этилацетата (100 мл). Органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 \rightarrow 10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолан (8,5 г), в виде бесцветной жидкости.

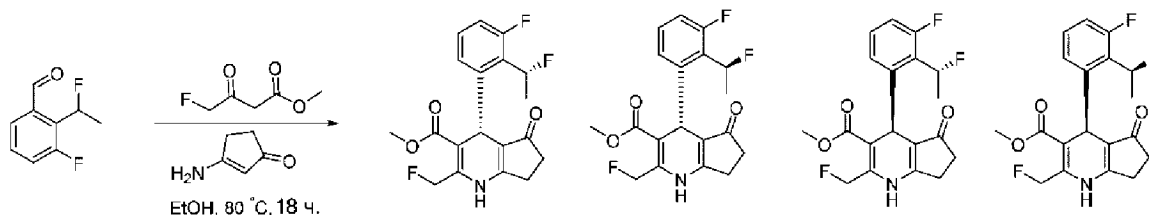
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30-7,18 (m, 1H), 7,13-7,01 (m, 1H), 6,20-5,95 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,16-4,02 (m, 4H), 1,74 (dd, $J=7,2, 23,1$ Гц, 3H).

Стадия-3. 3-Фтор-2-(1-фторэтил)бензальдегид



К раствору 2-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолана (со стадии 2, 8,5 г, 69,38 ммоль) в диэтиловом эфире (150 мл) при к. т. добавляли 4 н. HCl (85 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (100 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (200 мл), соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-фтор-2-(1-фторэтил)бензальдегид (6,5 г), в виде бесцветной жидкости. (Примечание: полученный альдегид является летучим по своей природе)

Стадия-4. Метил-4-(3-фтор-2-((R или S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



К раствору альдегида (со стадии 3, 1 г, 5,876 ммоль), метил-4-фтор-3-оксобутаноата (способ 2, промежуточное соединение В со стадии 1, 780 мг, 5,876 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли 3-аминоциклопент-2-ен-1-он (пример 25, стадия 7, 570 мг, 5,876 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→70%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат (220 мг), в виде грязно-белого твердого вещества в качестве диастереомерной смеси.

Диастереомерную смесь разделяли на два изомера посредством очистки с применением хиральной препаративной хроматографии [способ 2].

Первый пик, полученный в ходе разделения диастереомеров, разделяли на пик 1 и пик 2 соответствующих ему энантиомеров посредством очистки с применением хиральной препаративной хроматографии [способ 5]

Пример 27

Получен энантиомер, элюируемый вторым, в виде твердого вещества белого цвета (55 мг).

Хиральная HPLC Rt=5,729 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=2,25 min; MS масса/заряд 364,1 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 6,96-6,75 (m, 2H), 6,52-6,30 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,01 (dd, J=6,4, 23,2 Гц, 3H).

Пример 27b

Получен энантиомер, элюируемый первым, в виде твердого вещества белого цвета (55 мг).

Хиральная HPLC Rt=5,678 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=2,25 min; MS масса/заряд 364,1 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 6,96-6,75 (m, 2H), 6,52-6,30 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,01 (dd, J=6,4, 23,2 Гц, 3H).

Второй пик, полученный в ходе разделения диастереомеров, разделяли на пик 3 и пик 4 соответствующих ему энантиомеров посредством очистки с применением хиральной препаративной хроматографии [способ 10].

Пример 27c

Энантиомер, элюируемый третьим, в виде твердого вещества белого цвета (10 мг).

Хиральная HPLC Rt=8,702 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

LCMS Rt=2,22 min; MS масса/заряд 364,1 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 6,96-6,75 (m, 2H), 6,80-6,60 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,75- 2,58 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 2H), 1,83

(dd, J=6,4, 22,4 Гц, 3H).

Пример 27d

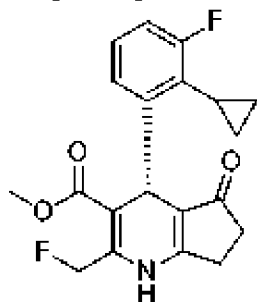
Энантиомер, элюируемый четвертым, в виде твердого вещества белого цвета (10 мг).

Хиральная HPLC Rt=9,851 мин.; [хиральный аналитический способ 2]

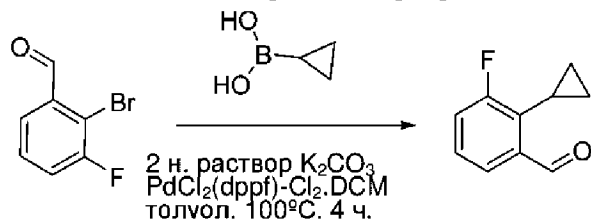
LCMS Rt=2,22 min; MS масса/заряд 364,1 [M-H]⁻; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,25-7,15 (m, 2H), 6,96-6,75 (m, 2H), 6,80-6,60 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,75- 2,58 (m, 2H), 2,50-2,45 (m, 2H), 1,83 (dd, J=6,4, 22,4 Гц, 3H).

Пример 28. Метил-(R)-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



Стадия 1. 2-Циклопропил-3-фторбензальдегид

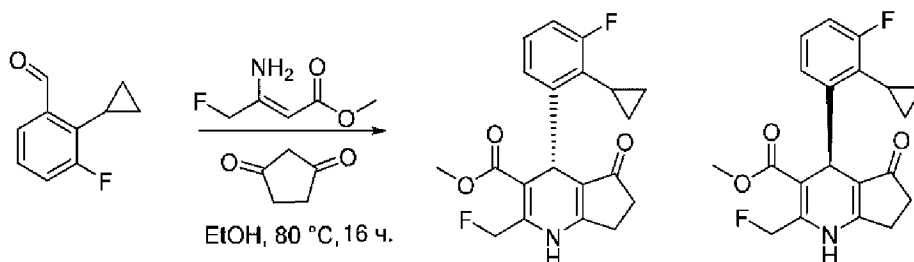


К раствору 2-бром-3-фторбензальдегида (15 г, 73,88 ммоль) и циклопропилбороновой кислоты (7,61 г, 88,66 ммоль) в толуоле (160 мл) добавляли 2 н. K₂CO₃ (25,5 мг, 182,16 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II)·DCM (6,03 г, 7,38 ммоль). Полученный раствор дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин. и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью этилацетата (200 мл). Фильтрат добавляли к воде (500 мл) и продукт экстрагировали в этилацетат (2 л). Фазу EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→1%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-циклопропил-3-фторбензальдегид (11,2 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,70 (s, 1H), 7,63 (dd, J=1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,35-7,15 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 2H), 0,85-0,75 (m, 2H).

Стадия 2. Метил-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-

тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



К раствору альдегида (со стадии 1, 900 мг, 5,481 ммоль), метил-(Z)-3-амино-4-фторбут-2-еноата (промежуточное соединение В, 537,76 мг, 5,481 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли циклопентан-1,3-дион (875,68161 мг, 5,481 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 70%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат (130 мг), в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Рацемическую смесь разделяли на энантиомеры с применением хиральной препаративной HPLC [способ 11].

Пример 28

Получен энантиомер, элюируемый первым, в виде твердого вещества белого цвета (46 мг).

Хиральная HPLC $R_t=10,37$ мин.; [хиральный аналитический способ 3]

LCMS $R_t=1,47$ min; MS масса/заряд 360,2 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,10-7,01(m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 1H), 5,68 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,58-5,52 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,45-2,12 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,05-0,89 (m, 2H), 0,80-0,69 (m, 1H).

Пример 28b

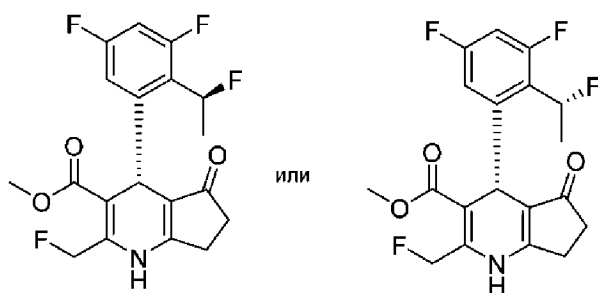
Получен энантиомер, элюируемый вторым, в виде твердого вещества белого цвета (48 мг).

Хиральная HPLC $R_t=15,216$ мин.; [хиральный аналитический способ 3]

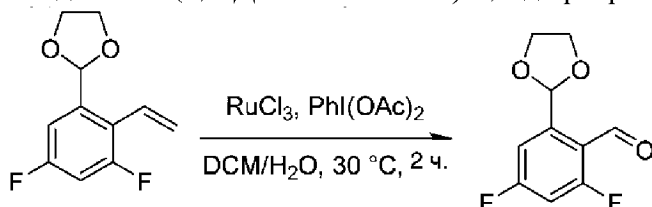
LCMS $R_t=1,47$ min; MS масса/заряд 360,2 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,10-7,01(m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,78-6,71 (m, 1H), 5,68 (d, J=0,9 Гц, 1H), 5,58-5,52 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,45-2,12 (m, 4H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,05-0,89 (m, 2H), 0,80-0,69 (m, 1H).

Пример 29. Метил-(R)-4-(3,5-дифтор-2-((S или R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



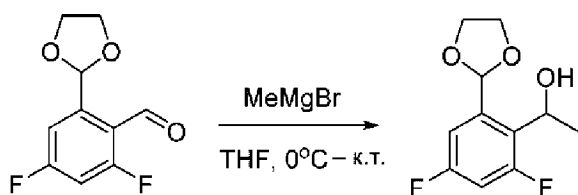
Стадия 1: 2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегид



К раствору 2-(3,5-дифтор-2-винилфенил)-1,3-диоксолана (стадия 2, пример 3, 5 г, 23,58 ммоль) и хлорида рутения.ХН₂О (490 мг, 2,35 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и воде (10 мл) добавляли (диацетоксийод)бензол (11,4 г, 35,37 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью этилацетата (200 мл). Фильтрат растворяли в воде (200 мл), и экстрагировали в этилацетат (500 мл), и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегид (3 г), в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 7,35 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,95-6,85 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,08 (s, 4H).

Стадия 2. 1-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4,6-дифторфенил)этан-1-ол

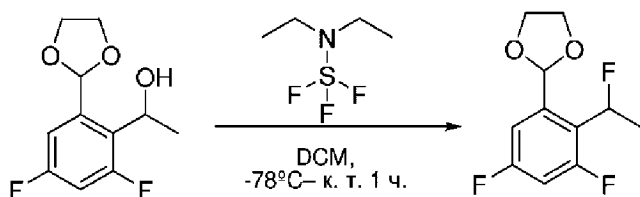


К раствору 2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторбензальдегида (со стадии 1, 1,0 г, 4,67 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли бромид метилмагния (2,33 мл, 3 М в эфире, 4,67 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) при 0°C и разбавляли с помощью этилацетата (100 мл). Органический слой отделяли и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторфенил)этан-1-ол (950 мг), в виде бесцветной жидкости. Неочищенное соединение переносили на следующую стадию без дополнительной

очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,17 (dd, $J=2,4, 6,3$ Гц, 1H), 6,89-6,72 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,31 (dd, $J=6,9, 13,5$ Гц, 1H), 4,15-4,02 (m, 4H), 2,64-2,59 (m, 1H), 1,58 (d, $J=9,0$ Гц, 3H).

