

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202193095 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.04.13(51) Int. Cl. C07D 495/04 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01)  
A61K 31/4365 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2020.07.01

## (54) ПРОЛЕКАРСТВА НА ОСНОВЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРА NMDA

(31) PA201900822

(32) 2019.07.03

(33) DK

(86) PCT/EP2020/068513

(87) WO 2021/001420 2021.01.07

(71) Заявитель:

X. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

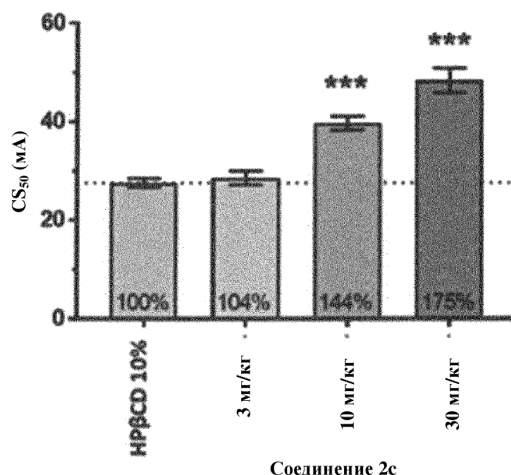
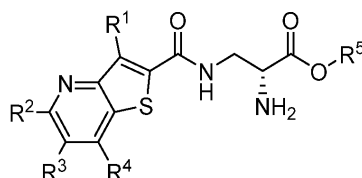
(72) Изобретатель:

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

(74) Представитель:

Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М.,  
Строкова О.В., Джермакян Р.В.,  
Парамонова К.В., Костюшенкова  
М.Ю. (RU)

(57) Настоящее изобретение направлено на новые пролекарства на основе модуляторов рецептора NMDA формулы I. Отдельные аспекты настоящего изобретения направлены на фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и пути применения соединений для лечения неврологических расстройств или нервно-психиатрических расстройств, таких как депрессия.



202193095 A1

202193095

A1

## **Пролекарства на основе модуляторов рецептора NMDA**

### **Область техники, к которой относится изобретение**

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

### **Предпосылки изобретения**

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

Антидепрессанты представлены на рынке и, таким образом, являются известными специалистам в данной области техники. Примерами различных типов антидепрессантов являются без ограничения селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и

норэпинефрина (SNRI), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) и трициклические антидепрессанты. Типичными недостатками известных антидепрессантов являются позднее начало проявления эффективности и низкие показатели ремиссии после нескольких курсов фармакотерапии, и для некоторых антидепрессантов – развитие серьезных побочных эффектов [Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *Jama*. Jul. 21 2004; 292(3):338-343].

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

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

Еще одним известным модулятором рецептора NMDA является D-циклосерин, который является частичным агонистом сайта связывания глицина. D-циклосерин подвергался интенсивному изучению по причине его нейроактивных свойств и потенциальной возможности применения в лечении депрессии и депрессивных расстройств, таких как MDD [Heresco-Levy, U., Javitt, D.C., Gelfin, Y., Gorelik, E., Bar, M., Blararu, M., Kremer, I., 2006. Controlled trial of d-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 239–243] и PTSD [Olden, M., Wyka, K., Cukor, J., Peskin, M., Altemus, M., Lee, F.S., Finkelstein-Fox, L., Rabinowitz, T., Difede, J., 2017. Pilot

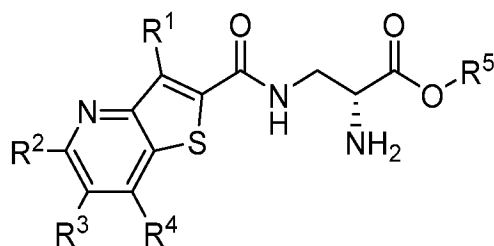
study of a telehealth-delivered medication augmented exposure therapy protocol for PTSD. *J. Nerv. Ment. Dis.* 205, 154–160]. Однако при лечении с применением D-циклосерина часто возникают жалобы, связанные с психопатологической стимуляцией, такие как тревожность, эйфория, беспокойство, чувство возбуждения, головокружение/сонливость, чувство усталости, головная боль и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [Schade, S., Paulus, W., 2016. D-Cycloserine in neuropsychiatric diseases: a systematic review. *Int. J. Neuropsychopharmacol*]

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

Несмотря на многолетний интерес в данной области, очевидно, что по-прежнему существует неудовлетворенная потребность в разработке эффективных, хорошо переносимых и активных лекарственных средств для лечения депрессии, в частности MDD и TRD. Пролекарство на основе соединения, представляющего собой модулятор рецептора NMDA с улучшенной проницаемостью и воздействием на головной мозг по сравнению с исходным соединением, может удовлетворить такие неудовлетворенные потребности.

### Краткое описание изобретения

С учетом уровня техники целью настоящего изобретения является обеспечение пролекарства на основе модуляторов рецептора NMDA. Соответственно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы I или их фармацевтически приемлемой соли, где:



I

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

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

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

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

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

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

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

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

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

$R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-5}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила, гидроксиалкила,  $C_{1-4}$ гидроксигалогеналкила,  $R^8$ ,  $WR^8$  и  $W(OR^9)$ ;

W выбран из группы, состоящей из  $C_{1-3}$ алкилена и  $-CH_2C(O)-$ ;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, 4-, 5- или 6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси, где

указанные C<sub>1-3</sub>алкил и C<sub>1-3</sub>алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F, и

R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкил, не замещенный или замещенный 1, 2 или 3 F.

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

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

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

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

В дополнительном аспекте предусмотрено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении депрессии.

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

Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в их полном объеме и в

той же степени, как если бы было указано, что каждая ссылка индивидуально и конкретно включена посредством ссылки и приведена в ее полном объеме.

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

### **Краткое описание графических материалов**

Фиг. 1. Эффекты соединения 2с в модели MEST.

Ось Y: Расчетный текущий судорожный порог (CC<sub>50</sub>) (мА); ось X: крайний слева столбец: среда-носитель – 10% HPβCD; второй слева столбец: 3 мг/кг соединения 2с; третий слева столбец: 10 мг/кг соединения 2с; крайний справа столбец: 30 мг/кг соединения 2с.

Указаны уровни значимости для апостериорных сравнений (относительно группы, обработанной средой-носителем): \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* < 0,001.

Фиг. 2. Эффекты соединения 2с и кетамина в модели теста принудительного плавания.

Ось Y: время неподвижности (с); ось X: крайний слева столбец: среда-носитель; второй слева столбец: кетамин (5 мг/кг); центральный столбец: соединение 2с (3 мг/кг); второй справа столбец: соединение 2с (10 мг/кг); крайний справа столбец: соединение 2с (30 мг/кг)

Указаны уровни значимости для апостериорных сравнений (относительно группы, обработанной средой-носителем): \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* < 0,001.

ФИГ. 3. Эффекты соединения 2с и кетамина при электроэнцефалографии в состоянии покоя (rsEEG).

Ось Y: Мощность, нормализованная относительно исходного уровня (дБ); ось X: Частота (Гц);

ФИГ 3а: результаты rsEEG, полученные для прелимбической коры ML 0,7; 30-40 мин после введения дозы соединения 2с (20 мг/кг в 10 % HPβCD); кетамина (10 мг/кг в солевом растворе) или 10% HPβCD.

+: соединение 2с; \*: кетамин; O: 10% HPβCD.

ФИГ 3б: результаты rsEEG, полученные для прелимбической коры ML -0,7; 30-40 мин после введения дозы соединения 2с (20 мг/кг в 10 % HPβCD); кетамина (10 мг/кг в солевом растворе) или 10% HPβCD.

+: соединение 2с; \*: кетамин; O: 10% HPβCD.

ФИГ 3с: результаты rsEEG, полученные для таламуса ML -0,7; 30-40 мин после введения дозы соединения 2с (20 мг/кг в 10 % HPβCD); кетамина (10 мг/кг в солевом растворе) или 10% HPβCD.

+: соединение 2с; \*: кетамин; O: 10% HPβCD.

ФИГ 3д: результаты rsEEG, полученные для вертекса ML 2,0; 30-40 мин после введения дозы соединения 2с (20 мг/кг в 10 % HPβCD); кетамина (10 мг/кг в солевом растворе) или 10% HPβCD.

+: соединение 2с; \*: кетамин; O: 10% HPβCD.

Указаны уровни значимости для апостериорных сравнений (относительно группы, обработанной средой-носителем): \* < 0,05, \*\* < 0,01, \*\*\* < 0,001.

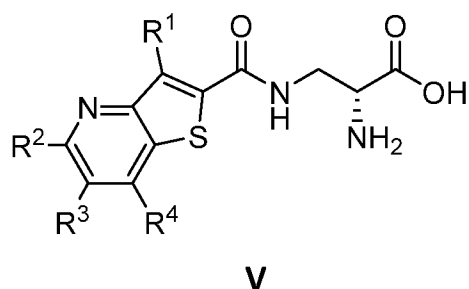
ФИГ. 4. Исследования микродиализа на крысах после системного введения соединения 1с.

Ось X: время (минуты); ось Y: концентрация тестируемого соединения в вентральном гиппокампе крысы (мкМ); O: соединение 1с; •: соединение 2с.

## **Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение относится к сложным эфирам пролекарств на основе исходных соединений формулы **V** или их фармацевтически приемлемой соли, где:





R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, циано, C<sub>3</sub>-бциклоалкила и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, циано, C<sub>3</sub>-бциклоалкила и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, циано, C<sub>3</sub>-бциклоалкила и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, C<sub>1-4</sub>гидроксигалогеналкила, циано, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, SR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, OR<sup>6</sup>, L-(OR<sup>6</sup>) и R<sup>7</sup>;

R<sup>a</sup> и R<sup>b</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила и C<sub>1-4</sub>гидроксигалогеналкила;

L представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен, и

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, фенила, 4-, 5- или 6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, где указанные C<sub>1-3</sub>алкил и C<sub>1-3</sub>алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что введение дозы пролекарства по настоящему изобретению приводило к значительному ответу в тесте принудительного плавания и тесте максимального электрошока по сравнению со средой-носителем.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что пролекарства по настоящему изобретению обладают улучшенной проницаемостью по сравнению с исходными соединениями по настоящему изобретению, как показано в таблицах 3а и 3б.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что введение соединения 2с в дозе, составляющей 20 мг/кг подкожно, демонстрировало значительные эффекты при электроэнцефалографии в состоянии покоя и было сходным с эффектами, наблюдаемыми для кетамина, как показано на ФИГ. 3.

### **1. Определения**

Используемые в данном документе термины "C<sub>1-3</sub>алкил", "C<sub>1-4</sub>алкил", "C<sub>1-5</sub>алкил", "C<sub>1-6</sub>алкил", "C<sub>1-7</sub>алкил" и "C<sub>1-8</sub>алкил" относятся к линейному (т. е. неразветвленному) или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему от одного до не более восьми атомов углерода включительно. Примеры таких групп включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, н-гексил, изопропил, изобутил, изопентил, н-гептил и н-октил.

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

Используемый в данном документе термин "алкоксиалкил" относится к алкоксигруппе, определенной в данном документе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту посредством алкильной группы, определенной в данном документе. Примеры включают без ограничения метоксиметил и этоксиметил.

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

Используемый в данном документе термин "C<sub>1-6</sub>фторалкил" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему от одного до шести атомов углерода включительно, замещенному одним или несколькими атомами фтора. Примеры включают без ограничения трифторметил, пентафторэтил, 1-фторэтил, 1,2-дифторэтил и 3,4-дифторгексил.

Подобным образом, термин "C<sub>1-4</sub>фторалкил" относится к насыщенному углеводороду с прямой цепью или разветвленному C<sub>1-4</sub>фторалкилу, содержащему от одного до четырех атомов углерода включительно, замещенных одним или несколькими атомами фтора на атом углерода.

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

Термин "фенил" предназначен для обозначения бензольного радикала с одним удаленным H в точке присоединения.

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

Термины "гетероцикл" или "гетероциклический", используемые в данном документе, означают моноциклический гетероцикл, бициклический гетероцикл или трициклический гетероцикл. Моноциклический гетероцикл представляет собой трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи- или восьмичленное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Трех- или четырехчленное кольцо содержит ноль или одну двойную связь и один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Пятичленное кольцо содержит ноль или одну двойную связь и один, два или три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. Шестичленное кольцо содержит ноль, одну или две двойные связи и один, два или три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. Семи- и восьмичленные кольца содержат ноль, одну, две или три двойные связи и один, два или

три гетероатома, выбранные из группы, состоящей из O, N и S. Иллюстративные примеры моноциклических гетероциклов включают без ограничения пирролидинил, азетидинил, азепанил, азиридирил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил и изоксазолидинил.

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

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

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

Описание в данном документе любого аспекта или аспектов настоящего изобретения с использованием терминов, таких как "включающий", "имеющий", "в том числе" или "содержащий" по отношению к элементу или элементам, предназначено для подтверждения аналогичного аспекта или аспектов настоящего изобретения, который "состоит из", "состоит практически из" данного конкретного элемента или элементов или "практически содержит" их, если не указано иное или это однозначно не

противоречит контексту (например, композиция, описанная в данном документе как содержащая определенный элемент, должна также пониматься как описывающая композицию, состоящую из данного элемента, если не указано иное или это однозначно не противоречит контексту).

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

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

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

применяться как синоним нарушения, состояния, дисфункции, нарушения функции и т. п.

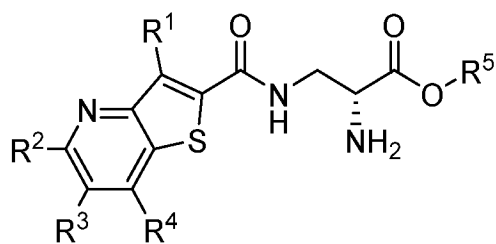
В контексте настоящего изобретения термины "пролекарство" или "производное пролекарства" обозначают соединение, которое после введения живому субъекту, такому как млекопитающее, предпочтительно человек, превращается в организме в фармакологически активный фрагмент. Превращение предпочтительно происходит в организме млекопитающего, например в организме мыши, крысы, собаки, карликовой свиньи, кролика, обезьяны и/или человека.

В контексте настоящего изобретения термины "исходное соединение" и "исходная молекула" обозначают фармакологически активный фрагмент, полученный при превращении соответствующего пролекарства или вводимый пациенту в качестве активного фрагмента. Например, "исходное соединение" следует понимать как соединение формулы **V**, иллюстрированное соединением 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1j, 1k, 1l, 1m, 1n, 1o или 1p.

## 2. Варианты осуществления настоящего изобретения

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

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



I

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, циано, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, циано, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и C<sub>1-4</sub>алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила, циано,  $C_3$ -циклоалкила и  $C_{1-4}$ алкила;

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

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

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

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

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

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

$R^5$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-5}$ алкила,  $C_{1-4}$ галогеналкила, гидроксиалкила,  $C_{1-4}$ гидроксигалогеналкила,  $R^8$ ,  $WR^8$  и  $W(OR^9)$ ;

W выбран из группы, состоящей из  $C_{1-3}$ алкилена и  $-CH_2C(O)-$ ;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-6}$ циклоалкила, фенила, 4-, 5- или 6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-3}$ алкила,  $C_{1-3}$ алкокси, где указанные  $C_{1-3}$ алкил и  $C_{1-3}$ алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F, и

$R^9$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, не замещенный или замещенный 1, 2 или 3 F.

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

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, OR<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила и фенила, где указанные циклоалкил и фенил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, где указанные C<sub>1-3</sub>алкил и C<sub>1-3</sub>алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub>алкила, R<sup>8</sup>, WR<sup>8</sup> и W(OR<sup>9</sup>);

W представляет собой C<sub>1-3</sub>алкилен;

R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, фенила, где указанные циклоалкил и фенил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, где указанные C<sub>1-3</sub>алкил и C<sub>1-3</sub>алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F,  
и

R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкил, не замещенный или замещенный 1, 2 или 3 F.

E3. Соединение по любому из вариантов осуществления E1-E2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой водород.

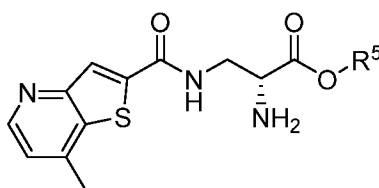
E4. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>2</sup> представляет собой водород.



- E5. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и галогена.
- E6. Соединение согласно варианту осуществления E5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила.
- E7. Соединение согласно варианту осуществления E6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой водород.
- E8. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой водород.
- E9. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.
- E10. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой метил.
- E11. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ фторалкил.
- E12. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген.
- E13. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой фенил, не замещенный или замещенный  $C_{1-3}$ алкилом.
- E14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси.
- E15. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E7 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ фторалкила,  $NR^aR^b$ ,  $SR^cR^d$ ,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила  $C_{1-4}$ алкокси, галогена и фенила, не замещенного или замещенного этилом.

E16. Соединение согласно варианту осуществления E15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, изопропокси, этокси, метокси, брома, фтора, диметиламино, метилтио и этилфенила.

E17. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой Ia, или его фармацевтически приемлемая соль:



Ia

E18. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, бутила, изобутила, -CH<sub>2</sub>-циклопропила, 2-метоксиэтила, изопентила, бензила, циклогексила, 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этила и фенила.

E19. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-5</sub>алкил.

E20. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, бутила и изопропила.

E21. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и бутила.

E22. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из метила и этила.

E23. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой метил.

E24. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой этил.

E25. Соединение согласно любому из вариантов осуществления E1-E24, выбранное из группы, состоящей из:

метил(R)-2-амино-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

этил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

пропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

изопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

циклопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

бутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

изобутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

циклопропилметил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

2-метоксиэтил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

изопентил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

бензил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

циклогексил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

фенил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)-(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-метокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата,  
и

метил(R)-2-амино-3-(6,7-диметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
или его фармацевтически приемлемая соль

E26. Соединение согласно варианту осуществления E1, выбранное из группы,  
состоящей из:

метил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

этил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

пропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

изопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

циклопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

бутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
изобутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
циклопропилметил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
2-метоксиэтил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
изопентил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
бензил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
циклогексил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата и  
фенил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата; или  
его фармацевтически приемлемая соль.

E27. Соединение согласно варианту осуществления E1, выбранное из группы, состоящей из:

метил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
этил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
пропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата и  
изобутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата; или  
его фармацевтически приемлемая соль.

E28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль согласно любому из вариантов осуществления E1-E27 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

E29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно любому из вариантов осуществления E1-E27 для применения в качестве лекарственного препарата.

E30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления E1-E28 для применения в лечении депрессии.

E31. Соединение или фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления E30, где депрессия выбрана из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, включая биполярную депрессию I типа и биполярную депрессию II типа, и депрессии легкой, умеренной или тяжелой степени.

E32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления E1-E28 для применения в лечении состояния, выбранного из суицидального мышления, биполярного расстройства (включая биполярную депрессию), обсессивно-компульсивного расстройства и эпилептического статуса.

E33. Способ лечения депрессии, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления E1-E28 пациенту (например пациенту-человеку), нуждающемуся в этом.

E34. Способ лечения депрессии согласно варианту осуществления E33, где депрессия выбрана из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, включая биполярную депрессию I типа и биполярную депрессию II типа, и депрессии легкой, умеренной или тяжелой степени.

E35. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления E1-E28 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении депрессии.

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

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

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

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

Рацемические формы могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, путем разделения их диастереомерных солей с помощью оптически активной кислоты и освобождения оптически активного аминного соединения путем обработки основанием. Разделение таких диастереомерных солей может быть достигнуто, например, фракционной кристаллизацией. Оптически активные кислоты, подходящие для этой цели, могут включать без ограничения d- или l-винную, миндальную или камфорсульфоновую кислоты. Другой способ разделения рацематов

на оптические антиподы основан на хроматографии на оптически активной матрице. Соединения по настоящему изобретению также могут быть разделены путем образования и хроматографического отделения диастереомерных производных от хиральных дериватирующих реагентов, таких как хиральные алкилирующие или ацилирующие реагенты, с последующим отщеплением хирального вспомогательного вещества. Любой из вышеупомянутых способов может быть применен либо для разделения оптических антиподов соединений по настоящему изобретению *per se*, либо для разделения оптических антиподов синтетических промежуточных соединений, которые затем могут быть превращены способами, описанными в данном документе, в оптически разделенные конечные продукты, которые являются соединениями по настоящему изобретению. Могут быть использованы дополнительные способы разделения оптических изомеров, известные специалистам в данной области техники. Такие способы включают таковые, обсуждаемые в J. Jaques, A. Collet и S. Wilen в *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York, 1981. Оптически активные соединения также могут быть получены из оптически активных исходных веществ.

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения один или несколько атомов водорода соединения формулы I представлены дейтерием. Признано, что элементы присутствуют с природным относительным содержанием изотопов в большинстве синтетических соединений и приводят к неотъемлемому включению дейтерия. Однако природное относительное содержание изотопов водорода, таких как дейтерий, является незначительным (приблизительно 0,015%) по сравнению со степенью стабильного изотопного замещения соединений, указанных в данном документе.



Таким образом, при использовании в данном документе обозначение атома как дейтерия в положении означает, что относительное содержание дейтерия является в значительной степени больше, чем природное значительное содержание дейтерия. Подразумевается, что любой атом, не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой устойчивый изотоп этого атома, что будет очевидно обычному специалисту в данной области техники.

В одном варианте осуществления обозначение положения как "D" в соединении характеризуется минимальным включением дейтерия, составляющим более чем приблизительно 60% в данном положении, например, более чем приблизительно 70% в данном положении, например, более чем приблизительно 80% в данном положении, например, более чем приблизительно 85% в данном положении. В дополнительном варианте осуществления обозначение положения как "D" в соединении характеризуется минимальным включением дейтерия, составляющим более чем приблизительно 90% в данном положении, например, более чем приблизительно 95% в данном положении, например, более чем приблизительно 97% в данном положении, например, более чем приблизительно 99% в данном положении.

#### **а. Фармацевтически приемлемые соли**

Соединения по настоящему изобретению (исходные соединения и соответствующие им пролекарства) обычно используются в виде свободного вещества или в виде его фармацевтически приемлемой соли. Если соединение по настоящему изобретению содержит свободное основание, такие соли могут быть получены общепринятым способом посредством обработки раствора или суспензии свободного основания соединения по настоящему изобретению молярным эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. Ниже описаны иллюстративные примеры подходящих органических и неорганических кислот.

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

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами при атомах азота в исходной

молекуле. Указанные кислоты могут быть выбраны из, например, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты, азотистой кислоты, серной кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, глюконовой кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, глутаминовой кислоты, пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, сахарина и сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота и бензолсульфоновая кислота.

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

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

Термин фармацевтически приемлемые соли также включает соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями на кислотных группах соединений по настоящему изобретению. Указанные основания могут быть выбраны, например, из оснований щелочных металлов, таких как гидроксид натрия, гидроксид лития, гидроксид калия, оснований щелочноземельных металлов, таких как гидроксид кальция и гидроксид магния, и органических оснований, таких как триметиламин.

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

### **3. Состояния, подлежащие лечению**

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

Как описано выше, настоящее изобретение может быть применимо в лечении депрессии и депрессивных расстройств. Следовательно, в одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению используется для лечения депрессии.

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

Признаками и симптомами депрессии являются, например, депрессивное настроение, потеря интереса (ангедония), изменения веса или аппетита, нарушения сна, психомоторная активность (объективная или субъективная), утомляемость, чувство никчемности, затруднение при концентрации внимания, суицидальное мышление, потеря уверенности в себе, сексуальная дисфункция и самообвинение.

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения лечение с помощью соединений по настоящему изобретению предотвращает, изменяет, уменьшает или облегчает один или несколько признаков или симптомов депрессии, выбранных из группы, состоящей из депрессивного настроения, потери интереса (ангедонии), изменений веса или аппетита, нарушений сна, психомоторной активности (объективной или субъективной), утомляемости, чувства никчемности, затруднения при концентрации внимания, суицидального мышления, потери уверенности в себе, сексуальной дисфункции и самообвинения.

Специалисту в данной области техники известны различные тесты для измерения улучшения симптомов депрессии. Примерами теста для измерения улучшений являются без ограничения оценочные шкалы HAM-D или MADRS.

В одном варианте осуществления депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство

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

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

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению используется в лечении боли [ [Expert Rev Clin Pharmacol. 2011 May 1; 4(3): 379–388].

В дополнительном варианте осуществления боль представляет собой невропатическую боль.

Доклинические животные модели демонстрировали прокогнитивные и антидепрессантоподобные эффекты при применении модуляторов сайта связывания глицина NDMA [Peyrovian et al., Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. 92 (2019) 387-404].

Следовательно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль используются в лечении состояния, выбранного из суицидального мышления, биполярного расстройства (включая биполярную депрессию), обсессивно-компульсивного расстройства и эпилептического статуса.

В дополнительном варианте осуществления состояние представляет собой суицидальное мышление.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению используется в лечении неврологического расстройства или нервно-психиатрического расстройства.

### **а. Комбинированное лечение**

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению предназначены для применения в качестве отдельного средства лечения в качестве единственного активного соединения. В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с другими средствами, применимыми в лечении расстройств, таких как депрессия. Предполагается, что используемые в данном документе термины "комбинированное применение", "в комбинации с" и "комбинация" и т. п., в контексте способа по настоящему изобретению, включающему комбинированное введение терапевтически эффективных количеств соединения по настоящему изобретению и другого соединения, которое является применимым в лечении нейродегенеративного заболевания или расстройства, означают введение соединения по настоящему изобретению одновременно или последовательно в любом порядке совместно с указанным другим соединением.

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

В некоторых случаях пациент, подлежащий лечению, может уже подвергаться лечению с применением одного или нескольких других соединений, применимых в лечении

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

### **в. Соединения для комбинированного лечения**

Примеры терапевтически активных соединений, которые можно предпочтительно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению, включают седативные или снотворные средства, такие как бензодиазепины; противосудорожные средства, такие как ламотриджин, вальпроевая кислота, топирамат, габапентин, карбамазепин; нормотимические средства, такие как литий; допаминергические лекарственные средства, такие как агонисты допамина и L-допа; лекарственные средства для лечения ADHD, такие как атомоксетин; психостимулирующие средства, такие как модафинил, кетамин, метилфенидат и амфетамин; другие антидепрессанты, такие как мirtазапин, миансерин, вортиоксетин, ципралекс и бупропион; гормоны, такие как Т3, эстроген, DHEA и тестостерон; атипичные антипсихотические средства, такие как оланзапин, брекспипразол и арипипразол; типичные антипсихотические средства, такие как галоперидол; лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера, такие как ингибиторы холинэстеразы и мемантин, фолиевая кислота; S-аденозилметионин; иммуномодуляторы, такие как интерфероны; опиаты, такие как бупренорфины; антагонисты рецептора 1 ангиотензина II (антагонисты AT1); ингибиторы АСЕ; статины; и антагонист альфа-1-адренергического рецептора, такой как празозин.

### **с. Пути введения**

Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению либо в виде единственного активного соединения, либо в комбинации с другим активным соединением, могут быть, в частности, составлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, трансбуккальный,

сублингвальный, пульмональный, трансдермальный и парентеральный (например, подкожный, внутримышечный и внутривенный) путь.

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

#### **d. Дозы**

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

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

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

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

Типичная дозировка соединения по настоящему изобретению для перорального введения взрослым будет находиться в диапазоне 500-3000 мг/день, например 700-2800 мг/день, например 1000-2000 мг/день или 1200-1700 мг/день. Для удобства соединения по настоящему изобретению вводят в единичной лекарственной форме, содержащей указанные соединения в количестве от приблизительно 100 мг до 1000 мг, например, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 750 мг или до 1000 мг соединения по настоящему изобретению.

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

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

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

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

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

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

#### **4. Фармацевтические составы и вспомогательные вещества**

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

Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению, такое как одно из соединений, раскрытых в экспериментальном разделе в данном документе. Настоящее изобретение также предусматривает способ получения фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно составлять с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в соответствии с общепринятыми методиками, такими как методики, раскрытые в Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 22-е изд. (2013), под редакцией Allen, Loyd V., Jr.



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

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

Примеры вспомогательных веществ, пригодных для перорального твердого состава, включают без ограничения микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, лактозу, маннит, повидон, кроскармеллозу натрия, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, пектин, стеарат магния, стеариновую кислоту и низшие алкиловые эфиры целлюлозы. Аналогичным образом, твердый состав может включать вспомогательные вещества для составов с замедленным или пролонгированным высвобождением, известные из уровня техники, такие как глицерилмоностеарат и гипромеллоза. Если для перорального введения используется твердый материал, то состав можно получать, например, с помощью смешивания активного ингредиента с твердыми вспомогательными веществами, а затем прессования смеси в стандартной таблетующей машине; или состав, например, в виде порошка, гранулы или мини таблетки, может быть помещен, например, в твердую капсулу. Количество твердого вспомогательного вещества в стандартной дозе будет существенно варьировать,

однако, как правило, будет находиться в пределах от приблизительно 25 мг до приблизительно 1 г.

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

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

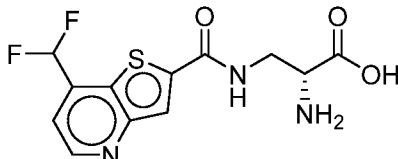
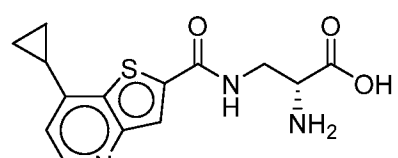
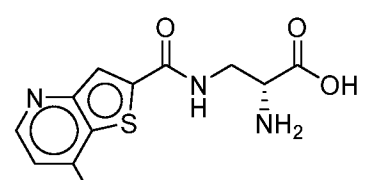
Фармацевтические композиции для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии для инъекции или инфузии, концентраты для инъекции или инфузии, а также стерильные порошки, перед применением подлежащие ресуспендированию в стерильных растворах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

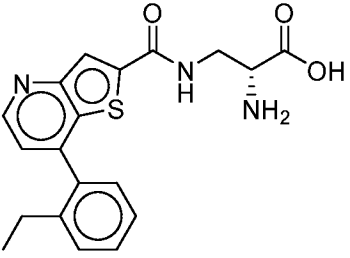
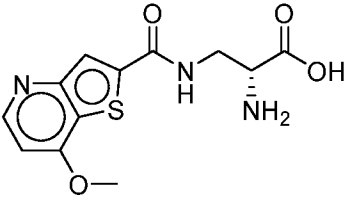
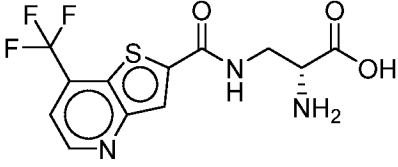
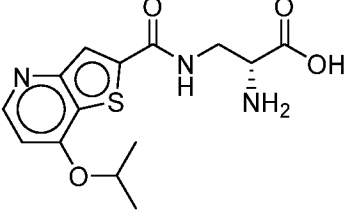
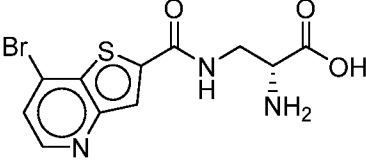
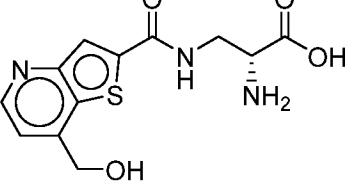
Другие типы фармацевтических композиций включают суппозитории, составы для ингаляционного введения, кремы, гели, кожные пластыри, имплантаты и составы для трансбуккального или сублингвального введения.

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

## 5. СОЕДИНЕНИЯ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Таблица 1. Иллюстративные исходные соединения по настоящему изобретению

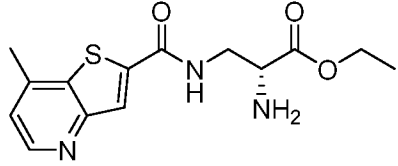
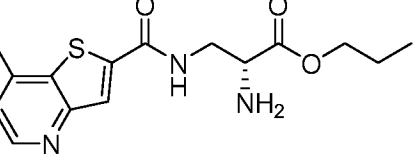
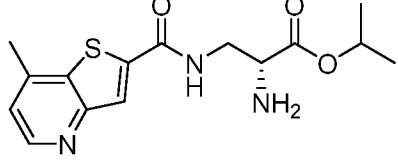
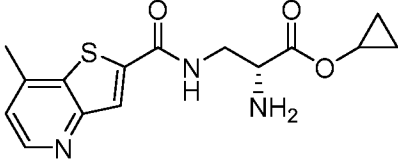
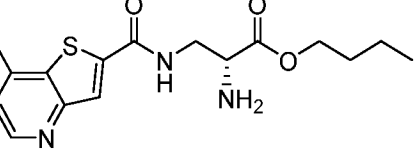
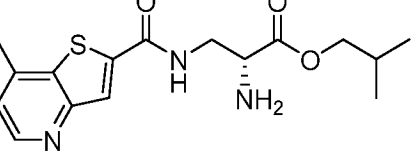
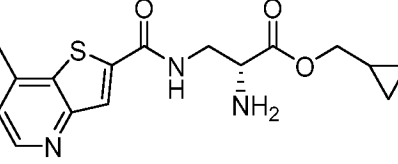
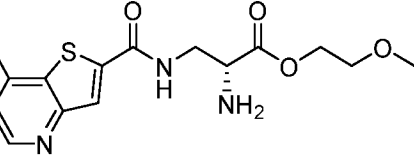
Пример	Название	Структура
Соединение 1a	(R)-2-Амино-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота	
Соединение 1b	(R)-2-Амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота	
Соединение 1c	(R)-2-Амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота	

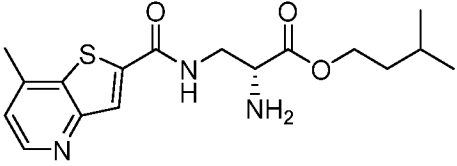
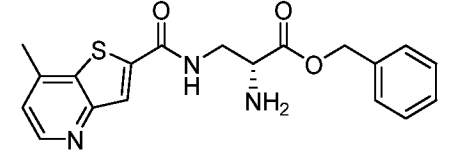
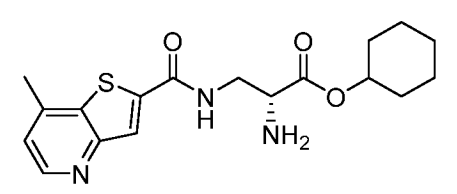
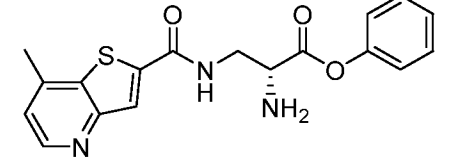
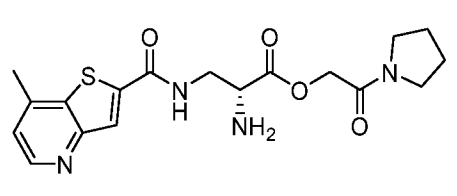
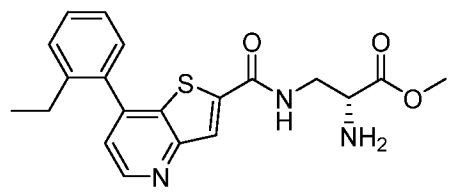
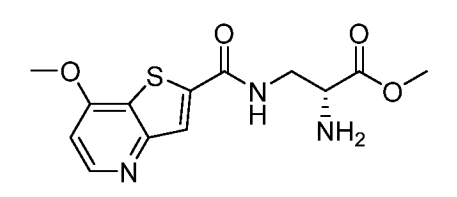
Соединение 1d	(R)-2-Амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота	
Соединение 1e	(R)-2-Амино-3-(7-метокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота	
Соединение 1f	(R)-2-Амино-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота	
Соединение 1g	(R)-2-Амино-3-[(7-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота	
Соединение 1h	(R)-2-Амино-3-[(7-бромтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота	
Соединение 1i	(R)-2-Амино-3-[(7-гидроксиметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота	