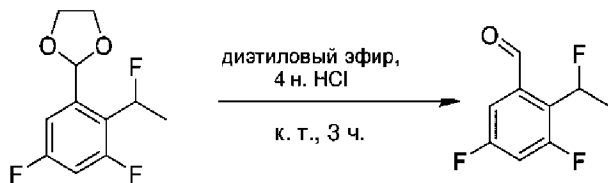
Стадия 3. 2-(3,5-Дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолан



К раствору 1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)-4,6-дифторфенил)этан-1-ола (со стадии 2, 950 мг, 4,13 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при -78°C добавляли трифторид диэтиламиносеры (1,0 г, 6,13 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) при 0°C и разбавляли с помощью этилацетата (100 мл). Органический слой отделяли и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 2-(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолан (600 мг), в виде густой желтой жидкости. Неочищенное соединение переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,20 (dd, $J=2,4, 6,3$ Гц, 1H), 6,87-6,75 (m, 1H), 6,15-5,98 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,15-4,02 (m, 4H), 1,70 (dd, $J=6,6, 22,8$ Гц, 3H).

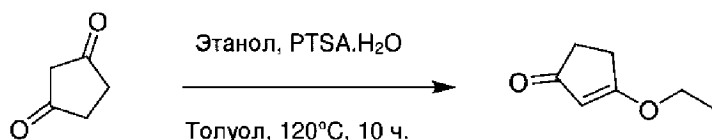
Стадия 4. 3,5-Дифтор-2-(1-фторэтил)бензальдегид



К раствору 2-(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,3-диоксолана (со стадии 3, 600 мг, 2,58 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл) добавляли 4 н. HCl (2 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученное промывали водой (50 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (100 мл), соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)бензальдегид (200 мг), в виде бесцветной жидкости. (Примечание: полученный альдегид является летучим по своей природе)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 10,44 (d, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 6,43-6,19 (m, 1H), 1,78 (dd, $J=7,2, 23,1$ Гц, 3H).

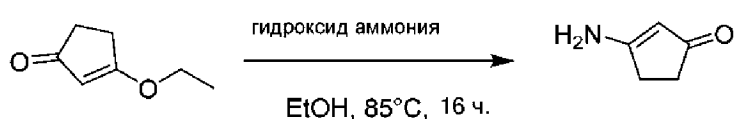
Стадия 5. 3-Этоксциклопент-2-ен-1-он



К перемешиваемому раствору циклопентан-1,3-диона (5,0 г, 50,96 ммоль) в толуоле (70 мл) добавляли рTSA (193 мг, 1,019 ммоль) и EtOH (22,61 мл, 387,35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 10 ч. с применением аппарата Дина-Старка. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0→50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-этоксциклопент-2-ен-1-он (4,3 г), в виде коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,26 (s, 1H), 4,02 (q, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,39 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

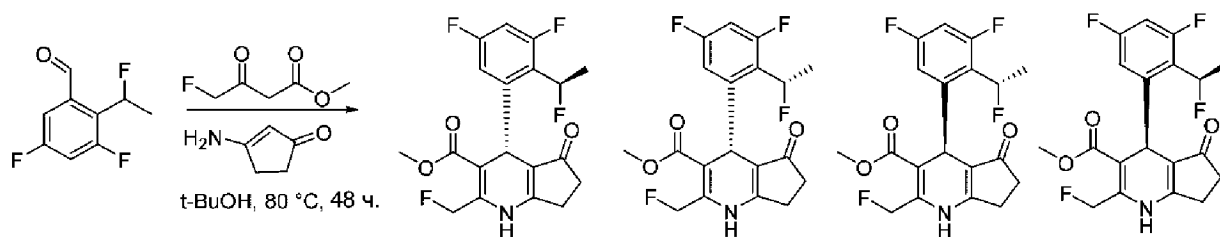
Стадия 6. 3-Аминоциклопент-2-ен-1-он



К перемешиваемому раствору 3-этоксциклопент-2-ен-1-она (со стадии 5, 4,3 г, 34,08 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли раствор гидроксида аммония (25 мл, 387,35 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 3-аминоциклопент-2-ен-1-он (3,2 г), в виде коричневого твердого вещества.

LCMS Rt=0,114 мин.; MS масса/заряд 98,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; [способ 7]

Стадия 7. Метил-4-(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат



К раствору альдегида (со стадии 4, 700 мг, 3,7204 ммоль), метил-4-фтор-3-оксобутаноата (стадия 1; промежуточное соединения В из способа 2, 598,73 мг, 4,4645 ммоль) и 3-аминоциклопента-2-ен-1-она (стадия 6, 361,32 мг, 3,7204 ммоль) в *t*-бутаноле (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 48 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (0 → 50%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой метил-4-(3,5-дифтор-2-(1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилат (580 мг), в виде грязно-белого твердого вещества, а также в виде смеси диастереомеров и первого диастереомера в виде грязно-белого твердого вещества (320 мг, пик-1). Смесь (580 мг)

дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ 8) с получением второго диастереомера в виде грязно-белого твердого вещества (80 мг, пик-2).

Пик-1: 160 мг и пик-2: 80 мг далее разделяли на энантиомеры с применением препаративной хиральной HPLC [способ 11] с получением четырех изомеров из примера 29.

Пример 29

Получено 50 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде твердого вещества белого цвета с применением хиральной HPLC [способ 11].

LCMS RT=1,445 мин.; MS масса/заряд 382,1 [M-H]⁻; [Способ 7]

Полученное дополнительно очищали посредством препаративной HPLC [Способ 9] с получением твердого вещества белого цвета (25 мг).

Хиральная HPLC: к. т.: 8,905 мин.; [хиральный аналитический способ 3]

LCMS RT=1,445 min; MS масса/заряд 382,1 [M-H]⁻; [Способ 13]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 7,06 (ddd, J=11,6, 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,82-6,68 (m, 1H), 6,36 (dq, J=45,3, 6,5 Гц, 1H), 5,75-5,64 (m, 1H), 5,63-5,50 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,84 (dd, J=23,0, 6,5 Гц, 3H).

Пример 29b

Получено 55 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде твердого вещества белого цвета с применением хиральной HPLC [способ 11].

Хиральная HPLC: к. т.: 10,197 мин.; [хиральный аналитический способ 3]

LCMS RT=1,510 min; MS масса/заряд 382,1 [M-H]⁻; [Способ 13]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,10 (s, 1H), 7,06 (ddd, J=11,6, 8,8, 2,6 Гц, 1H), 6,82-6,67 (m, 1H), 6,36 (dq, J=45,4, 6,6 Гц, 1H), 5,75-5,64 (m, 1H), 5,63-5,48 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,84 (dd, J=23,0, 6,5 Гц, 3H).

Пример 29c

Получено 24,2 мг энантиомера, элюируемого третьим, в виде твердого вещества белого цвета с применением хиральной HPLC [способ 11].

Хиральная HPLC: к. т.: 14,455 мин.; [хиральный аналитический способ 3]

LCMS RT=1,504 min; MS масса/заряд 382,0 [M-H]⁻; [Способ 10]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 7,14-6,96 (m, 1H), 6,75 (d, J=9,8 Гц, 1H), 6,63 (dq, J=44,2, 6,8 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,62 (q, J=4,5 Гц, 2H), 2,25 (t, J=4,9 Гц, 2H), 1,68 (dd, J=22,8, 6,5 Гц, 3H).

Пример 29d

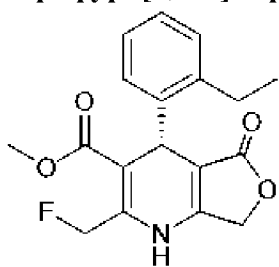
Получено 32,4 мг энантиомера, элюируемого четвертым, в виде твердого вещества белого цвета с применением хиральной HPLC [способ 11].

Хиральная HPLC: к. т.: 18,561 мин. [хиральный аналитический способ 3]

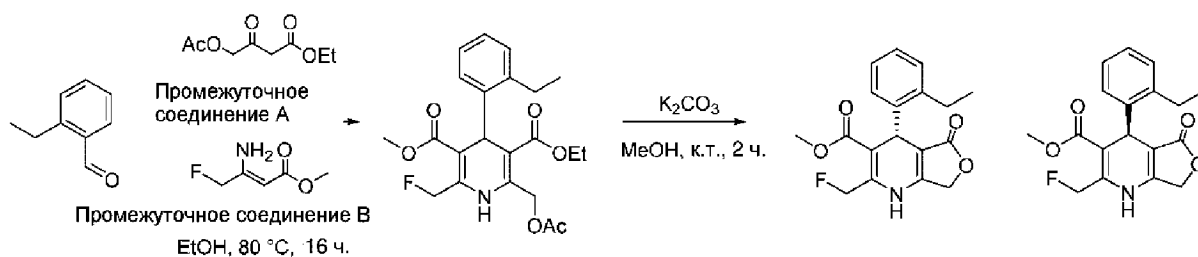
LCMS RT=1,514 min; MS масса/заряд 382,0 [M-H]⁻; [Способ 10]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,75 (d, J=9,7 Гц, 1H), 6,62 (dt, J=44,2, 6,6 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,62 (q, J=4,6 Гц, 2H), 2,25 (t, J=4,9 Гц, 2H), 1,68 (dd, J=22,8, 6,4 Гц, 3H).

Пример 30. Метил-(R)-4-(2-этилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Стадия 1. Метил-4-(2-этилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение синтезировали по общей методике I (используя 2-этилбензальдегид, 0,2 г, 1,44 ммоль). Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (2→3% метанола в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета. Метил-4-(2-этилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат (0,165 г, 43%). LCMS Rt=1,506 мин.; MS масса/заряд 331,85 [M+H]⁺; [способ 10]

Рацемический образец разделяли на энантиомеры с помощью хиральной HPLC (колонка: LUX CELLULOSE-4, (250 мм X 21,2 мм X 5 микрон); подвижная фаза: н-гексан (A) EtOH: MeOH, 1:1 (B), поток: 15 мл).

Пример 30

30 мг энантиомера, элюируемого первым, в виде бледно-желтого твердого вещества.

Хиральная HPLC: Rt=5,952 мин. (колонка: LUX CELLULOSE-4 (150X4,6 мм X 5 мкм); подвижная фаза: A= н-гексан, B: этанол: метанол (50:50); поток: 1,0 мл/мин.).

LCMS Rt=1,53 min; MS масса/заряд 332,0 [M+H]⁺; [Способ 7]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 4H), 5,71 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,98-2,92 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,8 Гц, 3H).

Пример 30b

29 мг энантиомера, элюируемого вторым, в виде бледно-желтого твердого вещества.

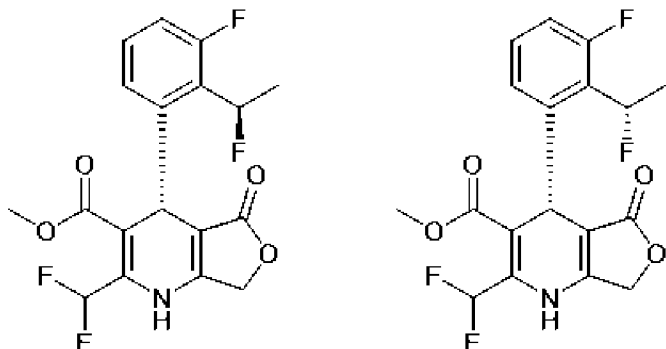
Хиральная HPLC: Rt=7,581 мин. (колонка: LUX CELLULOSE-4 (150X4,6 мм X 5 мкм); подвижная фаза: A= н-гексан, B: этанол: метанол (50:50); поток: 1,0 мл/мин.).

LCMS Rt=1,528 min; MS масса/заряд 332,0 [M+H]⁺; [Способ 7]

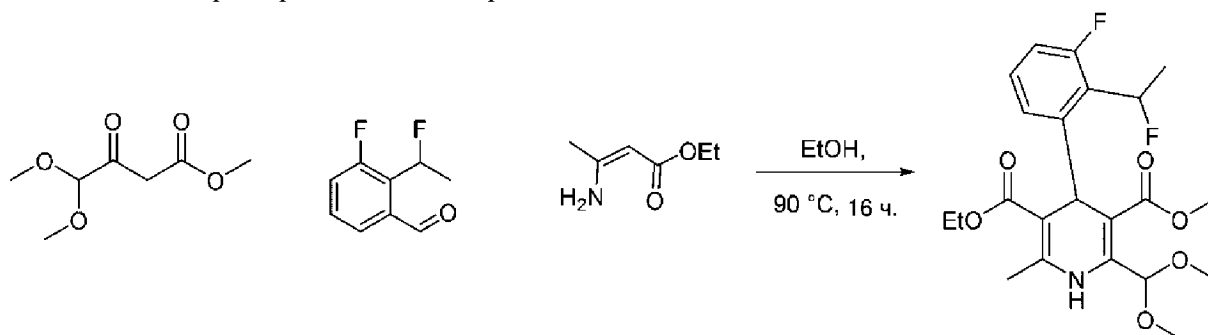
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 7,13-7,10 (m, 4H), 5,71 (s, 1H), 5,59 (s,

1H), 4,98 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,98-2,92 (m, 2H), 1,25 (t, J=7,8 Гц, 3H).

Пример 31. Метил-(R)-2-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-((R или S)-1-фторэтил)фенил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



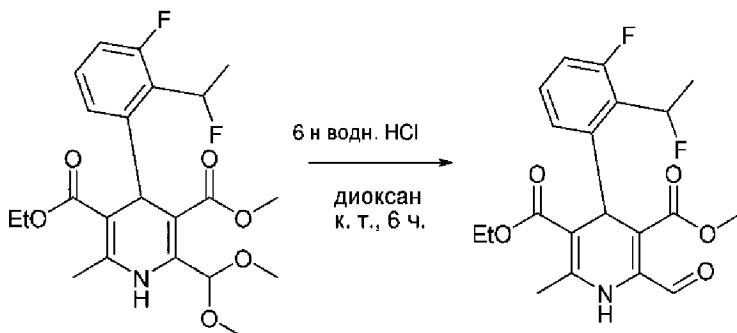
Стадия 1. 5-Этил-3-метил-2-(диметоксиметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Перемешиваемый раствор метил-4,4-диметокси-3-оксобутаноата (2,0 г, 11,35 ммоль), 3-фтор-2-(1-фторэтил)бензальдегида (из примера 27, стадия 3, 1,93 г, 11,35 ммоль) и этил-(Z)-3-аминобут-2-еноата (1,46 г, 11,35 ммоль) в этаноле (20 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения в виде жидкости коричневого цвета. Неочищенное соединение очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (9→10%) с применением этилацетата в петролейном эфире с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой липкой жидкости. 5-Этил-3-метил-2-(диметоксиметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (1,7 г, 34%).

Соединение использовали непосредственно в сыром виде без дальнейшего анализа.

Стадия 2. 3-Этил-5-метил-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-формил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



Перемешиваемый раствор 5-этил-3-метил-2-(диметоксиметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (со стадии 1, 1,7 г, 3,86 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли 6 н. водный раствор хлористоводородной кислоты (15,0 мл) при 0°C и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали в этилацетат. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (12→15% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде диастереомера 1 (400 мг, 26%) и диастереомера 2 (300 мг, 20%) в виде желтой липкой жидкости.

Диастереомер 1

LCMS Rt=1,606 min; MS масса/заряд 392,0 [M-H]⁻; [Способ 10]

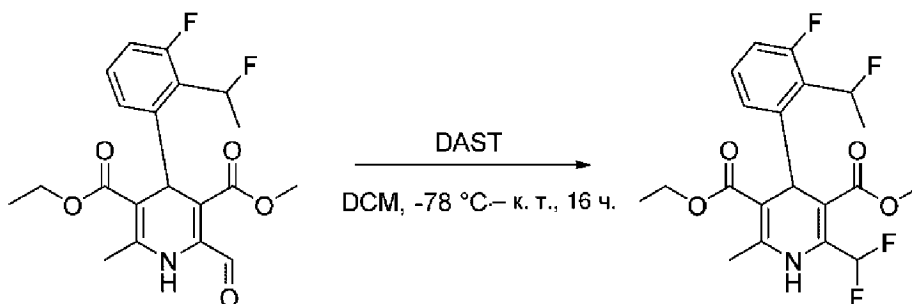
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,33 (dd, J=13,8, 7,2 Гц, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,45-6,23 (m, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,76 (dd, J=22,8, 6,6 Гц, 3H), 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H)

Диастереомер 2

LCMS Rt=1,461 min; MS масса/заряд 392,0 [M-H]⁻; [Способ 14]

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,33 (dd, J=13,8, 7,2 Гц, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,44-6,22 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,13-3,87 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,74 (dd, J=22,8, 6,6 Гц, 3H), 1,11 (t, J=6,9 Гц, 3H).

Стадия 3. 5-Этил-3-метил-2-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат



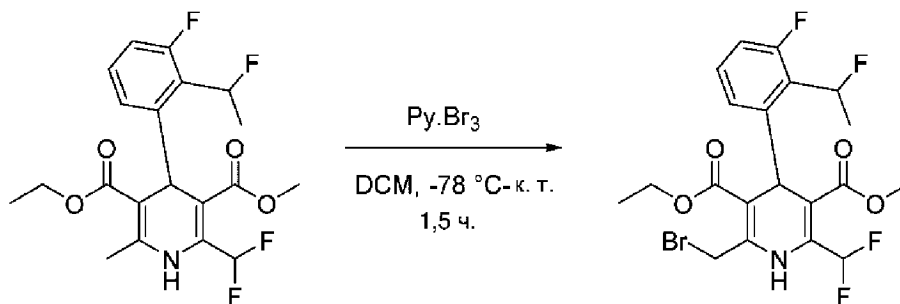
Перемешиваемый раствор 3-этил-5-метил-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-формил-2-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (из диастереоизомера 1 стадии 2, 0,40 г, 1,01 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) охлаждали до -78°C. Порциями добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,16 мл, 1,22 ммоль) при -78°C и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и продукт экстрагировали в дихлорметан. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой липкой жидкости. 5-

Этил-3-метил-2-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (0,3 г).

LCMS Rt=1,632 min; MS масса/заряд 414,0 [M-H]⁻; [Способ 10]

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 7,58-7,23 (m, 2H), 7,09-7,01 (m, 2H), 6,43-6,22 (m, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,08-3,97 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,75 (dd, J=23,1, 6,0 Гц, 3H), 1,13 (t, J=6,9 Гц, 3H)

Стадия 4. 3-Этил-5-метил-2-(бромметил)-6-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат

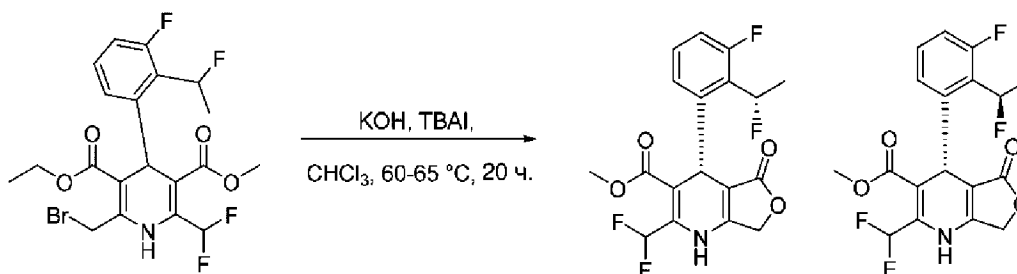


Раствор 5-этил-3-метил-2-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-6-метил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (со стадии 3, 0,3 г, 0,722 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) охлаждали до -78°C. Добавляли трибромид пиридиния (0,254 г, 0,794 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой и продукт экстрагировали в дихлорметан. Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (10→12% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой липкой жидкости. 3-Этил-5-метил-2-(бромметил)-6-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилат (0,2 г, 56%)

LCMS Rt=1,653 min; MS масса/заряд 491,95 [M-H]⁻; [Способ 10]

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,40-6,24 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,73 (dd, J=34, 9,2 Гц, 2H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,75 (dd, J=22,4, 6,4 Гц, 3H), 1,18 (t, J=7,4 Гц, 3H)

Стадия 5. Метил-2-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат



К раствору 3-этил-5-метил-2-(бромметил)-6-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилата (со стадии 4, 0,1 г, 0,202 ммоль) в хлороформе (5,0 мл) добавляли гидроксид калия (0,005 г, 0,101 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 8 ч. Добавляли йодид тетра-н-бутиламмония (0,007 г, 0,020 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали в дихлорметан. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (колонка: ZORBAX XDB 250 мм x 21,2 мм, 5,0 мкм, подвижная фаза: А= вода В=ACN; поток: 18 мл/мин.) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества кремового цвета, представляющего собой метил-2-(дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-*b*]пиридин-3-карбоксилат (20 мг, 26%).

LCMS Rt=1,503 min; MS масса/заряд 384,05 [M-H]⁻; [Способ 10]

Рацемический образец разделяли на энантиомеры с помощью хиральной HPLC (колонка: CHIRALPAK II, 250 мм X 4,3 мм X 5 микрон; подвижная фаза: А= гексан, В=0,1% HCOOH в MeOH: EtOH, 1:1, поток: 5 мл).

Пример 31.

Пик, элюируемый первым, хиральной HPLC соответствует 3,4 мг твердого вещества кремового цвета.

Хиральная HPLC: Rt=6,393 мин. (колонка: CHIRAL PAK II (250 X 4,6 мм X 5 мкм); подвижная фаза: А: н-гексан В: Этанол; поток: 1,0 мл/мин.

LCMS Rt=1,502 min; MS масса/заряд 384,05 [M-H]⁻ [Способ 10]

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,43 (s, 1H), 7,64-7,28 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,44-6,22 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,80 (dd, J=22,8, 6,0 Гц, 3H)

Пример 31b

Пик, элюируемый вторым, хиральной HPLC соответствует 3 мг твердого вещества кремового цвета.

Хиральная HPLC: Rt=7,605 мин. (колонка: CHIRAL PAK II (250 X 4,6 мм X 5 мкм); подвижная фаза: А: н-гексан В: Этанол; поток: 1,0 мл/мин.

LCMS Rt=1,500 min; MS масса/заряд 384,05 [M-H]⁻. [Способ 10]

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,42 (s, 1H), 7,59-7,32 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,42-6,25 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,88 (dd, J=19,2, 16,4 Гц, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,80 (dd, J=23,2, 6,4 Гц, 3H).

Кристаллические формы

Измерения порошковой рентгеновской дифракции (XRPD)

XRPD выполняли на дифрактометре Bruker D8 Advance, оснащенном монохроматором с никелевым фильтром и детектором LYNXEYE (режим 1D) с открытым углом: 2,948° с использованием излучения Cu-K-альфа_{1,2} (длина волны 0,15419 нм).