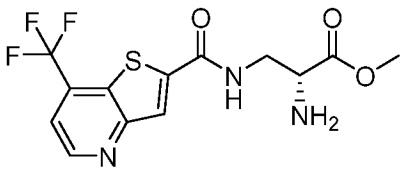
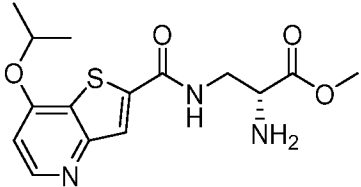
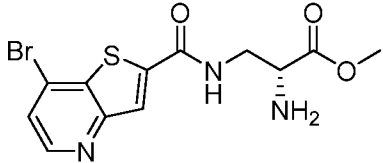
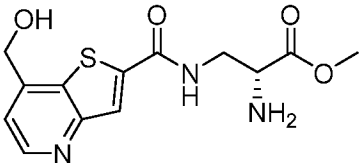
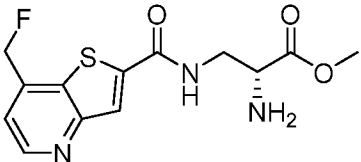
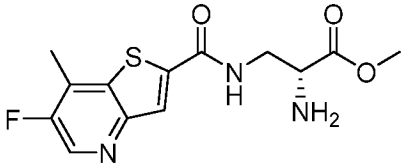
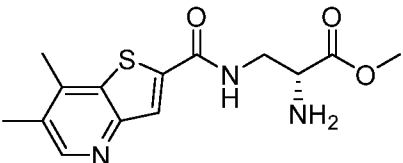
Соединение 1j	(R)-2-Амино-3-[[7-(фторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо]пропановая кислота	
Соединение 1k	(R)-2-Амино-3-[[6-фтор-7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо]пропановая кислота	
Соединение 1l	(R)-2-Амино-3-[[6,7-диметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо]пропановая кислота	

Таблица 2. Иллюстративные пролекарства по настоящему изобретению

Пример	Название	Структура
Соединение 2a	Метил(R)-2-амино-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2b	Метил(R)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2c	Метил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	

Соединение 2d	Этил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2e	Пропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2f	Изопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2g	Циклопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2h	Бутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2i	Изобутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2j	Циклопропилметил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2k	2-Метоксиэтил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	

Соединение 2l	Изопентил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2m	Бензил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2n	Циклогексил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2o	Фенил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2p	2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2q	Метил(R)-2-амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2r	Метил(R)-2-амино-3-(7-метокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	

Соединение 2s	Метил(R)-2-амино-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2t	Метил(R)-2-амино-3-(7-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2u	Метил(R)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2v	Метил(R)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2w	Метил(R)-2-амино-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2x	Метил(R)-2-амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	
Соединение 2y	Метил(R)-2-амино-3-(6,7-диметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат	



## 6. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

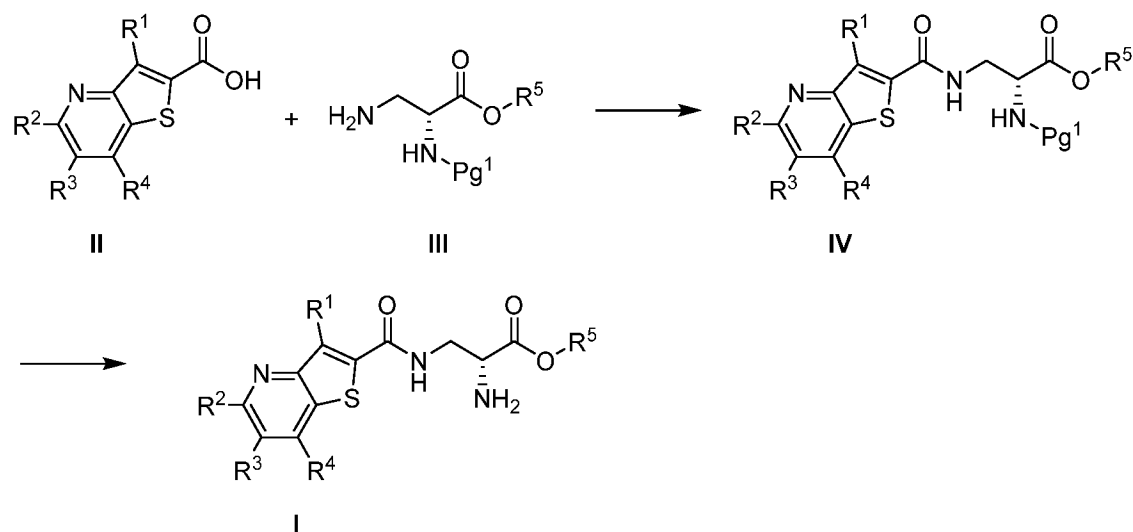
### а. Получение соединений по настоящему изобретению

Соединения по настоящему изобретению общей формулы I, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются такими, как определено выше, могут быть получены посредством способов, описанных в следующих схемах реакций 1-18 и в примерах. В описываемых способах можно использовать варианты или модификации, которые сами по себе известны химикам, специализирующимся в данной области, или могут быть очевидными для рядового специалиста в данной области. Кроме того, для специалиста в данной области техники будут совершенно очевидны другие способы получения соединений по настоящему изобретению с учетом следующих схем реакций и примеров.

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

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

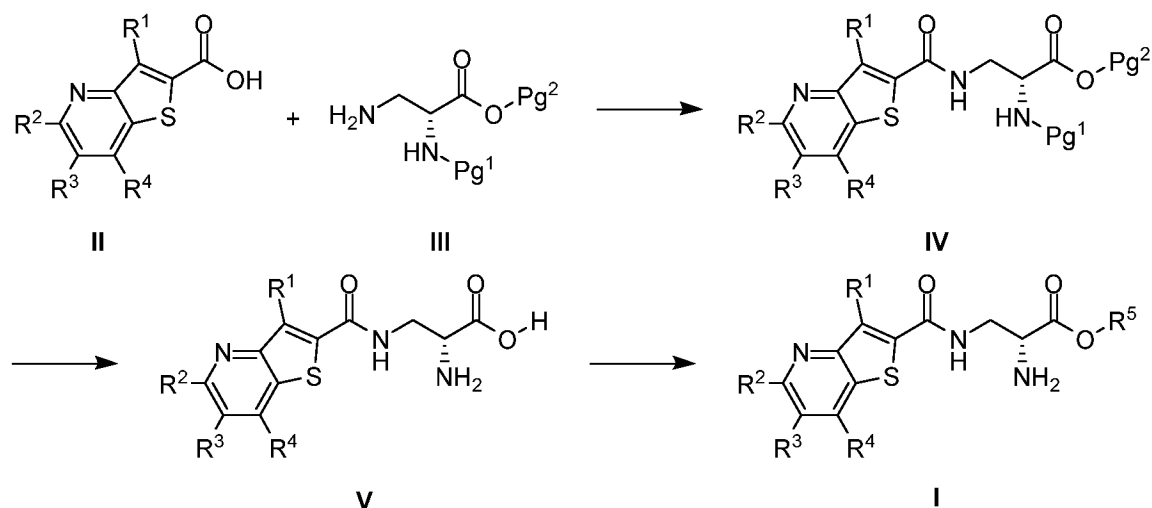
#### Схема 1



Соединения общей формулы **I** (схема 1) могут быть получены из соединений общей формулы **IV** посредством стандартных процедур удаления защитной группы. В качестве примера, соединения общей формулы **I** (схема 1) могут быть получены из соединений общей формулы **IV**, где Pg<sup>1</sup> представляет собой *N*-карбобензилоксигруппу (Cbz), и R<sup>5</sup> определен, как представлено в общей формуле **I**.

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

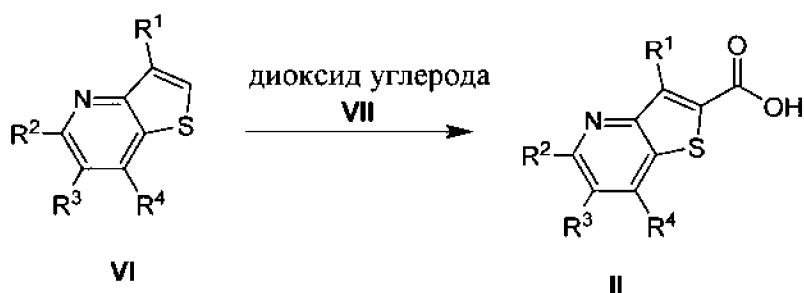
## Схема 2



Соединения общей формулы I (схема 2) могут быть получены из соединений общей формулы V посредством стандартных процедур эстерификации. В качестве примера, соединения общей формулы I (схема 2) могут быть получены из соединений общей формулы V посредством обработки реагентом, таким как тионилхлорид в метаноле ( $R^5 = \text{Me}$ ). Соединения общей формулы V могут быть получены из соединений общей формулы IV посредством стандартных процедур удаления защитной группы. В качестве примера, соединения общей формулы V (схема 2) могут быть получены из соединений общей формулы IV, где  $\text{Pg}^1$  представляет собой Cbz, и  $\text{Pg}^2$  представляет собой бензил, с применением условий, таких как HBr в уксусной кислоте.

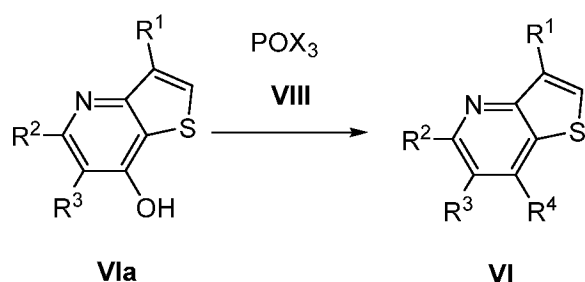
Соединения общей формулы IV могут быть получены посредством осуществления реакции соединений общей формулы III с карбоновыми кислотами (или их солью), общей формулы II посредством стандартного способа для образования пептидной связи, например с применением тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония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

### Схема 3



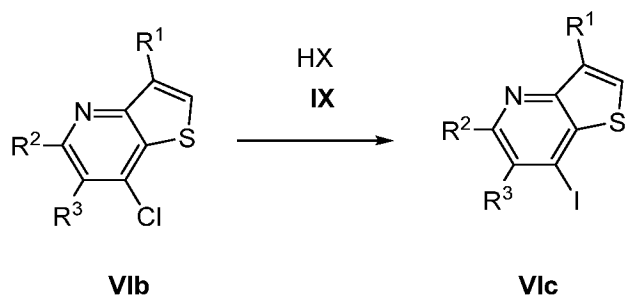
Тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота (или ее соль) общей формулы **II** (схема 3) может быть получена из тиено[3,2-*b*]пиридина общей формулы **VI** посредством депротонирования при низкой температуре с применением основания, такого как диизопропиламид лития (LDA), в растворителе, таком как тетрагидрофуран (THF), с последующим добавлением диоксида углерода **VII** и выдерживанием реакционной смеси до достижения комнатной температуры.

#### Схема 4



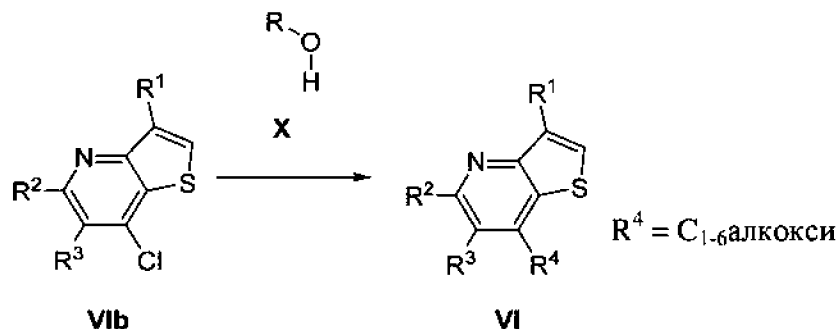
Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **VI**, где  $R^4$  представляет собой Cl, является коммерчески доступным. Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **VI**, где  $R^4$  представляет собой Br (схема 4), может быть получен посредством обработки соединения **VIa** реагентом, таким как оксидобромид фосфора(V) **VIII**, при повышенной температуре.

#### Схема 5



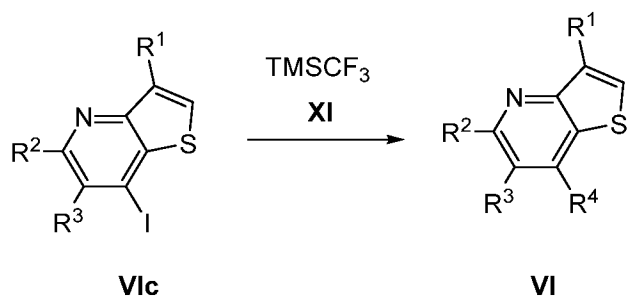
Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **VIc** (схема 5) может быть получен посредством обработки соединения **VIb** в условиях реакции, таких как HI в воде при повышенной температуре.

Схема 6



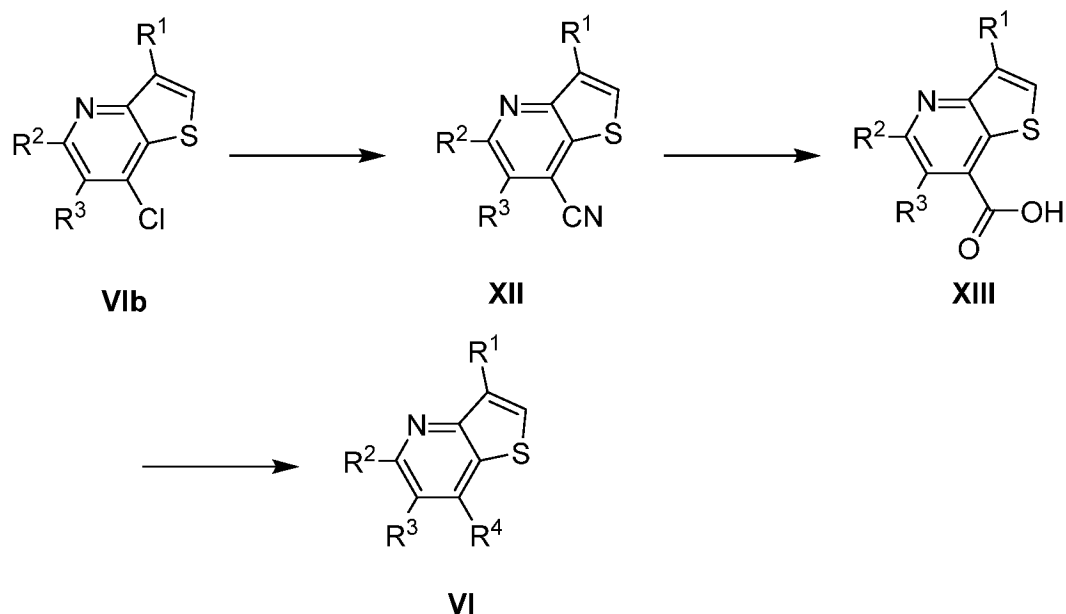
Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **VI** (схема 6), где  $\text{R}^4$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкокси, может быть получен посредством обработки соединения **VIb** в условиях реакции, таких как присутствие спирта ROH X, депротонированного с помощью основания, такого как натрий, при повышенной температуре.

Схема 7



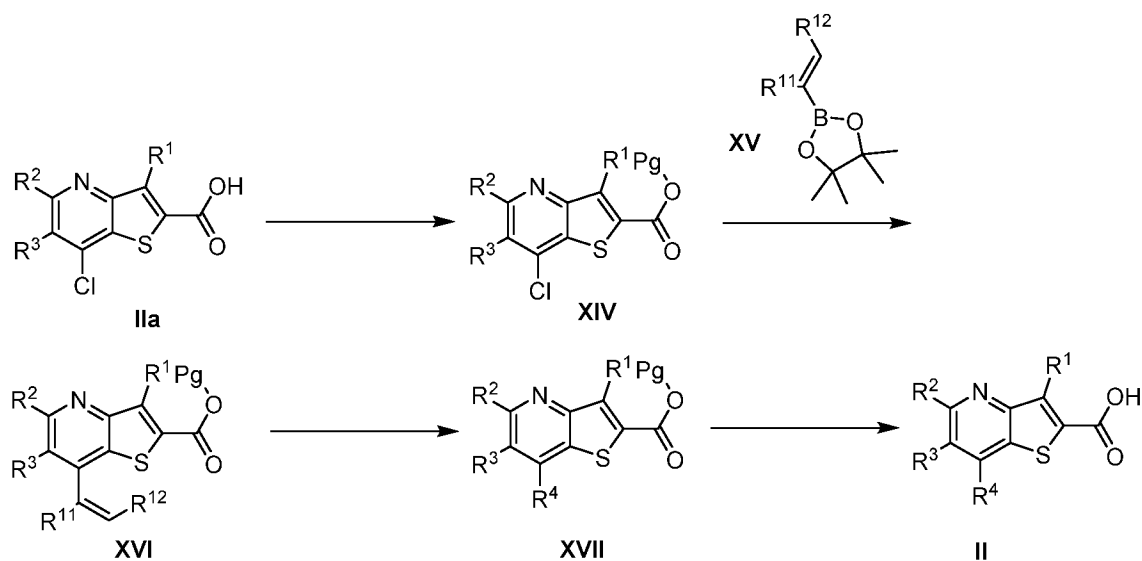
Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **VI** (схема 7), где  $\text{R}^4$  может представлять собой трифторметил, как описано в общей формуле I, может быть получен посредством обработки соединения **VIc** в условиях реакции, таких как присутствие металлического катализатора, такого как йодид меди, реагента, такого как фторид калия, и перфторированного предшественника, такого как триметил(трифторметил)силан ( $\text{TMSCF}_3$ ) **XI**.