Дифрактограмму записывали при напряжении трубки, составляющем 40 кВ, и токе трубки, составляющем 40 мА, с шагом $0,0164^\circ$ (значение угла 2-тета) с шагом 0,3 секунды в диапазоне углов 2-тета от 2° до 40° в условиях окружающей среды. Время сканирования составило 768 секунд. Типичная точность значений 2-тета находится в диапазоне $\pm 0,2^\circ$ 2-тета, предпочтительно в диапазоне $\pm 0,1^\circ$ 2-тета. Таким образом, например, дифракционный пик кристаллической формы А метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, проявляющийся, например при значении $10,4^\circ$ 2-тета, может проявляться в диапазоне $(10,4-0,2)^\circ - (10,4+0,2)^\circ$ 2-тета, предпочтительно $(10,4-0,1)^\circ - (10,4+0,1)^\circ$ 2-тета на большинстве рентгеновских дифрактометров при стандартных условиях.

Кристаллическая форма А

Неочищенный метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилат (130 г, 0,35 моль) суспендировали в этиловом эфире (520 мл) в течение 3 ч. при комнатной температуре с получением суспензии, которую фильтровали. Затем влажный осадок высушивали в вакууме при 60°C в течение 72 ч. с получением метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата формы А (100 г, 0,27 моль) с выходом 77%.

Кристаллическая форма В

Кристаллическую форму В получали посредством растворения 100 мг формы А в достаточном количестве изопропилацетата с получением раствора. Затем добавляли достаточное количество гептана при 55°C до получения мутной суспензии. Суспензию некоторое время выдерживали при 55°C , затем охлаждали до 25°C и уравнивали в течение 2-4 ч. при 25°C . Твердую часть выделяли и анализировали с помощью XRPD, который подтверждал наличие метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата формы В.

Альтернативный синтез: В реактор объемом 500 мл добавляли 400 мл гептана и нагревали до 55°C . 20 г формы А добавляли в 60 мл изопропилацетата при комнатной температуре. Приблизительно 2 г формы В добавляли в качестве затравки в реактор при 55°C и полученную смесь уравнивали в течение 30 мин. при 55°C . Затем раствор формы А в свободной форме в изопропилацетате добавляли по каплям в реактор в течение 2 ч. с помощью шприцевого насоса. Полученную смесь уравнивали при 55°C в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до 25°C в течение 6 часов и затем уравнивали при 25°C в течение еще 10 часов. Затем суспензию фильтровали и влажный осадок высушивали при 50°C в вакууме в течение 4 часов. Получали приблизительно 21 г конечного продукта, который, как подтверждалось XRPD, соответствует форме В. Содержание воды по KF составляло 0,3%.

Кристаллическая форма С.

Приблизительно 100 мг метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата и различные

стехиометрические количества лимонной кислоты (соотношения основание:кислота 4:1, 3:1, 2:1 или 1:1) кристаллизовали в трет-бутилметилом эфире. Полученные твердые формы соответствовали метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилату формы С.

Альтернативный синтез: В реактор EasyMax объемом 100 мл добавляли 40 мл гептана при 25 °С. 2 г формы А растворяли в 5 мл изопропилацетата при комнатной температуре. Затем в реактор добавляли 20 мг затравки формы С при 25°С. Полученную смесь уравнивали в течение 30 мин. при 25°С. Раствор формы А в свободной форме в изопропилацетате добавляли по каплям в реактор в течение 2 ч. с помощью шприцевого насоса. Полученную смесь уравнивали при 25°С в течение 2 часов. В процессе контроля установлено наличие смеси формы С и гидрата А. Затем твердый материал суспендировали в 10 мл изопропилацетата/гептана (1/7) в течение 2 дней. Затем суспензию фильтровали и высушивали при 40°С в течение 18 часов. XRPD конечного продукта соответствовала форме С. Содержание воды по KF составляло 0,3%.

Кристаллическая форма, представляющая собой гидрат А

Отбирали навеску формы А в количестве 1,97 г в стеклянный флакон EasyMax объемом 100 мл и диспергировали в 35 мл воды, суспензию перемешивали при 300 об./мин. с помощью верхнеприводной мешалки при 50°С в течение 3 часов, затем охлаждали до 25°С в течение 6 часов при приблизительно 0,07°С/мин., после чего продолжали перемешивание при 25°С в течение 24 часов. Твердый материал выделяли фильтрованием. XRPD твердой формы соответствовал гидрату А.

Альтернативный синтез: Гидрат А получали, например с помощью испарительной кристаллизации прозрачного насыщенного раствора кристаллической формы В в ацетоне, ацетонитриле/воде (99,5:0,5), этилацетате или воде. Гидрат А демонстрирует потерю массы при TGA, составляющую приблизительно 4,1%, что близко к моногидрату (расчетное содержание воды составляет 4,7%). Гидрат А является слегка гигроскопичным. Водопоглощение в диапазоне от 10% до 95% относительной влажности составляет приблизительно 0,2% при 25°С.

Кристаллическая форма, представляющая собой гидрат В

Отбирали навеску формы А в количестве 2 г в стеклянный флакон EasyMax объемом 100 мл и диспергировали в 30 мл метанола, суспензию перемешивали при 300 об./мин. с помощью верхнеприводной мешалки при 25°С в течение 20 часов. Твердый материал отделяли фильтрованием и твердые вещества подвергали воздействию относительной влажности, составляющей 92%, в течение 1 дня. Твердый материал соответствовал гидрату В, что подтверждалось XRPD.

Альтернативный синтез: Гидрат В получали посредством высушивания на воздухе кристаллической формы В в сольвате метанола. Гидрат В демонстрирует потерю массы при TGA, составляющую приблизительно 4,4%, что также близко к моногидрату (расчетное содержание воды составляет 4,7%). Гидрат В начинает обезвоживаться при относительной влажности, составляющей ниже 20%, и теряет приблизительно 4,4% воды

при относительной влажности, составляющей 0%. При последующем повышении относительной влажности поглощается всего приблизительно 3% воды при 25°C.

Дифференциальная сканирующая калориметрия

Дифференциальную сканирующую калориметрию проводили с использованием DSC TA Discovery в диапазоне температур от 30°C до 300°C при скорости сканирования 10°C/мин. в атмосфере азота при скорости потока 25 мл/мин. Используемая масса образца составляла приблизительно 2 мг.

Биологические данные

Многие известные активаторы кальциевых каналов продемонстрировали сложные механизмы активации $Ca_v1.2$. Эти молекулы не только увеличивают пиковые токи, но и обладают дополнительными механизмами, повышающими внутриклеточную концентрацию кальция, например, за счет смещения чувствительности канала к напряжению в сторону более отрицательных мембранных потенциалов. Фигура 6 иллюстрирует эти дополнительные механизмы посредством изображения смоделированных потенциалов действия сердечной мышцы из эпикардиальной среды и показывая влияние смещения напряжения активации $Ca_v1.2$ в сторону более отрицательных мембранных потенциалов при потенциале (мВ) в зависимости от времени (мс). Эти дополнительные механизмы могут вызывать или усиливать сердечно-сосудистые эффекты, такие как повышение артериального давления, изменение частоты сердечных сокращений или сократимости и/или аритмии из-за удлинения интервала QT. Например, модель O'Hara-Rudy использовалась для исследования влияния модуляции $Ca_v1.2$ на продолжительность потенциала действия и предрасположенности к аритмиям. Было установлено, что гиперполяризующий сдвиг кривой активации, составляющий > 12 мВ, потенциально может привести к удлинению интервала QT на > 15% и повышенному риску аритмии. Следовательно, сведение к минимуму любых сдвигов чувствительности к напряжению может привести к соединениям с уменьшенным риском удлинения интервала QT и сердечной аритмии.

Соединения формулы (I) являются высокоактивными активаторами $Ca_v1.2$, характеризующиеся биофизическим профилем, который минимизирует сердечно-сосудистые риски, описанные выше. Во-первых, соединения формулы (I) ограничивают свое влияние на чувствительность к напряжению, сводя к минимуму гиперполяризующие сдвиги до значения, составляющего <9 мВ, для уменьшения потенциала аритмии. Во-вторых, соединения формулы (I) увеличивают пиковые токи $Ca_v1.2$ не более чем в 2,5 раза, тем самым ограничивая сверхактивацию канала. В-третьих, соединения формулы (I) не задерживают инактивацию канала $Ca_v1.2$, патофизиологический механизм, лежащий в основе сердечных симптомов синдрома Тимоти. Более того, соединения формулы (I) предназначены для максимального воздействия на головной мозг за счет отсутствия значительного оттока в головной мозг.

Генерация и поддержание клеточной линии $Ca_v1.2$ -HEK293(AUX)

Моноклональная клеточная линия, представляющая собой $Ca_v1.2$ -HEK293(AUX),

конститутивно экспрессирует субъединицу человека $Ca_v1.2$ $\alpha1C$ ($\alpha1C$) (CACNA1C) и характеризуется экспрессией, индуцируемой доксициклином, вспомогательной субъединицы $\alpha2\Delta2$ ($\alpha2\Delta2$) (CACNA2D2) и вспомогательной субъединицы $\beta2$ ($\beta2$) (CACNB2). Для создания клеточной линии посредством синтеза генов и клонирования были разработаны векторы экспрессии pCDNA5.0/FRT-TO-CACNA2D2-FCS-P2A-CACNB2 и pCMV6-entry-CACNA1C. В данном примере плаزمид pCDNA5.0/FRT-TO получена из Invitrogen, pCMV6-entry получена из Origene, FCS означает сайт расщепления фурином, P2A представляет собой пептидную последовательность саморасщепления, полученную из свиного тешовируса-1, а FRT представляет собой сайт-мишень распознавания флиппазы. Затем родительскую клеточную линию Flp-In™ 293 T-Rex (Invitrogen) трансфицировали с pCDNA5.0/FRT-TO-CACNA2D2-FCS-P2A-CACNB2 и флиппазным вектором pOG44 (Invitrogen) для получения целенаправленной интеграции экспрессионной кассеты CACNA2D2-FCS-P2A-CACNB2 в предварительно сконструированный сайт FRT в Flp-In™ 293 T-Rex. Эту промежуточную клеточную линию затем трансфицировали с pCMV6-entry-CACNA1C для получения стабильной экспрессии CACNA1C. Выделение клонов достигалось при селекции неомицином. Клеточный клон (2-19B) с приемлемым потенциал-зависимым током бария (см. электрофизиологические методы ниже) выбирали для характеристики активаторов $Ca_v1.2$.

Для поддержания клеточной линии клетки пересеивали два раза в неделю. При каждом пересеве полностью удаляли среду для роста (таблица 6) и клетки промывали последовательно 10 мл D-PBS и 5 мл теплого TrypLE™ Express Enzyme (Gibco). Как D-PBS, так и TrypLE™ Express Enzyme сразу удаляли после промывки. Затем планшеты оставляли при комнатной температуре на 3-5 минут. Затем добавляли 10 мл теплой полной среды при 37°C для промывания поверхности роста клеток и собирали диссоциированные клетки. Клетки подсчитывали и высевали в новые колбы, ориентируясь на плотность $2-3 \times 10^6$ клеток на T175 см² колбы.

Таблица 6. Среда для роста клеток HEK293- $Ca_v1.2$ (AUX)

Реагент	Концентрация
DMEM	
Инактивированная нагреванием эмбриональная бычья сыворотка	10%
Гигромицин В	100ug/ml
Бластицидин	10ug/ml
Генетицин (G418)	200 ug/mL

Электрофизиологическая характеристика активаторов $Ca_v1.2$ с использованием клеточной линии $Ca_v1.2$ -HEK293(AUX) и QPatch

За 24 часа до электрофизиологического эксперимента в среду для роста добавляли доксициклин (1 мкг/мл) (таблица 6) и совместно применяли верапамил в концентрации,

составляющей 25 мкМ, для предотвращения гибели клеток, вызванной притоком кальция. Конфлюэнтность клеток должна достигать 70%-80% непосредственно перед экспериментом.

Для сбора клеток (например, из колбы T175 см²) полностью удаляли среду для роста и клетки промывали 10 мл D-PBS. D-PBS аспирировали, и добавляли 10 мл Detachin (Genlantis), и помещали планшет в инкубатор при 37°C на 10 минут. Отделенные клетки помещали в коническую пробирку объемом 15 мл и вращали при 1000 об./мин. в течение 2 минут. Супернатант удаляли, а клетки повторно суспендировали в полной среде QPatch (таблица 7) до необходимой плотности клеток, составляющей 1,5-3 миллиона клеток на анализ с помощью QPatch. В каждом экспериментальном анализе используется 1,5 мл клеток.

Суспензию клеток переносили на платформу Sophion QPatch, в которой используется фиксация напряжения целых клеток для измерения токов бария, проводимых через Ca_v1.2 на QPlates с одним отверстием. Внеклеточные и внутриклеточные растворы пэтч-кламп описаны в таблицах 7 и 8 соответственно. Для определения максимального кратного изменения пикового входящего тока (E_{max}) и активности (EC₅₀) каждого соединения использовали протокол анализа зависимости доза-ответ. В протоколе было восемь периодов с использованием жидкости. Первый период с использованием жидкости должен был стабилизировать амплитуду тока, которая контролировалась с помощью повторяющихся импульсов напряжения длительностью 200 мс, пошагово изменяющихся от -80 мВ до 0 мВ. Второй период с использованием жидкости заключался в определении базовой амплитуды тока в присутствии среды-носителя в качестве контроля с использованием одиночного импульса напряжения длительностью 20 мс, пошагово изменяющегося от -80 мВ до 0 мВ. Периоды с использованием жидкости с третьего по восьмой использовались для определения ответа на 6 доз при лечении соединением, также используя одиночные импульсы напряжения длительностью 20 мс, пошагово изменяющихся от -80 мВ до 0 мВ. EC₅₀ рассчитывали используя следующее уравнение $I_{\text{концентрирования}} = I_{\text{базовый}} + (I_{\text{полный}} - I_{\text{базовый}}) * c^n / (EC_{50}^n + c^n)$, где c представляет собой концентрацию, а n представляет собой константу коэффициента Хилла. $I_{\text{полный}}$ представляет собой максимально достижимый ток, а $I_{\text{базовый}}$ равняется 0. Протокол анализа канала биофизическим методом использовался для определения характеристик ворот канала, включая соотношение ток-напряжение (кривые IV), половинное напряжение активации канала ($V_{1/2}$), скорость инактивации канала (τ) и амплитуду хвостового тока. Среди них, $V_{1/2}$ получали из эмпирического уравнения $G(V) = G_{V_{\text{мин}}} + (G_{V_{\text{макс}}} - G_{V_{\text{мин}}}) / (1 + \exp(-(V - V_{1/2}) / V_{\text{углов}}))$, где G обозначает проводимость, $G_{V_{\text{мин}}}$ равняется 0, $G_{V_{\text{макс}}}$ представляет собой максимальную проводимость, и $V_{\text{углов}}$ представляет собой угловой коэффициент. $G(V)$ предварительно рассчитывали из уравнения $G(V) = I(V) / (V - 0,06)$ для каждого экспериментально примененного потенциала деполяризации (V) и соответствующей амплитуды тока ($I(V)$), и 0,06 в уравнении представляет собой экспериментально определенный реверсивный потенциал в вольтах. В

протоколе было четыре периода с использованием жидкости. Первый период с использованием жидкости должен был стабилизировать амплитуду тока, которая контролировалась с помощью повторяющихся импульсов напряжения длительностью 200 мс, пошагово изменяющихся от -80 мВ до 0 мВ. После стабилизации амплитуды тока определяли базовое значение τ_{in} инактивации посредством однократного экспоненциального сглаживания фазы инактивации для кривой тока. Второй период с использованием жидкости должен был измерять базовые значения, составляющие отношение ток-напряжение в присутствии среды-носителя в качестве контроля, а третий период с использованием жидкости должен был измерять влияние соединения на соотношение ток-напряжение. В течение каждого из этих двух периодов с использованием жидкости клетки получали десять импульсов напряжения длительностью 20 мс, причем каждое пошаговое изменение составляло от -80 мВ до значения прироста в диапазоне от -55 мВ до +35 мВ (величина прироста 10 мВ). Во время четвертого периода с использованием жидкости снова подавали импульс напряжения длительностью 200 мс от -80 мВ до 0 мВ для измерения влияния соединения на инактивацию τ_{in} .

Таблица 6. Полная среда QPatch:

Реагент	Концентрация
Среда для культивирования CHO, не содержащая сыворотку (SFM)	
1 M HEPES	25 mM

Таблица 7. Внеклеточный раствор для экспериментов QPatch

Химическое соединение	Концентрация (мМ)
Хлорид натрия	145
Хлорид бария	10
Хлорид калия	4
HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота))	10
HEPES	10
pH до 7,4 с помощью NaOH до конечной осмолярности, составляющей ~ 315 мОсм, раствор фильтруют через фильтр с размерами пор 0,2 мкм.	

Таблица 8. Внутриклеточный раствор для экспериментов QPatch Раствор представляет собой смесь 80% второго раствора (хранится при -80°C) и 20% первого раствора:

Первый раствор:

Химическое соединение	Концентрация (мМ)
Фторид цезия	135

HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота))	10
Хлорид натрия	10
EGTA (Этиленгликоль-бис(2-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота)	1
pH до 7,2 с помощью CsOH до конечной осмолярности, составляющей ~ 295 мОсм, раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм.	

Второй раствор:

Химическое соединение	Концентрация (мМ)
Хлорид цезия	140
EGTA (Этиленгликоль-бис(2-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота)	10
HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота))	10
Магниева соль аденозин-5'-трифосфата	5
pH до 7,2 с помощью KOH до конечной осмолярности, составляющей ~ 295 мОсм, раствор фильтруют через фильтр с размером пор 0,2 мкм.	

Оценка взаимосвязи воздействия соединений и индукции cFos (PK-PD) у мышей дикого типа

Содержание животных и этика. Всех животных содержали с регулируемой температурой и световым циклом (22°C, 12-часовым циклом свет/темнота) с неограниченным доступом к пище и воде. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с институциональными рекомендациями по уходу и использованию лабораторных животных, одобренными Институциональным комитетом по уходу и использованию животных (IACUC) Института биомедицинских исследований Novartis, Inc. (Кембридж, Массачусетс, США).

Введение соединений и сбор тканей головного мозга. Самцов мышей линии C57BL/6J дикого типа получали от лабораторий Джексона (Bar Harbor, ME). Острые эффекты однократной дозы активаторов Ca_v1.2 по настоящему изобретению оценивали на самцах восьминедельных мышей (n=6 мышей на соединение). Каждое соединение растворяли в 10% PEG300, 10% Solutol, 10% Cremophore EL и 70% фосфатно-солевом буфере и вводили внутривенно (i.p.) в концентрации от 1 мг/кг до 30 мг/кг в зависимости от соединения. Через час после введения соединения животных подвергали эвтаназии путем обескровливания под глубокой анестезией. Кровь собирали в пробирки, содержащие EDTA, для последующего анализа уровней лекарственного средства. Мозг быстро удаляли из черепа, а кору головного мозга и мозжечок рассекали регионарно. Образцы мозжечка мгновенно замораживались в жидком азоте для оценки воздействия

соединения. Кортикальные образцы для оценки cFos помещали в 500 мкл раствора RNAlater (ThermoFisher) для сохранения целостности РНК в образце. Образцы оставляли в RNAlater в течение не менее 24 часов при 4°C, а затем перемещали в -80°C для хранения перед обработкой.

Количественная оценка индукции mRNA cFos. Гомогенизацию тканей проводили с использованием системы TissueLyser для 96-луночных планшетов (Qiagen). Сначала замороженные кортикальные образцы размораживали, отделяли от RNAlater и помещали в пробирки TissueLyser вместе с буфером RLT, содержащим 0,5% реагента DX и один металлический шарик TissueLyser диаметром 5 мм. Пробирки TissueLyser загружали в гомогенизатор тканей TissueLyser II для проведения 3 циклов гомогенизации, каждый из которых длился 5 минут при частоте гомогенизации, составляющей 30 Гц. Общую РНК очищали от гомогената с использованием набора RNeasy 96 Plus (Qiagen), концентрацию РНК и соотношение A260/A280 определяли количественно с помощью Nanodrop (ThermoFisher), и все образцы нормализовали до концентрации 100 нг/мкл. РНК подвергали обратной транскрипции в cDNA с использованием набора Superscript III First-strand synthesis SuperMix (ThermoFisher). Для каждого образца 6 мкл РНК (всего 600 нг) смешивали с 1 мкл Oligo dT и 1 мкл буфера для отжига и нагревали до 65°C в течение 5 минут. Затем добавляли 10 мкл реакционной смеси 2X First-Strand и 2 мкл смеси ферментов для получения общего реакционного объема 20 мкл. Образцы нагревали до 50°C в течение 50 минут, затем до 85°C в течение 5 минут для завершения синтеза cDNA.

Количественную PCR проводили на образцах cDNA с использованием набора Quantitect Multiplex RT-PCR (Qiagen) в формате анализа с 384 лунками. Каждая лунка для PCR содержала 2 мкл cDNA (всего 60 нг), 10 мкл RT-PCR mastermix, 1 мкл зонда cFos FAM Taqman (Mm00487425_m1 (FAM) № 4351368), 1 мкл зонда GAPDH VIC Taqman (Mm99999915-g1 (VIC) № 4448486), 0,2 мкл смеси Multiplex RT и 5,8 мкл воды без РНКазы. В системе PCR в реальном времени ViiA7 (ThermoFisher) образцы нагревали до 95°C в течение 15 минут, а затем циклически нагревали от 94°C в течение 45 секунд до 60°C в течение 45 секунд в течение 45 циклов. Значения cFos Ct экспортировали, нормализовали к значениям Ct GAPDH и преобразовывали в относительную кратность изменения экспрессии с использованием метода относительного количественного определения дельта-дельта Ct. Изменения кратности cFos между обработкой соединением и средой-носителем анализировали с помощью однофакторного ANOVA с последующим апостериорным сравнением по Тьюки.

Количественная оценка воздействия соединений. Образцы ткани мозжечка гомогенизировали в 4 мл 20% ацетонитрила и 80% фосфатно-солевого буфера для каждого 1 г ткани (5-кратное разведение). Ткань гомогенизировали с использованием любого из следующих трех способов: система с ручным зондом, система TissueLyser со стальным шариком диаметром 5 мм при частоте 30 с⁻¹ в течение 4 минут или гомогенизатор OMNI Bead Ruptor Elite в течение от 30 секунд до 1 минуты в зависимости от типа ткани. Образцы тканей добавляли в 96-луночный планшет (образец 12,5 мкл) и

обрабатывали для количественного определения с помощью масс-спектрометрии.