Схема 8



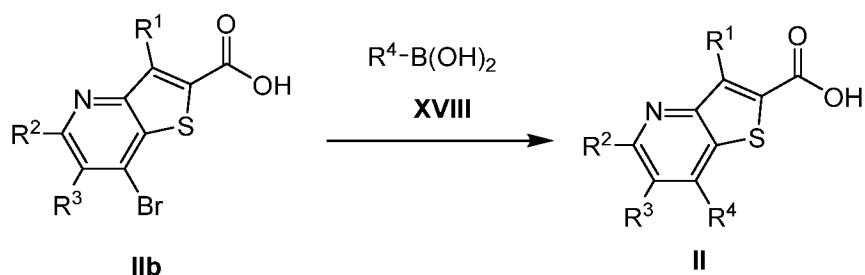
Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **VI** (схема 8), где  $R^4$  может представлять собой - $\text{CH}_2\text{OH}$ , как описано в общей формуле I, может быть получен из соединения **XIII** посредством обработки восстановителем, таким как боргидрид натрия. Соединение **XIII** может быть получено из соединения **XII** в условиях реакции, таких как хлористоводородная кислота в метаноле. Соединение **XII** может быть получено из соединения **VIb** с применением реагента, такого как цианид цинка, в присутствии металлических катализаторов, таких как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс дихлорметана и бис(дибензилиденацетон)палладия и цинк.

Схема 9



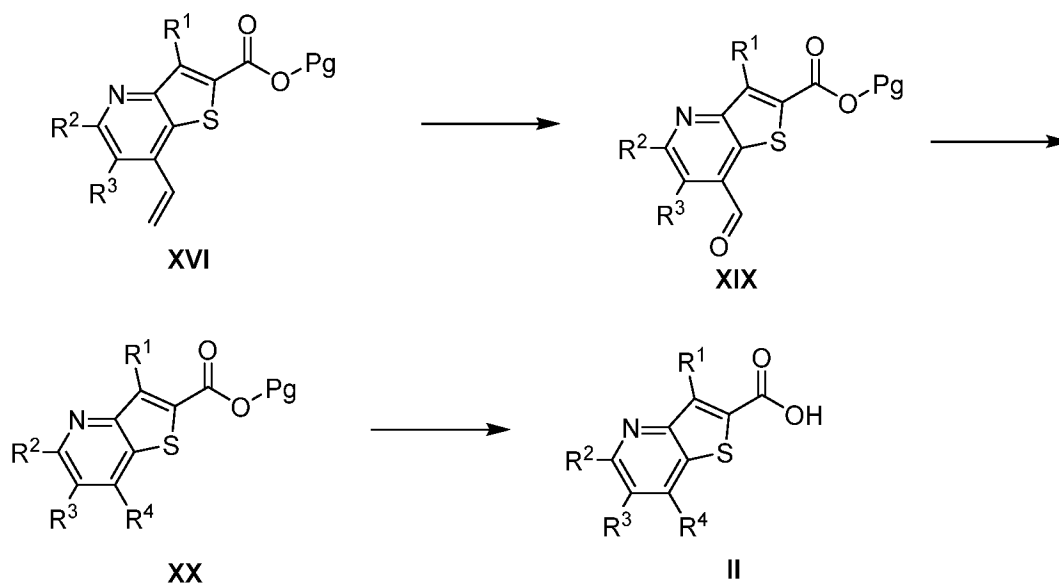
Тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота общей формулы **II** (или ее соль), (схема 9), где  $R^4$  может быть таким, как описано в общей формуле **I**, может быть получена из соответствующего сложного эфира, где Pg может представлять собой метил, как в соединениях общей формулы **XVII**, посредством гидролиза в водных условиях при разнообразных условиях, известных химикам, специализирующимся в данной области техники. Соединения общей формулы **XVII** могут быть получены из соединений общей формулы **XVI** в условиях реакции, таких как гидрогенизация в присутствии катализатора, такого как палладий на угле. Соединения общей формулы **XVI** могут быть получены посредством осуществления реакции соединений общей формулы **XIV** с реагентами общей формулы **XV** в условиях реакции, таких как присутствие катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс дихлорметана и основания, такого как карбонат калия. Соединения общей формулы **XIV**, где Pg представляет собой метил, могут быть получены из соединений общей формулы **IIa** посредством обработки реагентом, таким как тионилхлорид в метаноле в качестве растворителя.

## Схема 10



Соединения общей формулы **II** (или их соль), где  $R^4$  является таким, как описано в формуле **I** (схема 10), могут быть получены посредством осуществления реакции соединений общей формулы **IIb** с реагентами общей формулы **XVIII** в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс дихлорметана или [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) и основания, такого как карбонат натрия.

## Схема 11

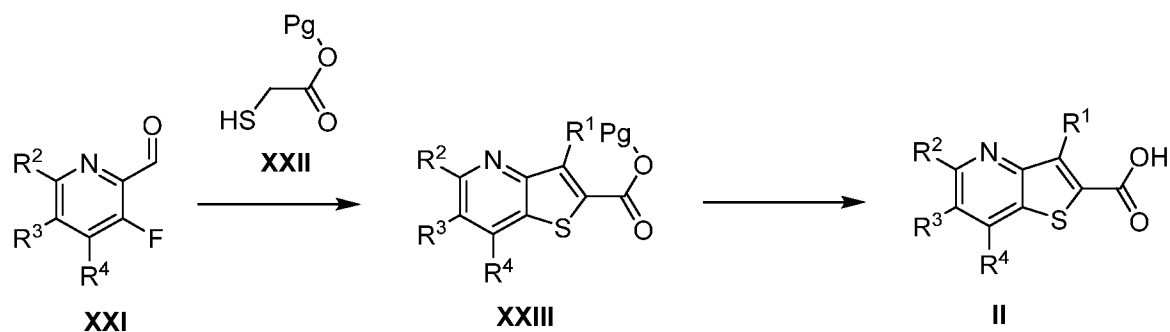


Тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота (или ее соль) общей формулы **II** (схема 11), где  $R^4$  может представлять собой дифторметил, как описано в общей формуле **I**, может быть получена из соответствующего сложного эфира, где Pg может представлять собой метил, как в соединениях общей формулы **XX**, посредством гидролиза в водных условиях при разнообразных условиях, известных химикам, специализирующимся в данной области техники. Соединения общей формулы **XX**, где  $R^4$  может представлять собой дифторметил, могут быть получены посредством обработки соединения общей



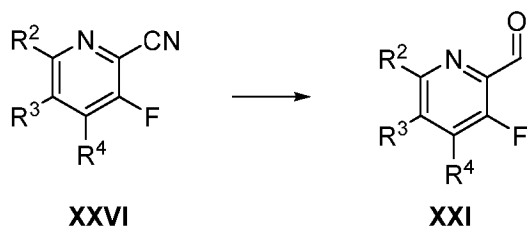
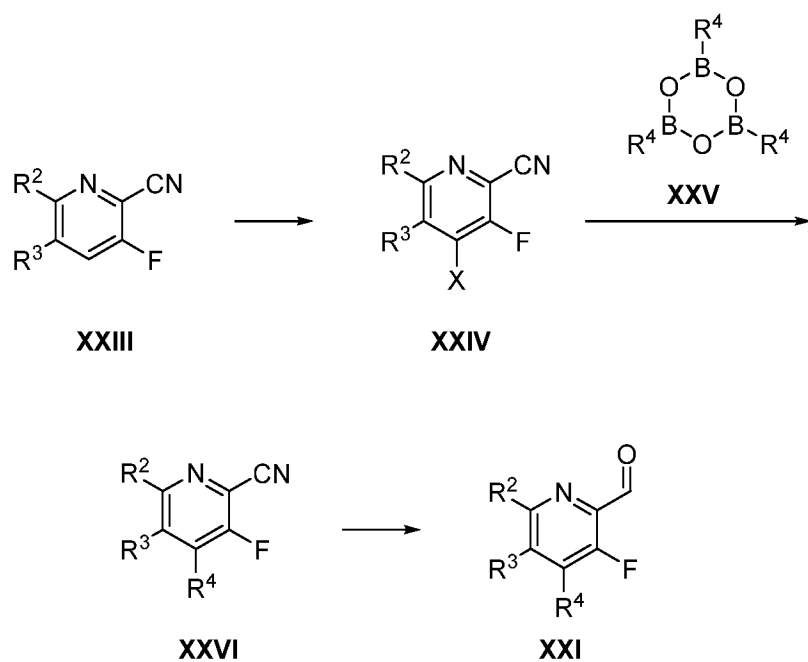
формулы **XIX** реагентами, такими как трифторид (диэтиламино)серы. Соединения общей формулы **XIX** могут быть получены из соединений общей формулы **XVI** в присутствии озона с последующей обработкой реагентом, таким как трифенилфосфин.

Схема 12



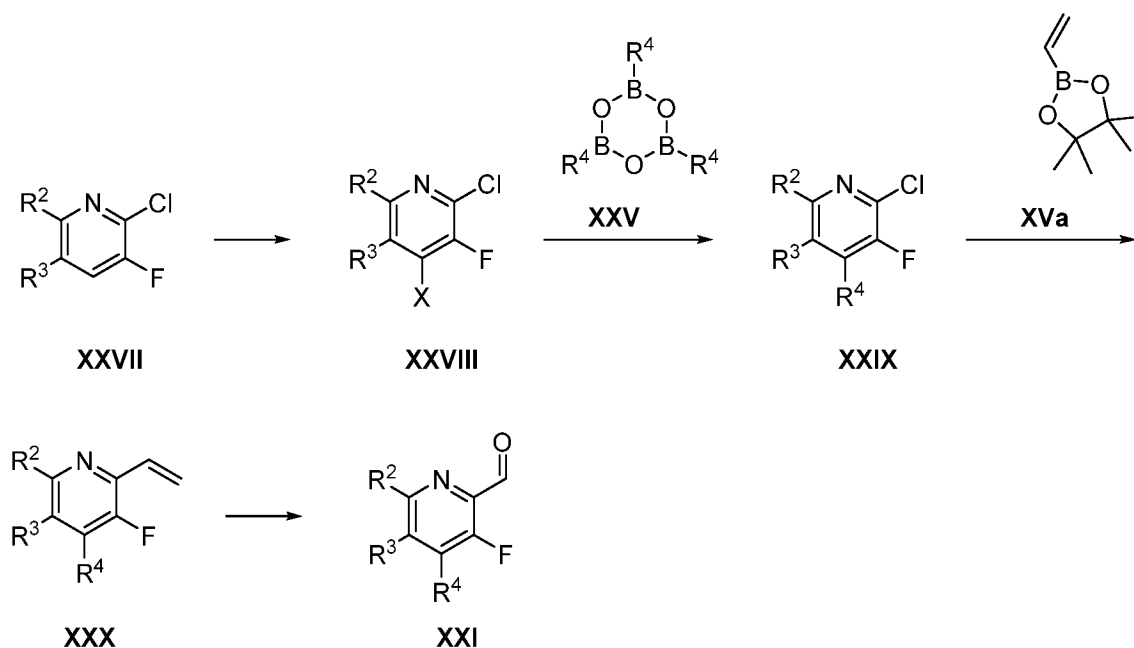
Тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота общей формулы **II**, где R<sup>1</sup> представляет собой водород (или ее соль) (схема 12), может быть получена из соответствующего сложного эфира, где Pg может представлять собой метил, как в соединениях общей формулы **XXIII**, посредством гидролиза в водных условиях, известных химикам, специализирующимся в данной области техники. Соединения общей формулы **XXIII** могут быть получены посредством осуществления реакции альдегидов общей формулы **XXI** с реагентом общей формулы **XXII** в присутствии основания, такого как триэтиламин.

Схема 13



Альдегиды общей формулы **XXI** (схема 13) могут быть получены из соединений общей формулы **XXVI** с применением восстанавливающего реагента, такого как гидрид диизобутилалюминия. Соединения общей формулы **XXVI** могут быть получены из соединений общей формулы **XXIV**, где X представляет собой галоген, такой как йод, посредством осуществления реакции с реагентом, таким как **XXV**, в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс дихлорметана и основания, такого как фосфат калия. Соединения общей формулы **XXIV** могут быть получены из соединений общей формулы **XXIII** посредством депротонирования с применением основания, такого как диизопропиламид лития, с последующим добавлением электрофильных разновидностей галогенов, таких как молекулярный йод.

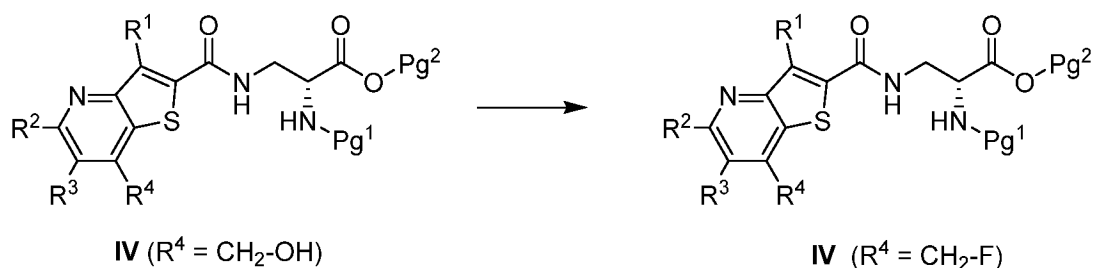
#### Схема 14



Альдегиды общей формулы **XXI** (схема 14) могут быть получены из соединений общей формулы **XXX** в условиях реакции, таких как присутствие озона, с последующей обработкой реагентом, таким как трифенилфосфин. Соединения общей формулы **XXX** могут быть получены посредством осуществления реакции соединений общей формулы **XXIX** с реагентами общей формулы **XVa** в условиях реакции, таких как присутствие катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс дихлорметана и

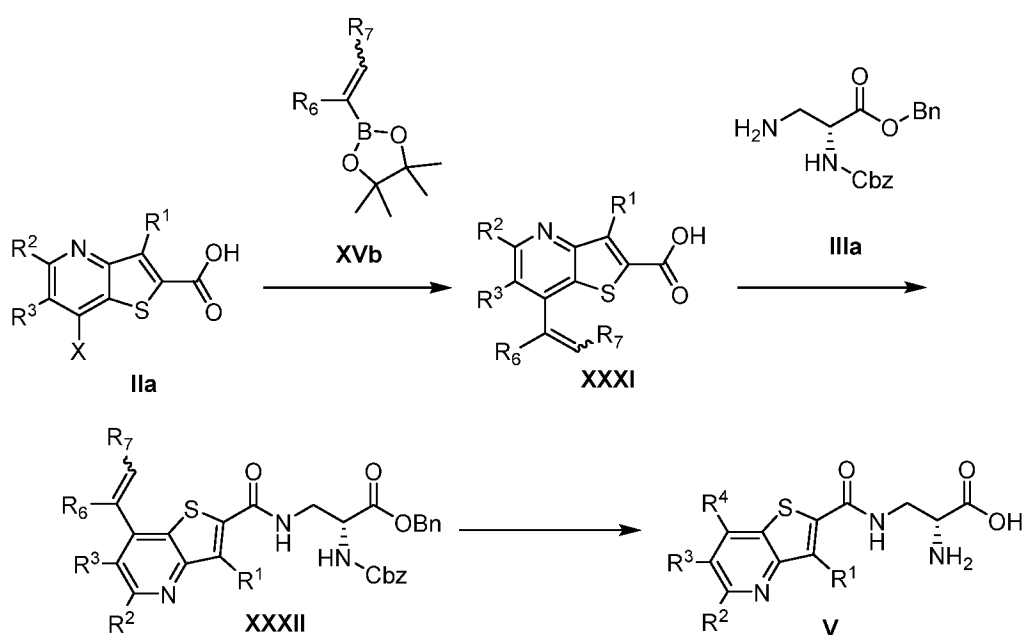
основания, такого как карбонат калия. Соединения общей формулы **XXIX** могут быть получены из соединений общей формулы **XXVIII**, где X представляет собой галоген, такой как йод, посредством осуществления реакции с реагентом, таким как **XXV**, в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс дихлорметана и основания, такого как карбонат калия. Соединения общей формулы **XXVIII** могут быть получены из соединений общей формулы **XXVII** посредством депротонирования с применением основания, такого как диизопропиламид лития, с последующим добавлением электрофильных разновидностей галогенов, таких как молекулярный йод.