Результаты

Таблица 9: данные соединения

Пример	Qpatch EC50 (мкМ)	Qpatch Emax	Сдвиг напряжения, обусловленный биофизическими факторами (мВ)	Головной мозг: соотношение крови	% ↑ cFOS mRNA коры головного мозга (3 мг/кг внутривенно)	% ↑ cFOS mRNA коры головного мозга (10 мг/кг внутривенно)
1	0,024	1,9	-5,9	2,9	254%	Н. о.
2	0,012	2,3	-4,5	1,5	378%	Н. о.
3	0,05	1,6	0,1	2,8	204%	Н. о.
4	0,02	1,9	-4,4	1,4	161%	Н. о.
5	0,02	1,9	-4,6	3,3	400%	Н. о.
6	0,017*	1,4*	-6,3	1,5	199%	Н. о.
7	0,03	1,8	-6,3	nd	262%	Н. о.
8	0,02	2,0	-5,4	3,5	496%	Н. о.
9	0,10	1,5	-4,5	1,5	290%	525%
10	0,04	1,8	-2,3	0,9	225%	Н. о.
11	0,07	2,0	-5,0	1,1	160%	Н. о.
12	0,08	2,3	-3,4	Н. о.	Н. о.	Н. о.
13	0,02*	1,6*	-0,7	3,5	225%	444%
14	0,09	1,9	-5,5	Н. о.	Н. о.	Н. о.
15	0,29	1,3	-5,7	1,7	176%	294%
16	0,01	1,5	-5,8	3,2	234%	Н. о.
17	0,12	1,2	-6,8	2,1	201%	Н. о.
18	0,21	1,8	-5,2	1,0	173%	280%
19	0,06	1,8	-6,7	Н. о.	Н. о.	Н. о.
20	0,22	3,0	-8,5	Н. о.	Н. о.	Н. о.
21	0,03	2,8	-8,1	Н. о.	Н. о.	Н. о.
22	0,05	2,8	-8,6	Н. о.	Н. о.	Н. о.
23	0,12	3,5	-6,2	1,2	365	Н. о.
24	0,16	2,4	-7,5	Н. о.	Н. о.	Н. о.
25	0,04	1,7	-4,2	Н. о.	Н. о.	Н. о.

26	0,30	2,0	-4,3	Н. о.	Н. о.	Н. о.
27	0,03	1,5	-8,7	Н. о.	Н. о.	Н. о.
28	0,06	1,9	-7,2	1,1	293%	Н. о.
29	0,05	1,4	TBD	Н. о.	Н. о.	Н. о.
30	0,09	1,8	Н. о.	Н. о.	Н. о.	Н. о.
31	0,29	1,6	Н. о.	Н. о.	Н. о.	Н. о.

Qpatch проводили как 6-точечную зависимость доза-ответ для 10 отдельных определений каждой концентрации. Если не указана только одна экспериментальная повторность (n=1)

* n=2

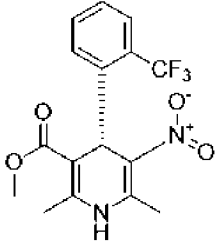
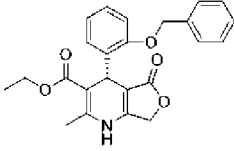
n=3

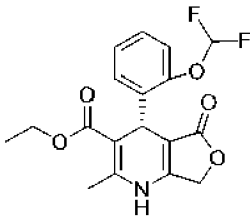
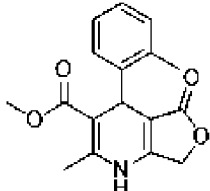
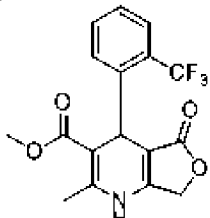
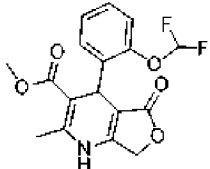
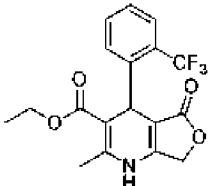
Н. о.=не определено

Сравнительные примеры

Известны и другие активаторы Ca_v1.2, однако эти соединения не столь активные и/или не обладают желательными биофизическими свойствами, необходимыми для активации канала, и достаточным воздействием на мозг, в то же время сводя к минимуму сердечно-сосудистые риски, такие как повышение кровяного давления, изменение частоты сердечных сокращений или сократительной способности и/или аритмия из-за удлинения интервала QT.

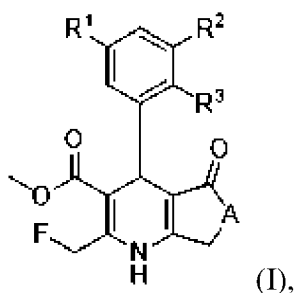
Таблица 10. Сравнительные примеры с другими известными активаторами CaV1.2

Название структуры	Qpatch EC50 (мкМ)	Qpatch Emax	Сдвиг напряжения, обусловленный биофизическими факторами (мВ)	Головной мозг: соотношение крови
Известные активаторы кальциевых каналов (единственные энантиомеры известных рацематов), демонстрирующие различные профили Qpatch (Emax и V-shift)				
 (BayK8644)	0,021	3,9	-10,11	Не определено
 (RS30124)	0,045	4,3	-15,4	Не определено

 (CGP028392)	0,28	2,2	-6,7	0,23
 CAS# 85825-32-7	2,24	Не определено	Не определено	Не определено
 CAS# 85825-31-6	0,36	1,4	-4,3	Не определено
 CAS# 92638-18-1	0,51	1,7	-7,1	Не определено
 CAS# 92638-18-1	0,93	1,9	Не определено	Не определено

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват



где:

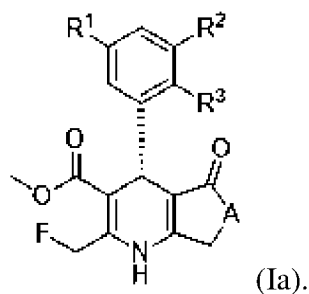
A представляет собой O или CH₂;

R¹ представляет собой H или F;

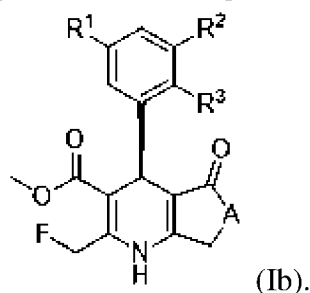
R² представляет собой H или F; и

R³ представляет собой OCHF₂, метил, этил или циклопропил, каждый из которых необязательно замещен с помощью 1-3 F.

2. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,



3. Соединение по п. 1, которое представляет собой соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват,



4. Соединение по любому из пп. 1-3, где A представляет собой O.

5. Соединение по п. 4, где R² представляет собой F.

6. Соединение по п. 4, где R² представляет собой H.

7. Соединение по п. 4, где R³ представляет собой OCHF₂.

8. Соединение по п. 4, где R³ представляет собой метил, этил или циклопропил, каждый из которых замещен с помощью 1-3 F.

9. Соединение по п. 4, где R³ представляет собой CHF₂ или CF₃.

10. Соединение по п. 4, где R³ представляет собой этил, замещенный с помощью 1

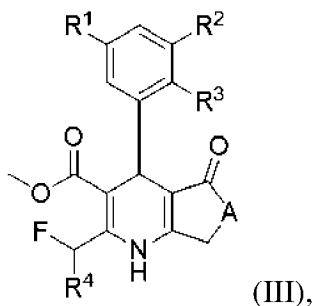
или 2 F, или циклопропил, либо незамещенный, либо замещенный с помощью 2 F.

11. Соединение по любому из пп. 1-3, где А представляет собой CH_2 .

12. Соединение по п. 11, где R^2 представляет собой F.

13. Соединение по п. 11 или п. 12, где R^3 представляет собой этил, замещенный с помощью 1-3 F.

14. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват



где:

А представляет собой O или CH_2 ;

R^1 представляет собой H или F;

R^2 представляет собой H или F;

R^3 представляет собой OCHF_2 , метил, этил или циклопропил, каждый из которых обязательно замещен с помощью 1-3 F; и

R^4 представляет собой H или F.

15. Соединение по п. 14, где А представляет собой O.

16. Соединение по п. 15, где R^2 представляет собой F.

17. Соединение по п. 15, где R^2 представляет собой H.

18. Соединение по п. 15, где R^3 представляет собой OCHF_2 .

19. Соединение по п. 15, где R^3 представляет собой метил, этил или циклопропил, каждый из которых обязательно замещен с помощью 1-3 F.

20. Соединение по п. 15, где R^3 представляет собой CHF_2 или CF_3 .

21. Соединение по п. 15, где R^3 представляет собой этил, обязательно замещенный с помощью 1 или 2 F, или циклопропил, либо незамещенный, либо замещенный с помощью 2 F.

22. Соединение по п. 15, где R^3 представляет собой этил.

23. Соединение по п. 15, где R^4 представляет собой F.

24. Соединение по п. 15, где R^4 представляет собой H.

25. Соединение по п. 14, где А представляет собой CH_2 .

26. Соединение по п. 23, где R^2 представляет собой F.

27. Соединение по п. 23, где R^3 представляет собой этил, замещенный с помощью 1-3 F.

28. Соединение по п. 23, где R^4 представляет собой F.

29. Соединение по п. 23, где R^4 представляет собой H.

30. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из
- метил-(R)-4-(2-((R)-2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-((S)-2,2-дифторциклопропил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- (R)-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-((R)-2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-((S)-2,2-дифторциклопропил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(3,5-дифтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(3,5-дифтор-2-((S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-((S)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(3-фтор-2-((S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-(дифторметокси)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(3,5-дифтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-(дифторметил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-((R)-1,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-((S)-1,2-дифторэтил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
- метил-(R)-4-(2-(дифторметил)-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-

тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(2-(дифторметокси)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-
 тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-4-(2-(дифторметокси)-5-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-
 тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(2-циклопропил-5-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-
 тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(2-циклопропилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-
 тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(5-фтор-2-(трифторметил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-
 тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-4-(2-этилфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-
 b]пиридин-3-карбоксилата и
 метил-(R)-2-(фторметил)-5-оксо-4-(2-(трифторметил)фенил)-1,4,5,7-
 тетрагидрофуоро[3,4-b]пиридин-3-карбоксилата, или его фармацевтически приемлемая
 соль или сольват.

31. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из
 этил-(R)-4-(2-((R)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(2-((S)-1,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата;
 (R)-4-(3-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(2-циклопропил-3,5-дифторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(3-фтор-2-((S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(R)-4-(2-циклопропил-3-фторфенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата;
 метил-(S)-4-(3,5-дифтор-2-((S)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата и
 метил-(S)-4-(3,5-дифтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-4,5,6,7-
 тетрагидро-1H-циклопента[b]пиридин-3-карбоксилата, или его фармацевтически
 приемлемая соль или сольват.

32. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой метил-2-
 (дифторметил)-4-(3-фтор-2-(1-фторэтил)фенил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-

б]пиридин-3-карбоксилат, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

33. Кристаллическая форма метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-б]пиридин-3-карбоксилата.

34. Кристаллическая форма по п. 33, где форма представляет собой форму А.

35. Кристаллическая форма по п. 33, где форма представляет собой форму В.

36. Кристаллическая форма по п. 33, где форма представляет собой форму С.