### Схема 15



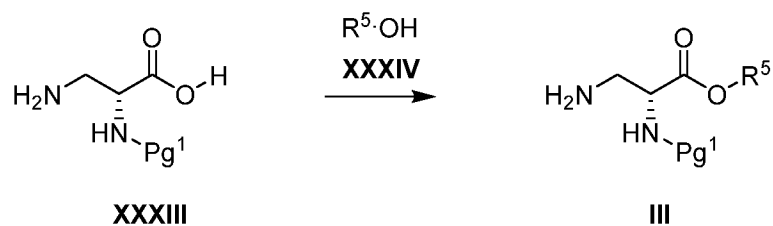
Соединения общей формулы **IV** (схема 15), где R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>F, могут быть получены из соединений общей формулы **IV**, где R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>OH, с применением реагентов, таких как трифторид (диэтиламино)серы.

### Схема 16



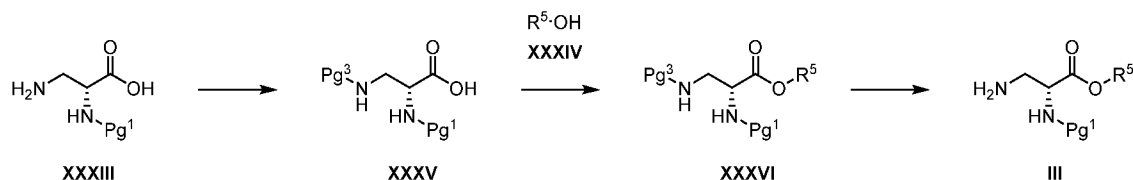
Соединения общей формулы **V** (схема 16) могут быть получены из соединений общей формулы **XXXII** в условиях реакции, таких как гидрогенизация в присутствии катализатора, такого как палладий на угле. Соединения общей формулы **XXXII** могут быть получены посредством осуществления реакции защищенных аминов, таких как **IIIa**, с карбоновыми кислотами общей формулы **XXXI** посредством стандартных способов для образования пептидной связи, таких как применение тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид. Соединения общей формулы **XXXI** могут быть получены посредством осуществления реакции соединений общей формулы **IIa**, где X представляет собой Cl или Br, с реагентом формулы **XVb** в условиях реакции, таких как присутствие катализатора, такого как [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и основания, такого как карбонат калия.

#### Схема 17



Соединения общей формулы **III**, где  $\text{R}^5$  является таким, как определено в данном документе (схема 17), могут быть получены посредством осуществления реакции карбоновых кислот формулы **XXXIII** со спиртами формулы **XXXIV** с применением стандартных процедур эстерификации.

#### Схема 18



Соединения общей формулы **III**, где  $\text{R}^5$  является таким, как определено в данном документе (схема 18), могут быть получены посредством удаления защитной группы с соединений общей формулы **XXXVI**, где  $\text{Pg}^3$  может представлять собой трет-

бутилоксикарбонильную защитную группу (Boc), и  $Rg^1$  может представлять собой бензилоксикарбамат (Cbz). Соединения общей формулы **XXXVI**, где  $R^5$  является таким, как определено в общей формуле I, могут быть получены посредством осуществления реакции карбоновых кислот формулы **XXXV** со спиртами формулы **XXXIV** с применением стандартных процедур эстерификации. Соединения общей формулы **XXXV**, где  $Rg^3$  может представлять собой трет-бутилоксикарбонильную защитную группу (Boc), могут быть получены посредством защиты соединений общей формулы **XXXIII** с применением стандартных процедур.

## **b. Общие способы**

### Способы LC-MS

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

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

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

### Препаративная HPLC

Препаративная HPLC (способ A). Устройство: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, SHIMADZU LC-8A LCMS2010; колонка: YMC-Actus Triart C18 150\*30 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% об./об. HCl); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 5% до 35% за

10 мин., затем удерживание при 100% в течение 3 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 35°C и длина волны: 220 нм, 254 нм.

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

Препаративная HPLC (способ C). Устройство: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Xtimate C18 150\*25 мм\*5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% об./об. гидроксид аммония); подвижная фаза В: MeCN; градиент: от 42% до 72% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 2,5 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 25°C и длина волны: 220 нм, 254 нм.

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

Препаративная HPLC (способ E). Устройство: Gilson GX-215, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Venusil ASB Phenyl 250\*5,0, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 15% до 45% за 10 мин, затем удерживание при 100% В в течение 1 мин; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 40°C-, длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ F). Устройство: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Venusil ASB Phenyl 250\*50мм\*10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 18% до 48% за 10 мин, затем удерживание при 100% в течение 1 мин; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 40°C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ G). Устройство: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Xtimate C18 150\*25 мм\*5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% об./об. гидроксид аммония); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 64% до 94% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 2,5 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 25°C и длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ H). устройство для HPLC: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Xtimate C18 150\*25мм\*5мкм; подвижная фаза: А: вода (0,05% объем/объем гидроксида аммония); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 34% до 64% за 10 мин, затем удерживание при 100% в течение 2,5 мин; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 25°C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ I). Устройство: Gilson GX-215, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Waters Xbridge 150\*25мм\*5мкм; подвижная фаза: А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 21% до 51% за 10 мин, затем удерживание при 100% в течение 2,5 мин; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 30°C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ J). Устройство: жидкостный манипулятор Gilson GX-215, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: DYA-5 C18 150\*25 мм\*5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% об./об. HCl); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 6% до 36% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 3 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 35°C и длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ K). Устройство: Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Phenomenex Gemini C18 250\*50\*10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 10 % до 40 % за 11,2 мин., удерживание при 100% в течение 2,5 мин.; скорость потока (мл/мин.): 22; температура колонки: 40°C и длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ L). Устройство: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Waters Xbridge 150\*25, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 25% до 55% за 10 мин, затем удерживание при 100% в течение 1,5 мин; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 30°C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ M). устройство для HPLC: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Venusil ASB Phenyl 250\*5,0, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 0% до 20% за 10 мин, затем удерживание при 100% в течение 3 мин; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 40°C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

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

Препаративная HPLC (способ O): Устройство: Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Waters Xbridge 150\*25\*5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 40% до 66% за 8,4 мин., затем удерживание при 100% в течение 2 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 30°C и длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ P): Устройство: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Agela ASB 150\*25 мм\*5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 0% до 30% за 8 мин, затем удерживание при 100% в течение 0 мин; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 40°C; длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная HPLC (способ Q): Устройство: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Agela ASB 150\*25 мм\*5 мкм;



подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 0% до 25% за 8 мин., затем удерживание при 100% в течение 0 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 40°C и длина волны: 220 нм, 254 нм.

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

Препаративная HPLC (способ S): Устройство: жидкостный манипулятор Gilson GX-281, насос Gilson 322, УФ-детектор Gilson 156; колонка: Agela Durashell C18 150 мм × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,225% объем/объем FA); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 40% до 70% за 10 мин., удерживание при 100% В в течение 0 мин.; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 40°C и длина волны: 220 нм, 254 нм.

Препаративная SFC (способ SFC1): Устройство: Berger, MULTIGR AM-II; колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250 мм\*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: CO<sub>2</sub>/IPA (0,1% NH<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O) = 35/35; скорость потока: 60 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление на распылителе: 100 бар; температура распылителя: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм.

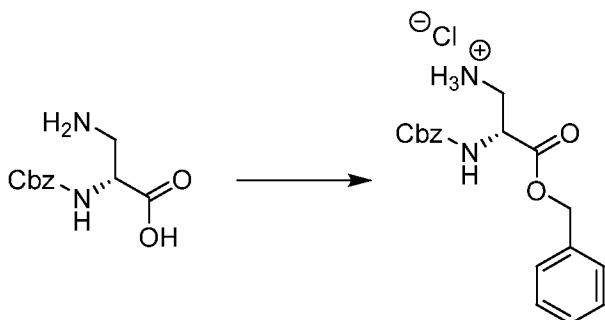
<sup>1</sup>H ЯМР спектры регистрировали при 300 МГц, 400 МГц, 500 МГц или 600 МГц с помощью приборов Bruker Avance. В качестве внутреннего стандарта использовали TMS. Значения химического сдвига выражали в ppm. Для множества сигналов ЯМР использовали следующие сокращения: s = синглет, d = дублет, t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

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

### с. Получение промежуточных соединений

#### Промежуточное соединение 1

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

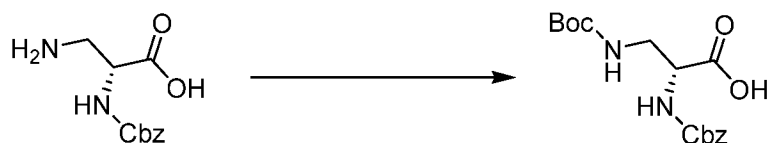


К фенолметанолу (56,0 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (2,1 г, 17,6 ммоль) при 28°C. После завершения добавления добавляли (*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановую кислоту (3,8 г, 15,9 ммоль) несколькими порциями и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 28°C. LCMS демонстрировала завершение реакции. Удаляли избыток бензилового спирта

при 80°C/0,02 бар и остаток перемешивали в циклогексане (35 мл) в течение 16 ч. Посредством фильтрации и растирания осадка на фильтре с метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл) получали указанное в заголовке соединение (3,0 г, выход: 51,6%). LCMS (масса/заряд) 329,2 [M+H<sup>+</sup>],  $t_R$  = (мин, Способ АА) = 0,52.

#### Промежуточное соединение 2

(*R*)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота



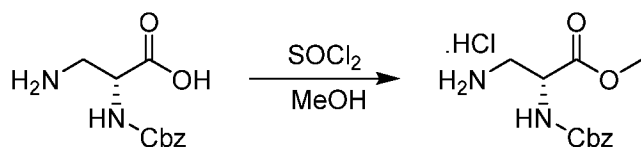
К раствору (*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (4,5 г, 18,9 ммоль) в 10% водном растворе карбоната натрия (50 мл) добавляли диоксан (30

мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (6,18 г, 28,32 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (50 мл × 3). Водный слой подкисляли с помощью 2 н. HCl до pH до 5~6 и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в диизопропиловом эфире (40 мл) и собирали с получением соединения (*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (5,5 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,43 - 7,28 (m, 5H), 5,20 - 5,09 (m, 2H), 4,52 - 4,28 (m, 1H), 3,69 - 3,40 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

#### Промежуточное соединение 3

Метил-(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат

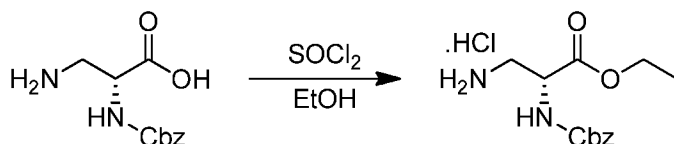


К раствору (*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (200 г, 839 ммоль) в метаноле (1 л) по каплям добавляли тионилхлорид (656 г, 5,5 моль) при 0 °C. Обеспечивали нагревание смеси до 25°C и смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток промывали с помощью МТВЕ (500 мл X 2) с получением метил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (240 г) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,31-7,39 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,50-4,54 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,24-3,27 (m, 1H)

#### Промежуточное соединение 4

Этил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат

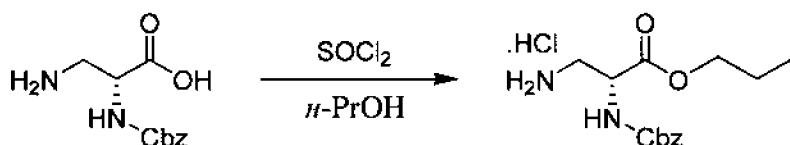


К раствору (*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (5 г, 21 ммоль) в этаноле (60 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (4,99 г, 42 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением этил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (6,0 г) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,38 (br s, 3H), 7,94 (d, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,11 - 2,99 (m, 1H), 1,18 (t, 3H).

#### Промежуточное соединение 5

(*R*)-Пропил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат

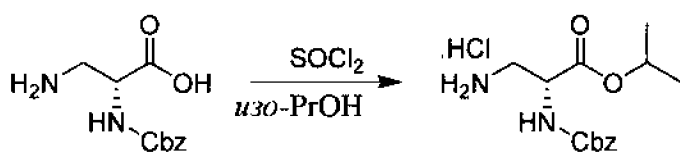


К раствору (*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (2,0 г, 8,4 ммоль) в *n*-PrOH (30 мл) добавляли тионилхлорид (2,0 г, 16,78 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток обрабатывали метил-трет-бутиловым эфиром (5 мл) и гексаном (15 мл). Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали гексаном (15 мл × 2) и высушивали с получением (*R*)-пропил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (2,2 г) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,12 (br s, 3H), 7,88 (br d, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 5H), 5,11 - 5,03 (m, 2H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,13 - 3,01 (m, 1H), 1,61 - 1,54 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

#### Промежуточное соединение 6

Гидрохлорид изопропил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата

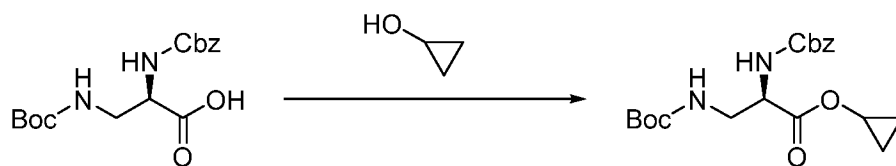


К раствору (*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (5 г, 21 ммоль) в изо-PrOH (60 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (5,0 г, 42 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Затем дополнительно добавляли тионилхлорид (3 мл), затем реакцию смесь перемешивали при 30°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали с получением 10 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт обрабатывали циклогексаном (30 мл) и перемешивали в течение 3 ч. Твердое вещество собирали и высушивали с получением изопропил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (6,3 г) в виде соли HCl.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,38 (br, 3H), 7,92 (d,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 3,22 - 3,12 (m, 1H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 1,17 (dd,  $J = 9,2, 6,4$  Гц, 6H).

### Промежуточное соединение 7

Циклопропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат

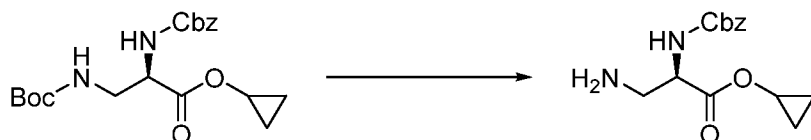


К смеси (*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (1,1 г, 3.25 ммоль) и циклопропанола (208 мг, 3.58 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,26 г, 9,75 ммоль) и HATU (1,85 г, 4,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл  $\times$  3) и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле с получением циклопропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (1,1 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 - 7,30 (m, 5H), 5,75 (br s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,40 - 4,34 (m, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,78 - 0,70 (m, 4H).

### Промежуточное соединение 8

Циклопропил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат

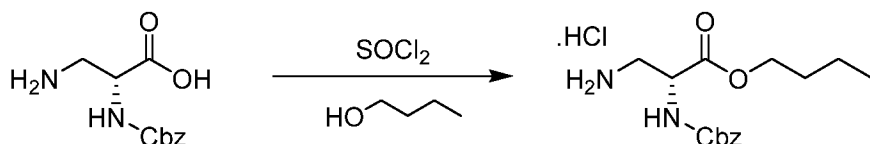


Смесь (*R*)-циклопропил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (1,0 г, 2.64 ммоль) в  $\text{HCl}$ /этилацетате (15 мл) перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Смесь концентрировали при температуре ниже  $40^\circ\text{C}$  с получением (*R*)-циклопропил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (810 мг) в виде соли  $\text{HCl}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,00 (br s, 3H), 7,86 (br d,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,25 - 3,00 (m, 2H), 0,74 - 0,57 (m, 4H).

### Промежуточное соединение 9

Бутил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат

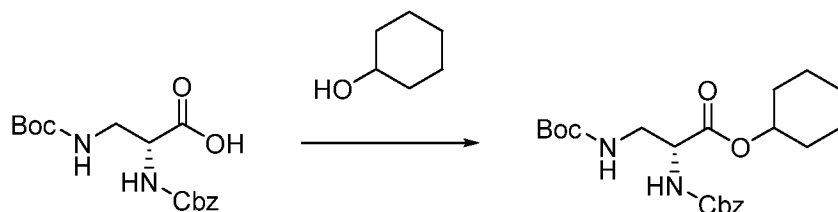


К смеси (*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (8 г, 33,6 ммоль) и бутан-1-ола (30 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (12 г, 101 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Полученную смесь перемешивали при  $30^\circ\text{C}$  в течение 15,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством промывания петролейным эфиром (50 мл) при  $25^\circ\text{C}$  с получением гидрохлорида бутил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (11 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,37 (s, 3H), 7,92 (d, 1H), 7,30-7,38 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,36-4,43 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 2H), 0,82-0,87 (t, 3H).

Промежуточное соединение 10

Циклогексил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат

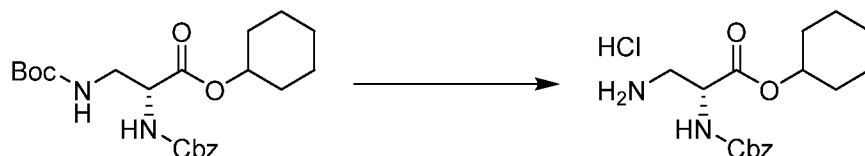


Смесь (*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (1 г, 2,96 ммоль), HATU (1,69 г, 4,43 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,15 г, 8,9 ммоль) в DMF (25 мл) перемешивали при 20°C в течение 30 мин, добавляли циклогексанол (326 мг, 3,25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash (силикагель, от 0 до 30%, этилацетат в петролейном эфире) с получением циклогексил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (520 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 - 7,28 (m, 5H), 5,89-5,65 (m, 1H), 4,92 - 4,70 (m, 2H), 4,49-4,33 (m, 1H), 3,68 - 3,47 (m, 2H), 1,91 - 1,73 (m, 4H), 1,61 - 1,34 (m, 15H).