37. Кристаллическая гидратированная форма метил-(R)-4-(3-фтор-2-((R)-1-фторэтил)фенил)-2-(фторметил)-5-оксо-1,4,5,7-тетрагидрофуоро[3,4-б]пиридин-3-карбоксилата.

38. Кристаллическая гидратированная форма по п. 37, где гидратированная форма представляет собой гидрат А.

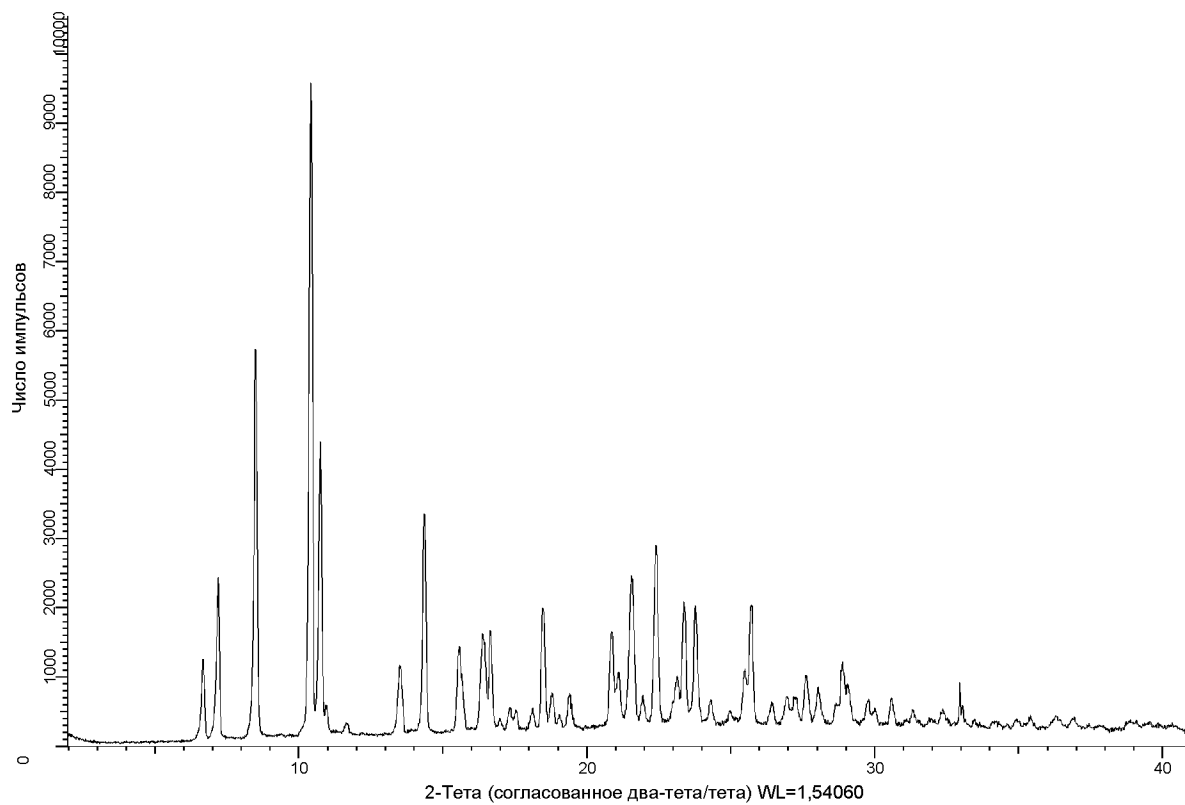
39. Кристаллическая гидратированная форма по п. 37, где гидратированная форма представляет собой гидрат В.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-32 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

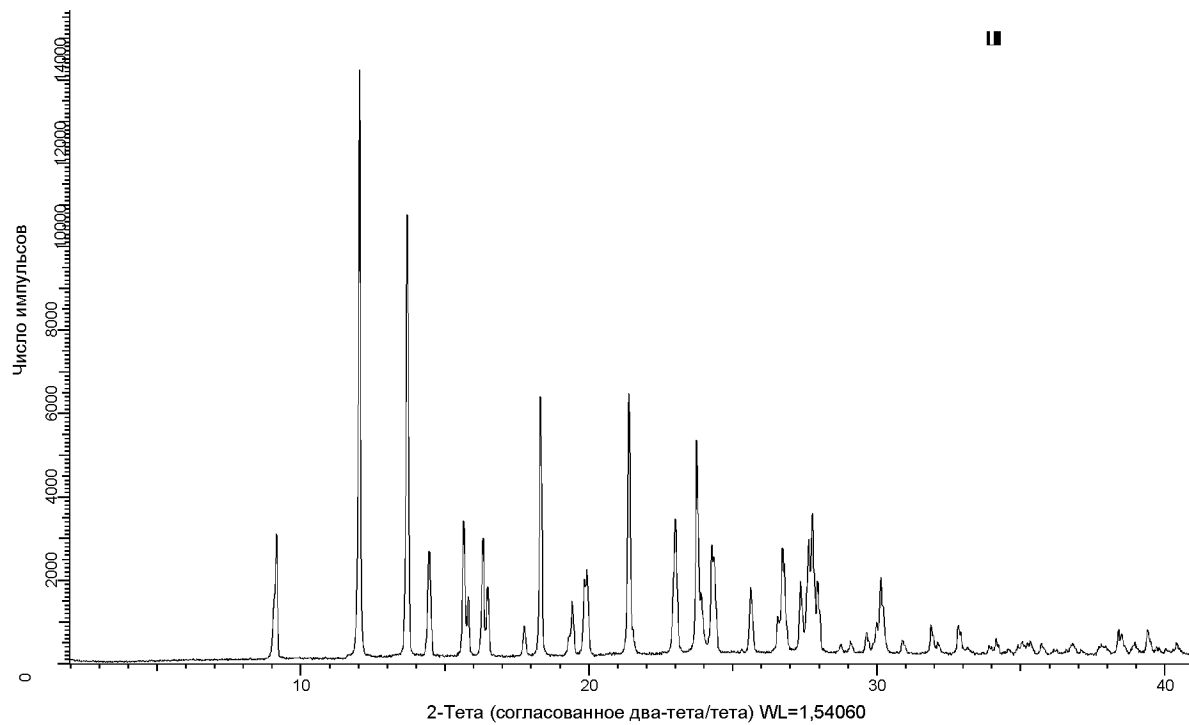
41. Способ лечения шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации, включающий введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

42. Способ лечения шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, ADHD, синдрома Фелана-МакДермида, расстройства аутистического спектра, рассеянного склероза, лобно-височной деменции, болезни Альцгеймера, синдрома Бругада, синдрома укороченного интервала QT или синдрома ранней реполяризации, включающий введение соединения по любому из пп. 1-32 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