Промежуточное соединение 11

Гидрохлорид циклогексил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата



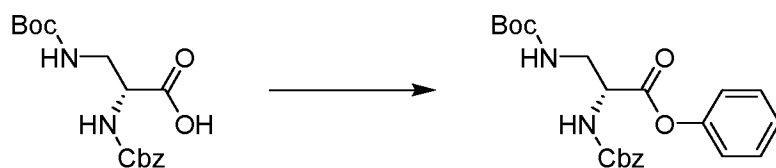
Раствор (*R*)-циклогексил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (520 мг, 1,24 ммоль) в HCl/этилацетате (4 мл, 4 M) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением

циклогексил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (440 мг) в виде соли HCl.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,44 - 8,06 (m, 3H), 7,34 - 7,13 (m, 5H), 6,58 (br d,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,78 - 4,33 (m, 2H), 3,59 - 3,23 (m, 2H), 1,89 - 1,19 (m, 10H).

### Промежуточное соединение 12

Фенил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат



К раствору (*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (1 г, 2,9 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли HATU (1,69 г, 4,4 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (1,15 г, 8,9 ммоль) и фенол (306 мг, 3,25 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл  $\times$  3) и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 25%) с получением соединения фенил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (890 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 - 7,32 (m, 7H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 5,91 (br s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,91 (br s, 1H), 4,72 - 4,62 (m, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 1H), 3,74 - 3,63 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

### Промежуточное соединение 13

Фенил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат



Смесь (*R*)-фенил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (890 мг, 2,15 ммоль) в HCl/этилацетате (4 М, 15

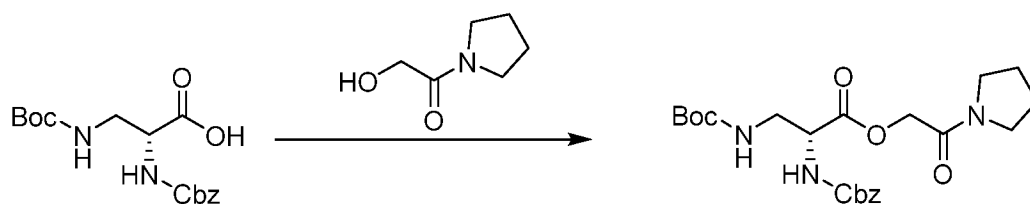


мл) перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при температуре ниже 40°C с получением соединения фенол(R)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (870 мг) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,35 (br s, 3H), 8,19 (br d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 8H), 7,11 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 5,22 - 5,03 (m, 2H), 4,74 - 4,62 (m, 1H), 3,30 - 3,14 (m, 1H).

#### Промежуточное соединение 14

2-Оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноат

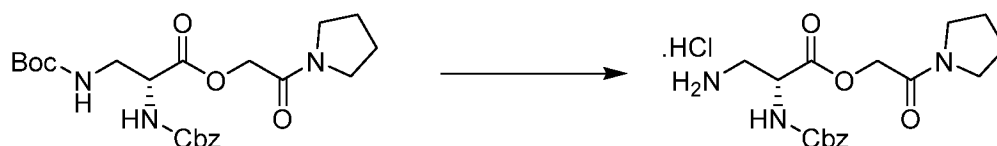


К раствору (R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (1 г, 2,96 ммоль), HATU (1,69 г, 4,43 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,15 г, 8,87 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли 2-гидрокси-1-(пирролидин-1-ил)этанон (382 мг, 2,96 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3) и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 54%) с получением 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (700 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 - 7,29 (m, 5H), 6,20 (br, 1H), 6,11 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,18 - 5,07 (m, 2H), 5,01 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 3,90 - 3,70 (m, 1H), 3,65 - 3,31 (m, 5H), 2,05 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,85 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

#### Промежуточное соединение 15

2-Оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(R)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат

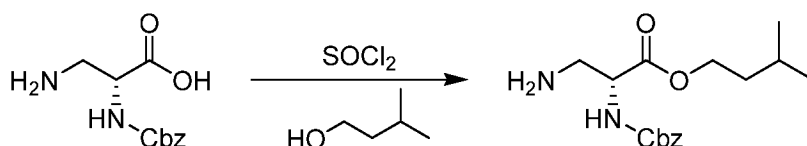


К раствору (*R*)-2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (700 мг, 1,56 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли HCl/этилацетат (4 М, 10 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (600 мг) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,39 (br s, 3H), 8,03 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,98 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 4,76 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 4,60 - 4,51 (m, 1H), 3,39 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,30 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 1,92 - 1,86 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H).

#### Промежуточное соединение 16

Изопентил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат

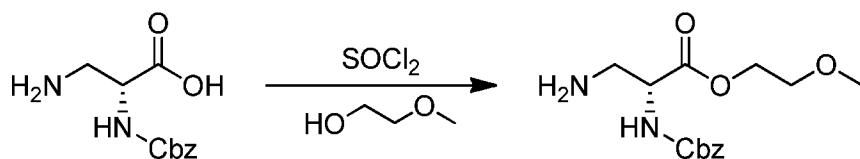


К раствору (*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (5 г, 21 ммоль) в 3-метилбутан-1-оле (50 мл) добавляли тионилхлорид (5 г, 42 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. 3-Метилбутан-1-ол удаляли при 80°C/0,02 бар, остаток растворяли в воде (30 мл) и промывали этилацетатом (20 мл × 3). Водные слои концентрировали с получением гидрохлорида изопентил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (6 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,50 (br, 3H), 7,97 (d, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 5H), 5,10 - 4,99 (m, 2H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 1H), 1,58 - 1,67 (m, 1H), 1,45 (q, 2H), 0,87 - 0,83 (m, 6H).

#### Промежуточное соединение 17

2-Метоксиэтил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат

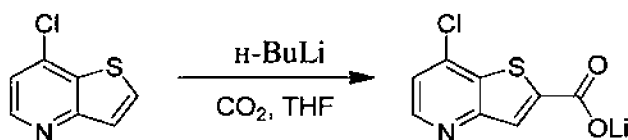


К раствору (*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановой кислоты (5 г, 21 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (50 мл) добавляли тионилхлорид (5 г, 42 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением 2-метоксиэтил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (7 г) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,35 (br, 3H), 7,95 (d, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 5H), 5,11 - 5,00 (m, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,05 (m, 1H).

#### Промежуточное соединение 18

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



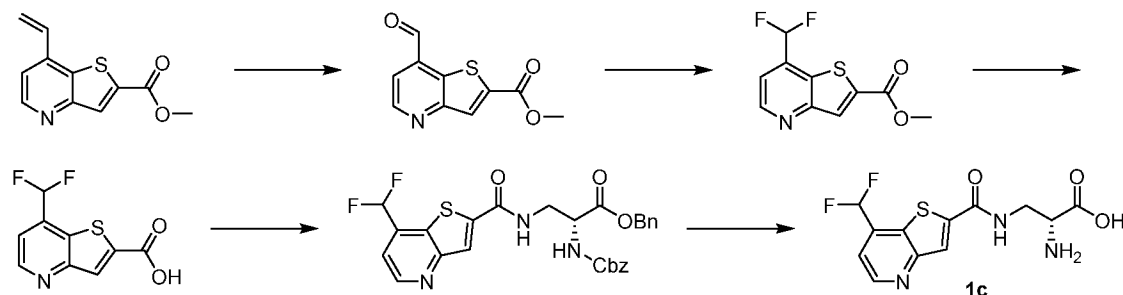
К раствору 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридина (10,0 г, 58,9 ммоль) в THF (150 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (*n*-BuLi) (2,5 М в гексане, 23,6 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Затем газообразный диоксид углерода (15 фунтов/кв. дюйм) барботировали через реакционный раствор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

#### **d. Получение иллюстративных соединений по настоящему изобретению**

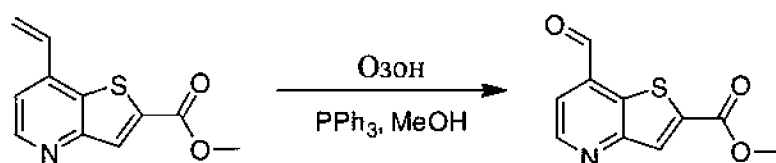
##### **Соединение 1a**

##### **(*R*)-2-амино-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота**

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



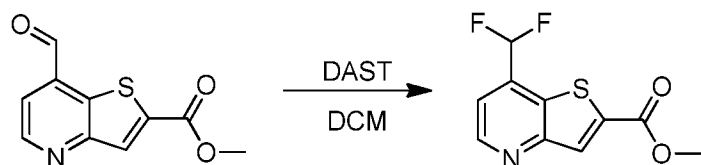
**Стадия 1:** Метил-7-формилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



Озон барботировали через раствор метил-7-винилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (700 мг, 3,19 ммоль) в MeOH (30 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин, затем смесь нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$ . Добавляли  $\text{PPh}_3$  (1,26 г, 4,79 ммоль) и смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством CombiFlash (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 30%) с получением метил-7-формилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (550 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35 (s, 1H), 9,10 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 4,02 (s, 3H).

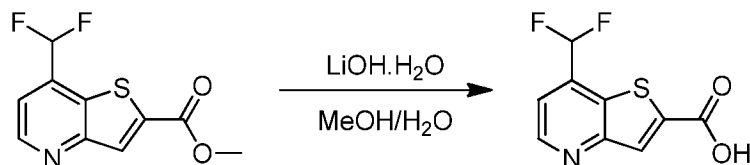
**Стадия 2:** Метил-7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



К раствору метил-7-формилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (550 мг, 2,49 ммоль) в дихлорметане (DCM) (15 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST) (602 мг, 3,74 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь гасили водой (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством CombiFlash (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 30%) с получением метил-7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (350 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,89 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,17 - 6,73 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).

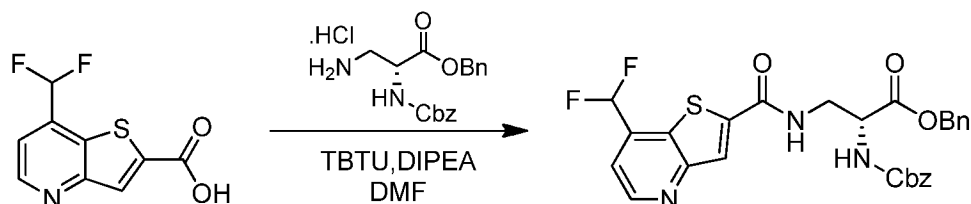
**Стадия 3:** 7-(Дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота



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

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,94 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,63 - 7,32 (m, 1H).

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

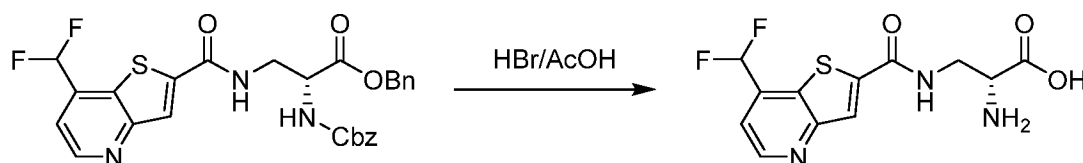


К раствору 7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (320 мг, 1,40 ммоль) и бензил(R)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (511 мг, 1,40 ммоль, соль HCl) в DMF (8 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния (674 мг, 2,10 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин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

((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (600 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 10H), 7,06 - 6,76 (m, 1H), 6,05 (br d, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,68 - 4,59 (m, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H).

**Стадия 5:** получение (R)-2-амино-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты



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

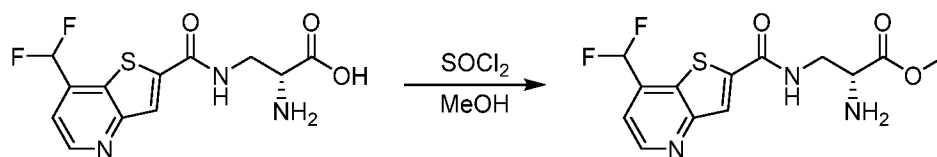
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,58 (br t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,91 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,66-8,58 (m, 3H), 8,55 (s, 1H), 7,69 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,63 - 7,31 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,94 - 3,76 (m, 2H)

LCMS (MН+): масса/заряд = 316,2,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,29.

$[\alpha]^{20D} = -6,5$ , ( $c = 2$  мг/мл, DMSO).

## Соединение 2а

Метил(R)-2-амино-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору (R)-2-амино-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (380 мг, 0,74 ммоль, соль HBr) в MeOH (5 мл)

добавляли тионилхлорид (263 мг, 2,21 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (5 мл) и pH довели до 8 насыщенным водным раствором карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 4). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством Combi Flash (DCM: MeOH с MeOH от 0 до 15%) с получением метил(*R*)-2-амино-3-(7-(диформетил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (145 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,86 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,46 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,08 (brs, 1H), 7,06 - 6,73 (t, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 4H), 3,61 - 3,51 (m, 1H)

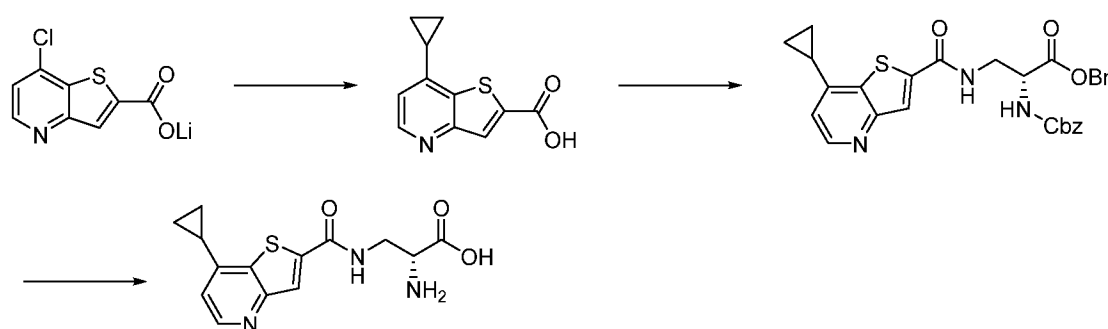
LCMS (MН+): масса/заряд = 330,2, *t<sub>R</sub>* (мин, Способ ВВ) = 0,34 мин.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -39,7, (с = 1 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

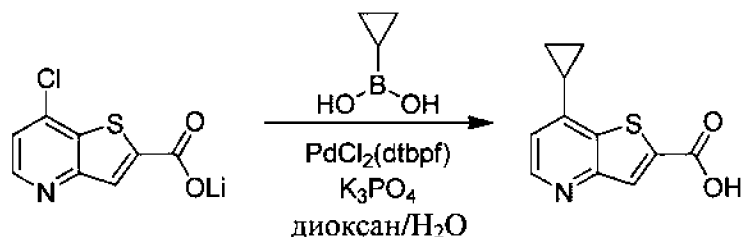
### Соединение 1b

#### (*R*)-2-Амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота

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

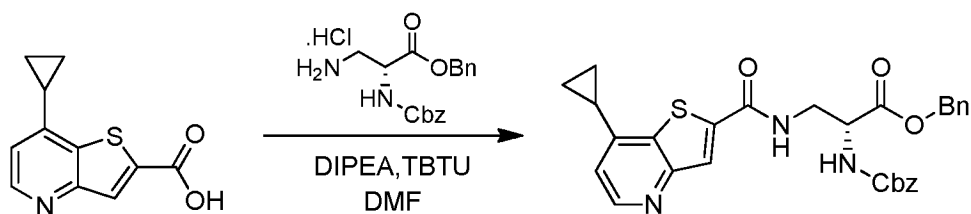


#### Стадия 1: 7-Циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (500 мг, 2,46 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (423 мг, 4,92 ммоль) и  $K_3PO_4$  (1,04 г, 4,92 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали в атмосфере  $N_2$ . Затем добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ( $PdCl_2(dtbpf)$ ) (80 мг, 0,123 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч в закрытой пробирке. Смесь выливали в воду (15 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл). pH водного доводили до 4~5 с помощью водн. HCl (3M) и концентрировали с получением 7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (700 мг).

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

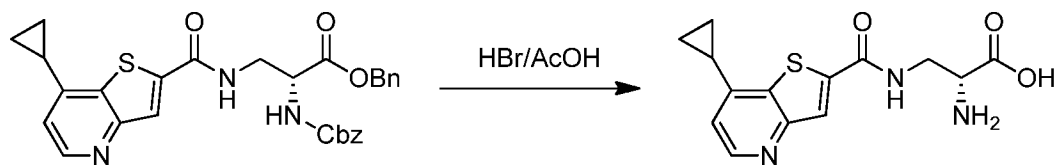


Смесь неочищенной 7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (650 мг, 2,89 ммоль), бензил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (1,05 г, 2,89 ммоль, соль HCl), *N,N*-диизопропилэтиламина (1,12 г, 8,67 ммоль) и тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния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

$^1H$  ЯМР (400МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,05 (br, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (br d, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 10H), 7,04 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 5,11 (d,  $J = 5,2$  Гц, 2H), 5,06 (m, 2H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 2H), 2,10 - 2,18 (m, 1H), 1,24 - 1,17 (m, 2H), 1,05 - 0,96 (m, 2H).

**Стадия 3:** (*R*)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота





Смесь бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (80,0 мг, 0,15 ммоль) и HBr/AcOH (3 мл, 33%) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ В) с получением (*R*)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (15 мг) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,59 - 8,52 (m, 1H), 8,09 - 8,02 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,45 (dd, 2H), 1,24 - 1,14 (m, 2H).

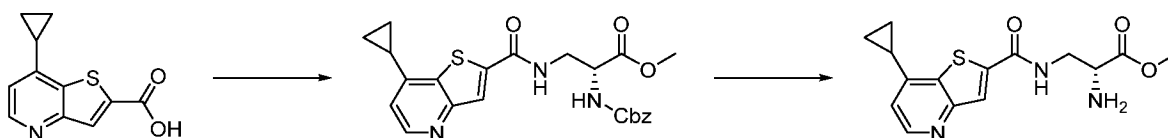
LCMS (MH<sup>+</sup>): масса/заряд = 306,2, tR (мин, Способ ВВ) = 0,22.

[α]<sup>20</sup>D = 12,0 (с = 0,25 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

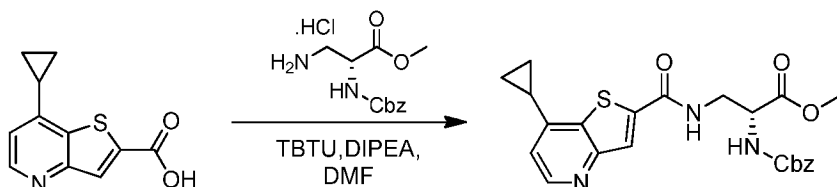
## Соединение 2b

### Метил(*R*)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения метил(*R*)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



**Стадия 1:** метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

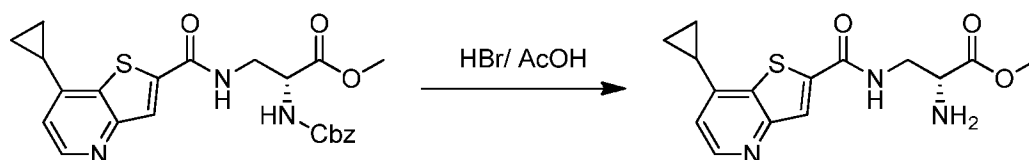


Смесь 7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (980 мг, 4,47 ммоль), (*R*)-метил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (1,29 г, 4,47 ммоль, соль HCl), тетрафторбората 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметиламиния (TBTU)

(2,15 г, 6,7 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (2,89 г, 22,35 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством CombiFlash (петролейный эфир: этилацетат = 0~80%) с получением метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (600 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 6H), 6,83 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5,99 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 3,99 - 3,83 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 1H), 1,25 - 1,16 (m, 2H), 1,01 - 0,93 (m, 2H).

**Стадия 2:** метил(*R*)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (700 мг, 1,54 ммоль) и HBr/AcOH (10 мл, 30%) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (20 мл). Осадок фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали с помощью CH<sub>3</sub>OH (10 мл). Продукт фильтровали с получением метил(*R*)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (230 мг) в виде соли HBr.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,53 (br t, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,55 (br s, 3H), 8,41 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,88 - 3,73 (m, 5H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,20 (br s, 2H).

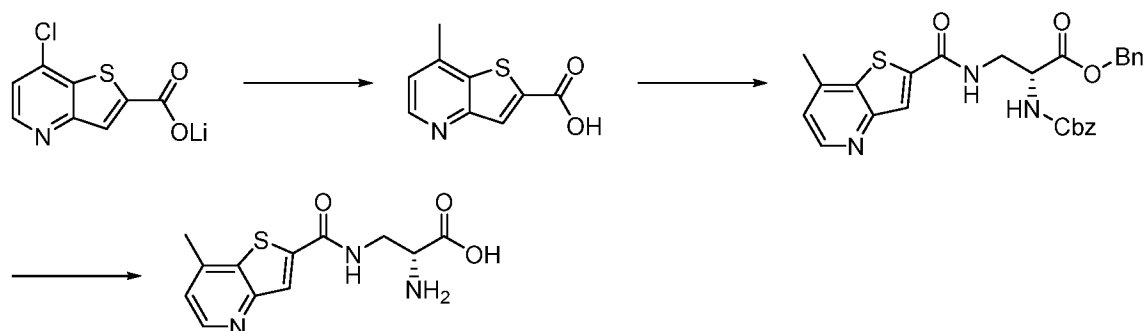
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 320,0, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,31.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -1,0, (с = 1,0 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

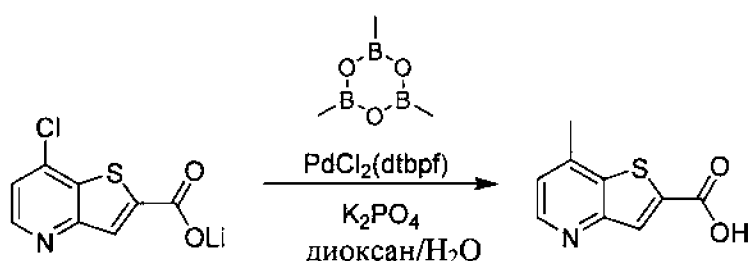
### Соединение 1с

#### (*R*)-2-Амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота

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

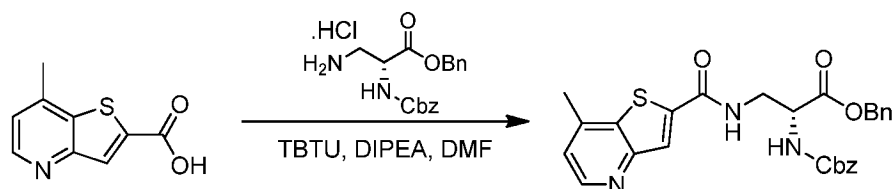


**Стадия 1:** 7-Метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (300 мг, 1,37 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинана (344 мг, 2,74 ммоль, 0,4 мл), PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (90 мг, 0,14 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (727 мг, 3,43 ммоль) в воде (4 мл) и диоксане (12 мл) в закрытой пробирке нагревали до 80°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь фильтровали. Водную фазу доводили до pH=3~4 с помощью HCl (2 М, 4 мл). Смесь концентрировали с получением 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (260 мг). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

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

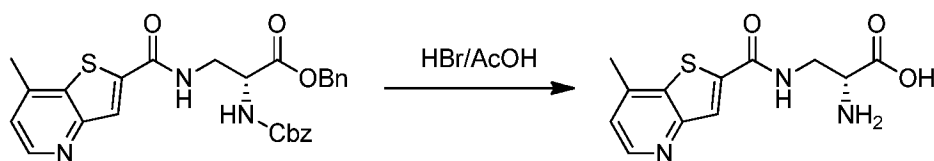


К раствору 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (300 мг, неочищенная) в DMF (10 мл) добавляли TBTU (748 мг, 2,33 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (602 мг, 4,66 ммоль) и бензил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (566 мг,

1,55 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 100%) с получением 390 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с DCM (15 мл), выделяли посредством фильтрации и высушивали с получением бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (230 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,04 (br t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (br d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 11H), 5,17 - 5,00 (m, 4H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).

**Стадия 3:** (*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота



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

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,42 (br s, 1H), 8,91 - 8,80 (m, 1H), 8,54 - 8,32 (m, 4H), 7,61 (br s, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,90 - 3,69 (m, 2H), 2,71 (s, 3H).

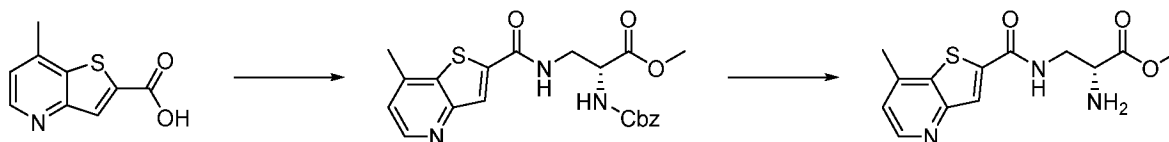
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 280,1, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,17.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -11,0, (с = 1,0 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

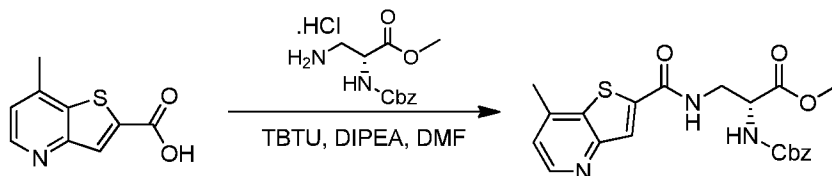
### Соединение 2с

#### Метил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения метил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



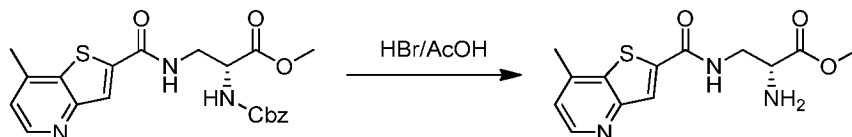
**Стадия 1:** метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (800 мг, 4,14 ммоль), (*R*)-метил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (1,2 г, 4,14 ммоль, соль HCl), TBTU (1,99 г, 6,21 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (2,68 г, 20,7 ммоль, 3,6 мл) в DMF (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (90 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл x 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством CombiFlash (петролейный эфир: этилацетат = 0~90%) с получением метил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (1,1 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 6H), 7,13 (d, 4,4 Гц, 1H), 6,02 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 3,98 - 3,83 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

**Стадия 2:** метил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь метил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (600 мг, 1,4 ммоль) и HBr/AcOH (6 мл, 33%) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (6 мл). Осадок фильтровали и высушивали с получением неочищенного продукта (0,6 г). Неочищенный продукт промывали с помощью MeOH (5 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением

метил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (400 мг) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,91 (d,  $J=6,4$  Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 1H), 4,39 (t,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,93 (s, 3H).

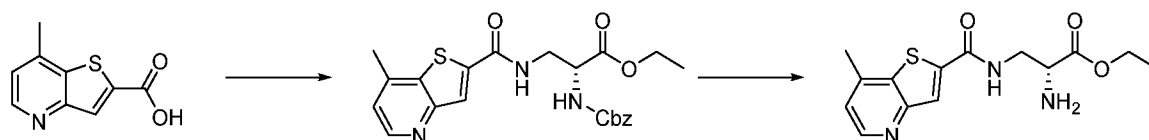
LCMS (MН+): масса/заряд = 294,4,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,27.

$[\alpha]^{20D} = -2,0$ , ( $c = 1,0$  мг/мл,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

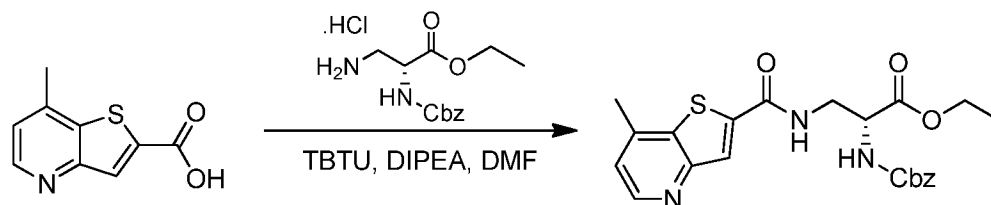
## Соединение 2d

### Этил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения этил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



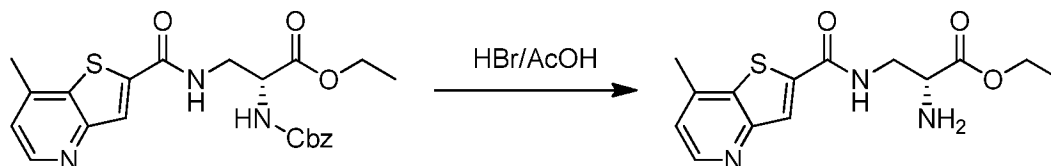
**Стадия 1:** Этил (*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (2,5 г, неочищенная) в DMF (30 мл) добавляли TBTU (6,23 г, 19,4 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (5,02 г, 38,8 ммоль) и (*R*)-этил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (3,45 г, 11,38 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл  $\times$  3). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл  $\times$  2) и соевым раствором (50 мл  $\times$  2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 100%) два раза с получением этил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (2,6 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 7,14 (d,  $J = 4,8$  Гц,

1H), 6,06 (br d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

**Стадия 2:** этил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь этил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (1,6 г, 3,62 ммоль) в 30% HBr в AcOH (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (35 мл) и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (30 мл). Водный слой лиофилизировали с получением этил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (1,55 г) в виде соли 2HBr.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,47 (br s, 1H), 8,86 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,54 (br s, 3H), 8,41 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 4,28-4,22 (m, 1H), 4,18 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,85 - 3,72 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

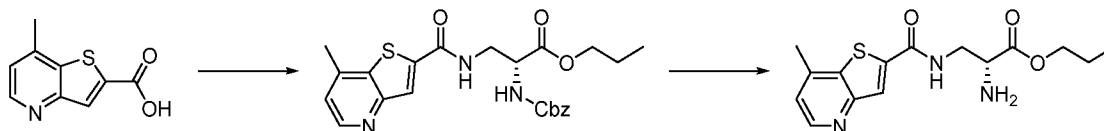
LCMS (MН+): масса/заряд = 308,4, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,30.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = 2,1, (с = 7,6 мг/мл, MeOH).

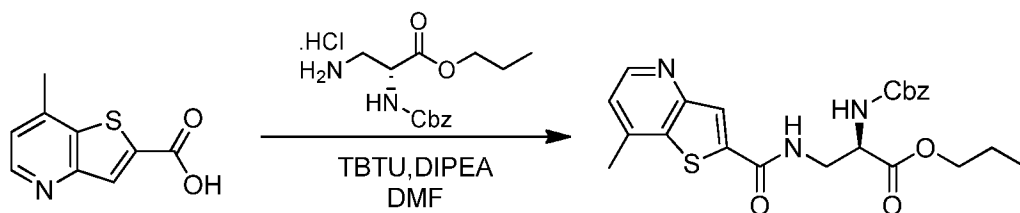
## Соединение 2e

### Пропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения пропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



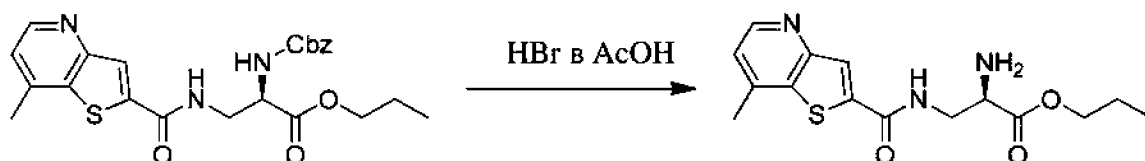
**Стадия 1:** Пропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К смеси 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (300 мг, неочищенная), TBTU (748 мг, 2,33 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (602 мг, 4,66 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли (*R*)-пропил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (479 мг, 1,71 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 20°C в течение 14 ч. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 0% до 80%) два раза с получением пропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (140 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 6H), 7,15 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 5,96 (br d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,03 - 3,78 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H).

**Стадия 2:** пропил-(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь пропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (140 мг, 0,31 ммоль) в 30% HBr в AcOH (6 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли MeCN (2 мл) и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл × 3). Твердое вещество собирали посредством фильтрации, добавляли воду (10 мл) и лиофилизировали с



получением пропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (98 мг) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,32 (br t,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,76 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,50 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,64 - 1,54 (m, 2H), 0,85 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

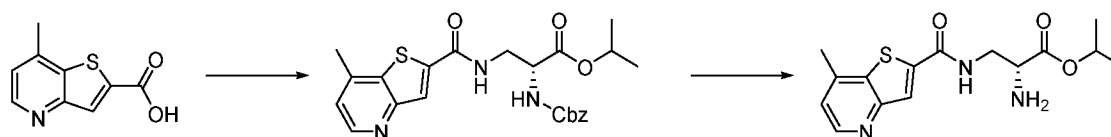
LCMS (MН+): масса/заряд = 322,1,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,36.

$[\alpha]^{20D} = -0,57$  ( $c = 4,6$  мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

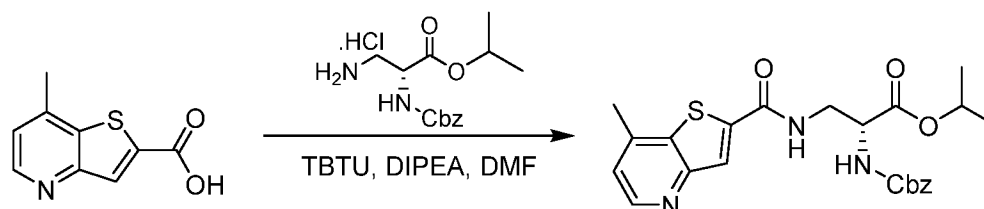
### Соединение 2f

#### Изопропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения изопропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



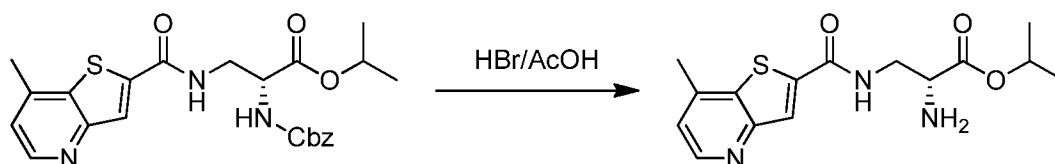
**Стадия 1:** изопропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (2,5 г, неочищенная) в DMF (30 мл) добавляли TBTU (6,23 г, 19,41 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (5,02 г, 38,82 ммоль) и изопропил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (3,5 г, 11,0 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл × 2) и солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 100%) два раза с получением изопропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (2,4 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 5H), 7,14 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 6,03 (br d,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 5,15 - 5,05 (m, 3H), 4,61 - 4,51 (m, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,27 (d,  $J = 6,0$  Гц, 6H).