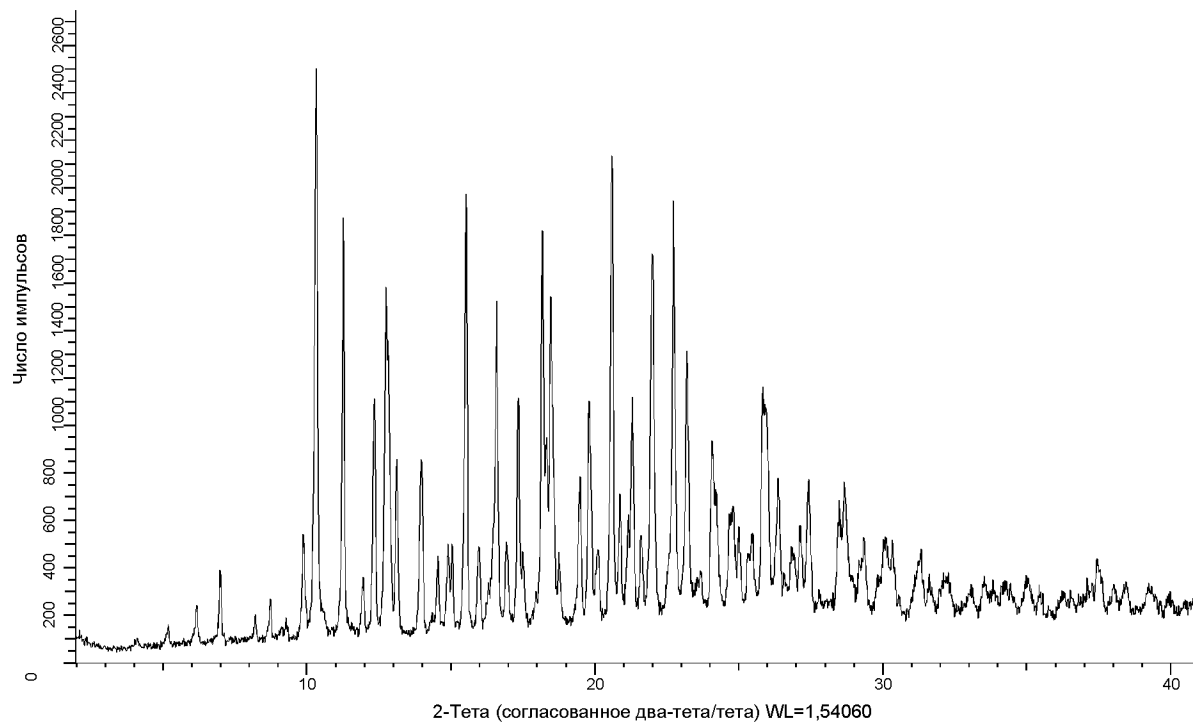
По доверенности



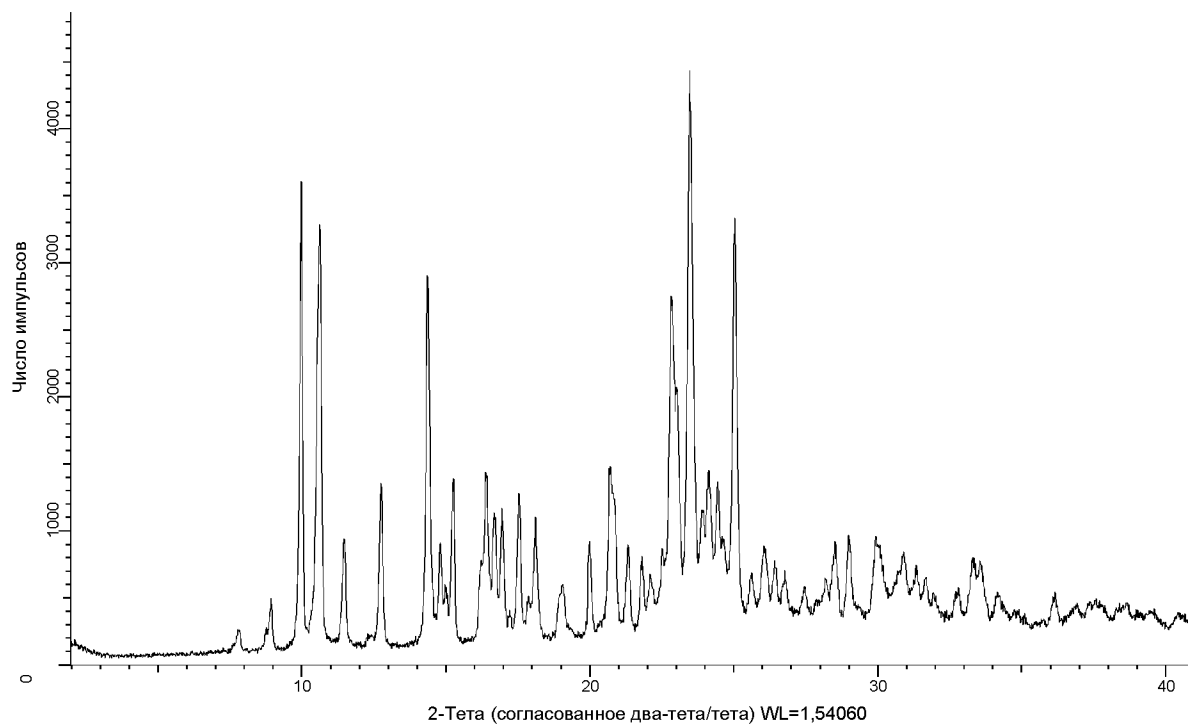
ФИГ. 1



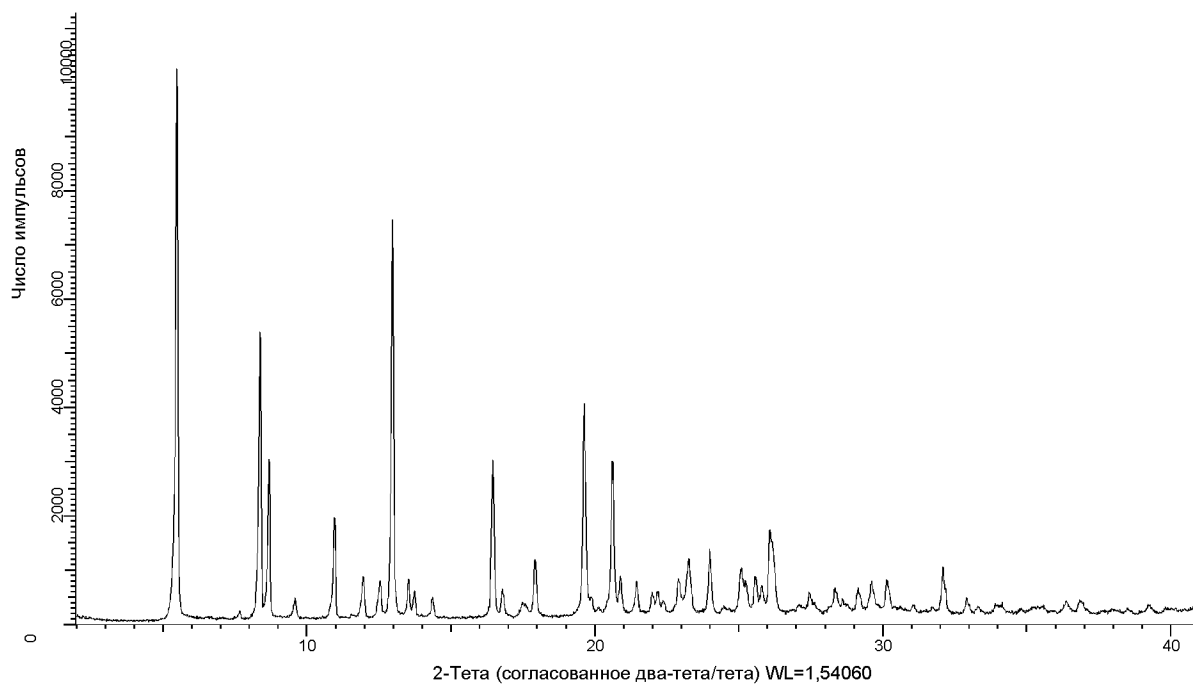
ФИГ. 2



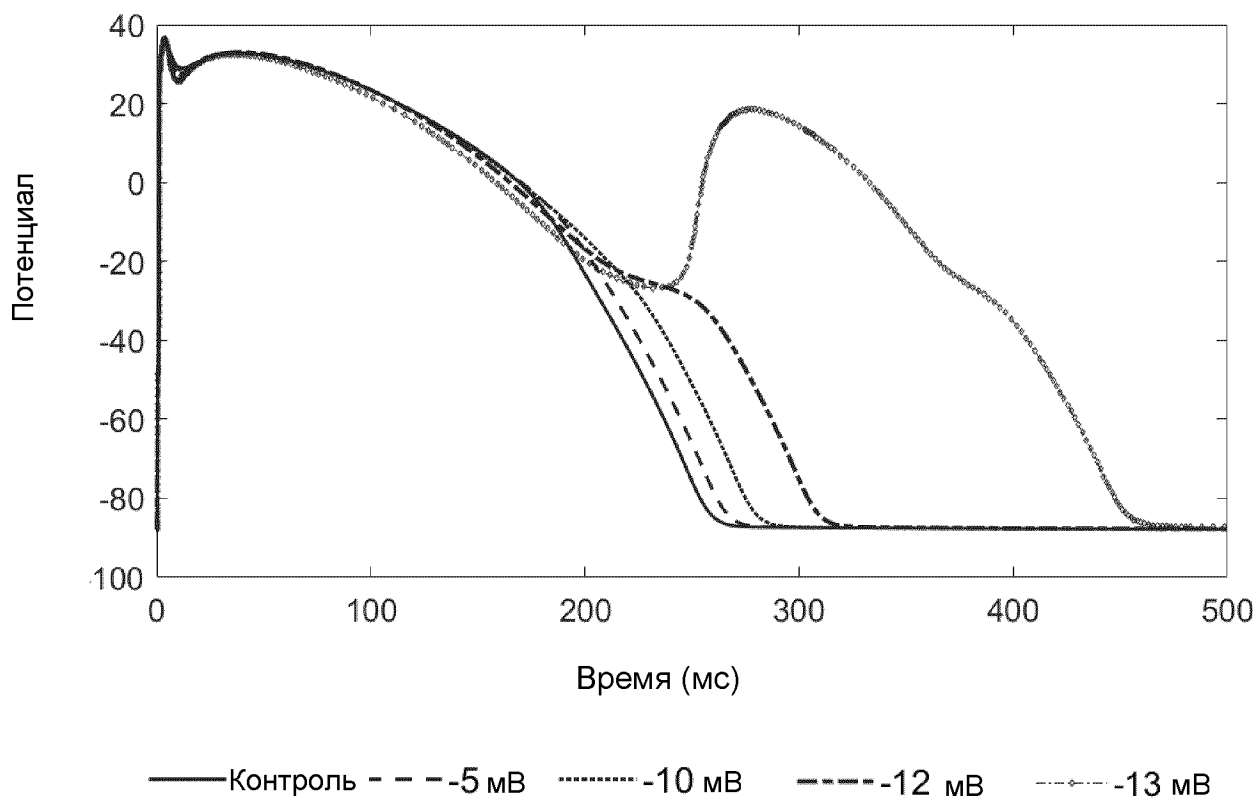
ФИГ. 3



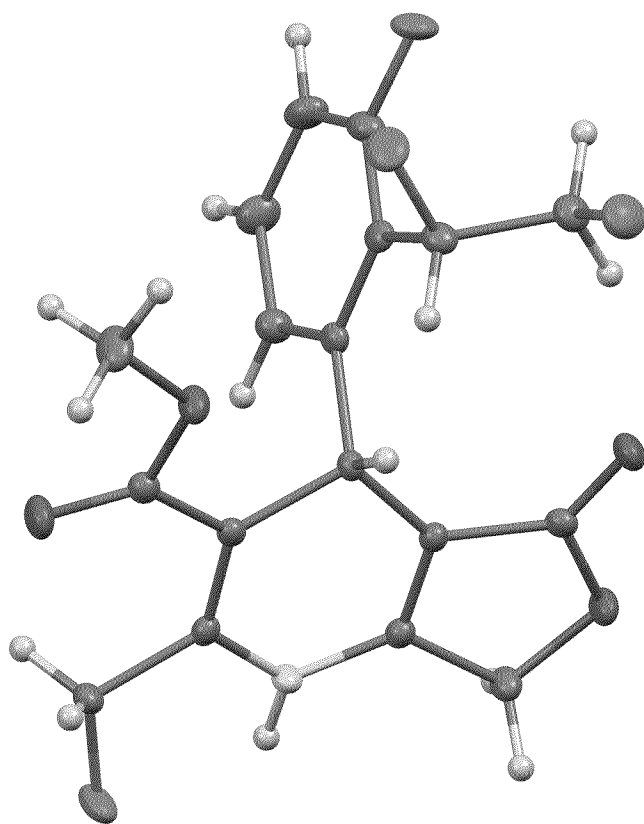
ФИГ. 4



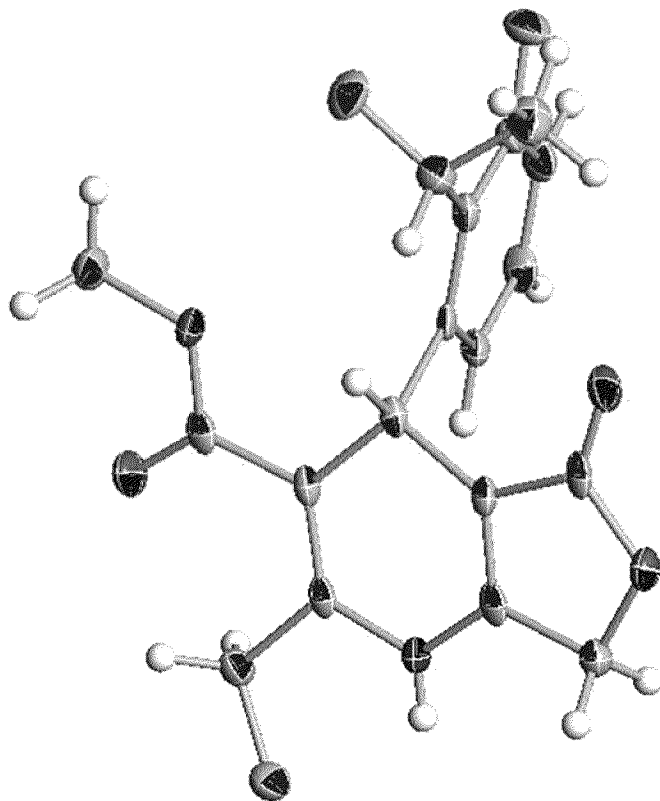
ФИГ. 5



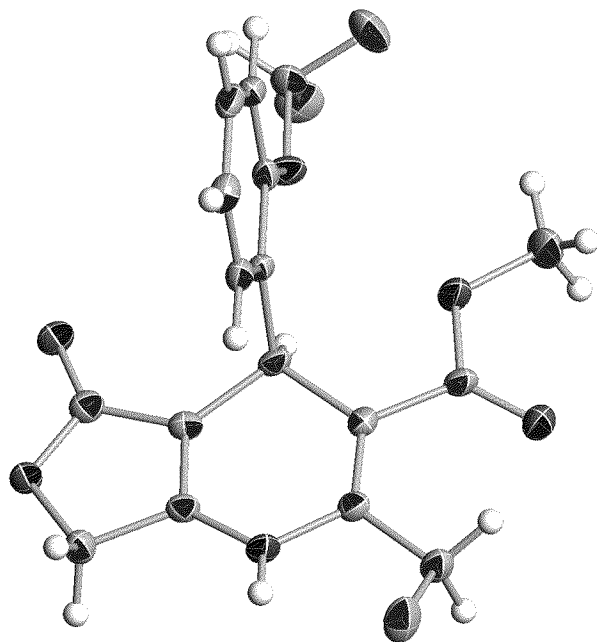
ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9