**Стадия 2:** изопропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Изопропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат (1,6 г, 3,51 ммоль) в 30% HBr в AcOH (15 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (35 мл) и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (30 мл). Водный слой лиофилизировали с получением соединения изопропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (1,6 г) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,36 (m, 1H), 8,79 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,55-8,40 (m, 3H), 8,35 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 5,04 - 4,93 (m, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,20 (dd,  $J = 15,6, 6,0$  Гц, 6H).

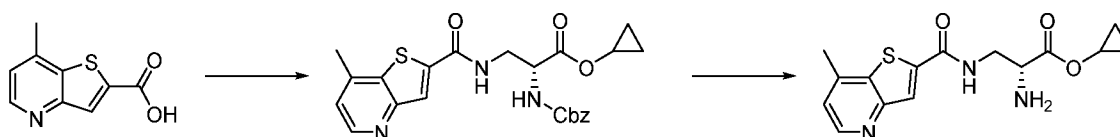
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 322,4,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,34.

$[\alpha]^{20D} = 1,8$ , ( $c = 7,0$  мг/мл, MeOH).

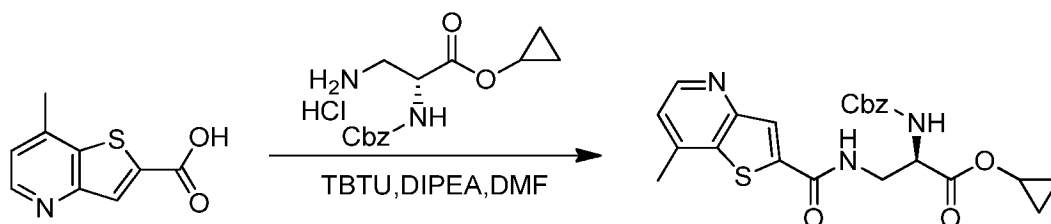
### Соединение 2g

#### Циклопропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения циклопропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



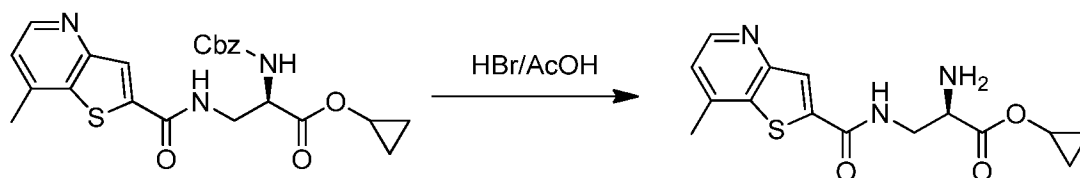
**Стадия 1:** циклопропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, неочищенная) в DMF (3 мл) добавляли циклопропил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (326 мг, 1,04 ммоль, соль HCl), TBTU (499 мг, 1,55 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (401 мг, 3,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 3 ч. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 70% до 80%) с получением циклопропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (150 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,97 (br t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,33 - 7,21 (m, 6H), 5,07 - 4,97 (m, 2H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 0,65 - 0,46 (m, 4H).

**Стадия 2:** циклопропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору циклопропил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (120 мг, 0,26 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли 30% HBr в AcOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 2 ч. К смеси добавляли метил-трет-бутиловый эфир (6 мл), перемешивали в течение 5 минут,

затем обеспечивали отстаивание в течение 5 минут и затем органический растворитель удаляли. Остаток концентрировали. Остаток затем промывали метил-трет-бутиловым эфиром (5 мл × 2) с получением циклопропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (br t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,80 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,52 (br s, 3H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 0,75 - 0,61 (m, 4H).

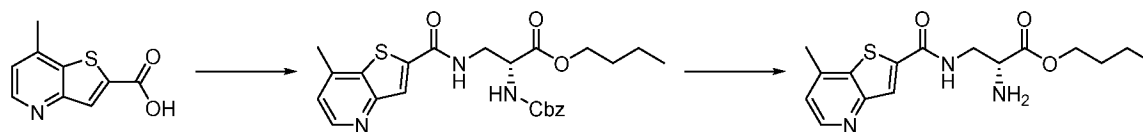
LCMS (MН+): масса/заряд = 319,8,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,32.

$[\alpha]^{20D} = 2$  ( $c = 1$  мг/мл, MeOH).

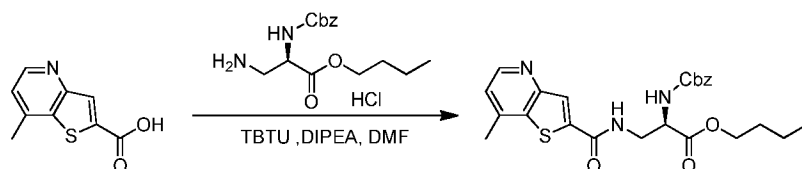
### Соединение 2h

#### Бутил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения циклопропил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



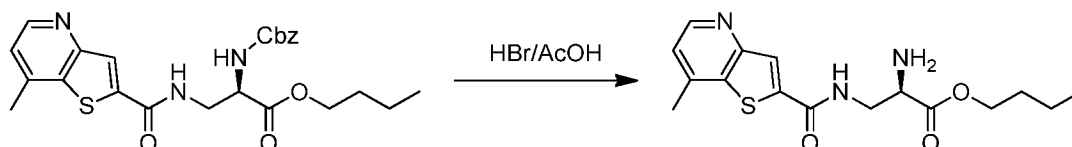
**Стадия 1:** бутил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору бутил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (428 мг, 1,29 ммоль, соль HCl), *N,N*-диизопропилэтиламина (502 мг, 3,88 ммоль) и 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (250 мг, неочищенная) в DMF (50 мл) добавляли TBTU (623 мг, 1,94 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органические слои концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash (силикагель, петролейный эфир: этилацетат, этилацетат от 0% до 70%) с получением бутил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (120 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 6H), 7,15 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 5,96 (br d,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,65 - 4,51 (m, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 4,04 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,66 - 1,55 (m, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 0,92 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

**Стадия 2:** бутил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Раствор бутил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (120 мг, 0,26 ммоль) в 30% HBr в AcOH (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. К остатку добавляли MeCN (1 мл) и метил-трет-бутиловый эфир (20 мл) и перемешивали при 20°C в течение 1 часа, фильтровали и высушивали с получением бутил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (95 мг) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,43 (br t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,84 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,53 (br s, 3H), 8,39 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4,26 - 4,24 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,84 - 3,76 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,59 - 1,47 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 2H), 0,78 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).

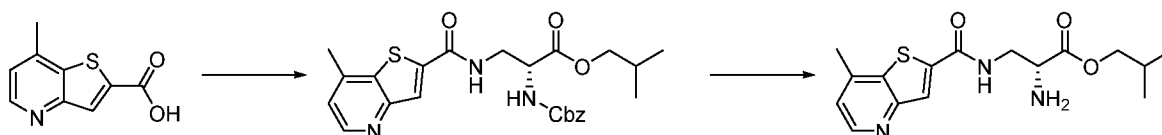
LCMS (MН+): масса/заряд = 336,1,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,41.

$[\alpha]^{20D} = 3$  ( $c = 2$  мг/мл, MeOH).

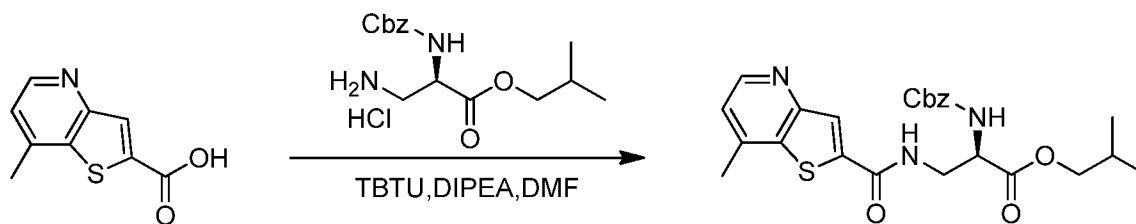
### Соединение 2i

#### Изобутил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения изобутил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



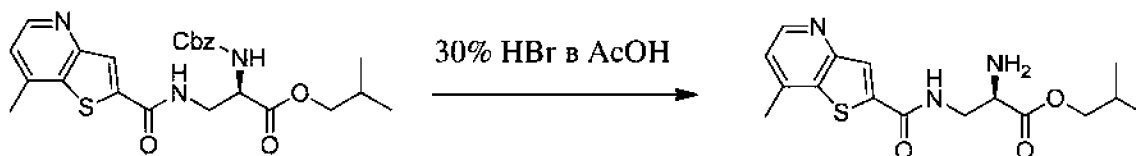
**Стадия 1:** изобутил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, неочищенная) в DMF (3 мл) добавляли изобутил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (377 мг, 1,14 ммоль, соль HCl), TBTU (499 мг, 1,55 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (401 мг, 3,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 50% до 60%) с получением изобутил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (130 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 6H), 7,15 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 5,95 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 3H), 3,87-3,80 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,00-1,90 (m, 1H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H).

**Стадия 2:** изобутил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Раствор изобутил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (120 мг, 0,26 ммоль) в 30% HBr в AcOH (3 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 часа. Растворитель удаляли. Остаток промывали смесью MeCN (1 мл) и метил-трет-бутилового эфира (5 мл). Органический слой декантировали, затем остаток лиофилизировали с получением изобутил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (110 мг) в виде соли HBr.

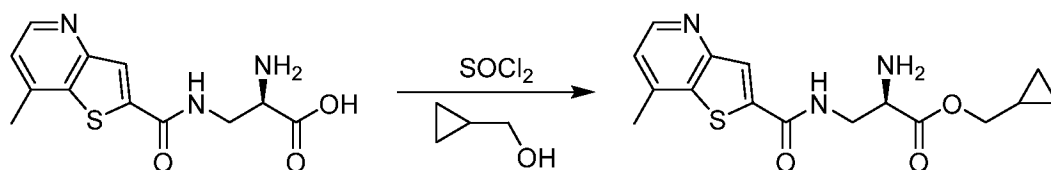
$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,32 (br s, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,51 (br s, 3H), 8,35 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 4,35-4,25 (m, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 2H), 3,81 (t,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,97 - 1,82 (m, 1H), 0,88 (dd,  $J = 2,0, 6,8$  Гц, 6H).

LCMS (MН+): масса/заряд = 336,1,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,41.

$[\alpha]^{20D} = 2$  ( $c = 1$  мг/мл, MeOH).

### Соединение 2j

#### Циклопропилметил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору (*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (150 мг, 0,42 ммоль, соль HBr) в циклопропилметаноле (5 мл) добавляли тионилхлорид (99 мг, 0,83 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток промывали метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл  $\times$  3). Твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали. Продукт очищали посредством препаративной HPLC (способ E) и лиофилизировали с получением циклопропилметил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (49 мг) в виде соли HCl.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, MeOD)  $\delta$  8,91 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,87 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 4,39 (t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 4,20 - 3,95 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 1,34 - 1,09 (m, 1H), 0,63 - 0,54 (m, 2H), 0,40 - 0,31 (m, 2H).

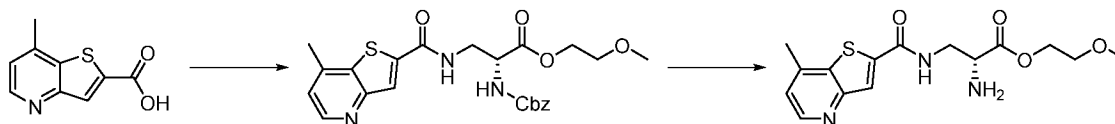
LCMS (MН+): масса/заряд = 333,8,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,37.

$[\alpha]^{20D} = 4,1$  ( $c = 7,8$  мг/мл,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

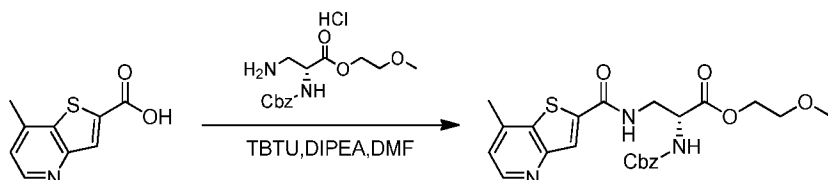
### Соединение 2k

#### 2-Метоксиэтил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения 2-метоксиэтил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



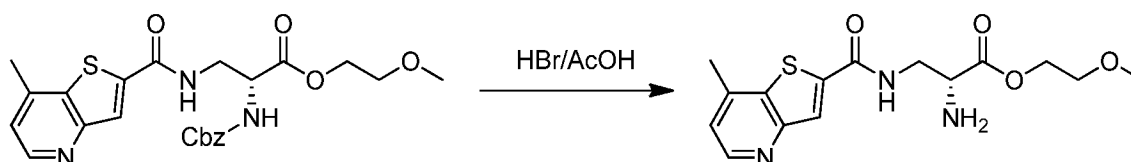
**Стадия 1:** 2-метоксиэтил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (800 мг, 4,14 ммоль) и 2-метоксиэтил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (2,07 г, 6,21 ммоль, соль HCl) в DMF (20 мл) добавляли TBTU (1,60 г, 4,97 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,61 г, 12,42 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир с этилацетатом от 0% до 100%) с получением 2-метоксиэтил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (800 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,01 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 6H), 5,09 - 4,99 (m, 2H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 2H), 3,74 - 3,57 (m, 2H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

**Стадия 2:** 2-метоксиэтил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 2-метоксиэтил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (400 мг, 0,85 ммоль) в AcOH (10 мл) добавляли 30% HBr в AcOH (1 мл), смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ E) с



получением 2-метоксиэтил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (170 мг) в виде соли HCl.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,72 (t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,88 - 8,74 (m, 4H), 8,54 (s, 1H), 7,60 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 3H), 3,54 - 3,48 (m, 2 H), 3,17 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

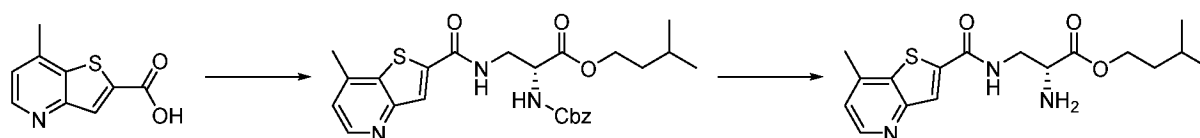
LCMS (MН+): масса/заряд = 338,1,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,3.

$[\alpha]^{20D} = -14$  ( $c = 3$  мг/мл, DMSO).

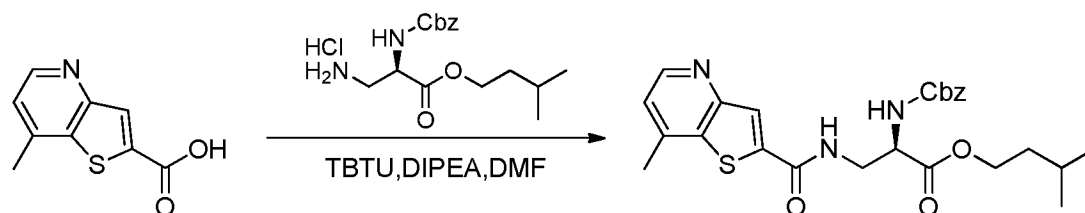
## Соединение 2I

### Изопентил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения изопентил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



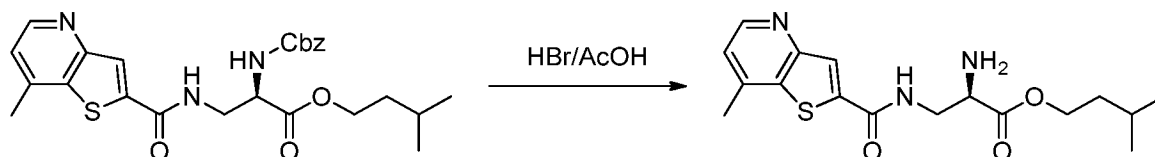
**Стадия 1:** изопентил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К смеси 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, неочищенная) и изопентил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (393 мг, 1,14 ммоль, соль HCl) в DMF (5 мл) добавляли TBTU (499 мг, 1,55 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (401 мг, 3,11 ммоль), смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. К смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  3), органические слои промывали солевым раствором (20 мл  $\times$  3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат, этилацетат от 0% до 70%) два раза с получением изопентил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (250 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 6H), 7,16 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 5,92 (br d,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,64 - 4,55 (m, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 4,01 - 3,79 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,59 - 1,52 (m, 2H), 0,92 (d,  $J = 6,4$  Гц, 6H).

**Стадия 2:** изопентил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Раствор изопентил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (200 мг, 0,41 ммоль) в 30% HBr в AcOH (6 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. К образцу добавляли воду (15 мл) и лиофилизировали. Полученное твердое вещество дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ F) с получением изопентил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (105 мг) в виде соли HCl.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,66 (br t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,82 - 8,75 (m, 4H), 8,52 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,15 - 4,12 (t, 2H), 3,92 - 3,73 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,65 - 1,54 (m, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 2H), 0,77 (t,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

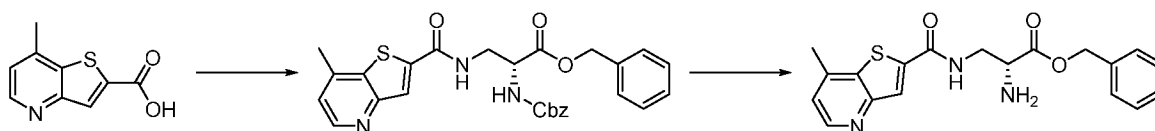
LCMS (MН+): масса/заряд = 349,8,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,45.

$[\alpha]^{20D} = +2,5$  ( $c = 4,0$  мг/мл,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

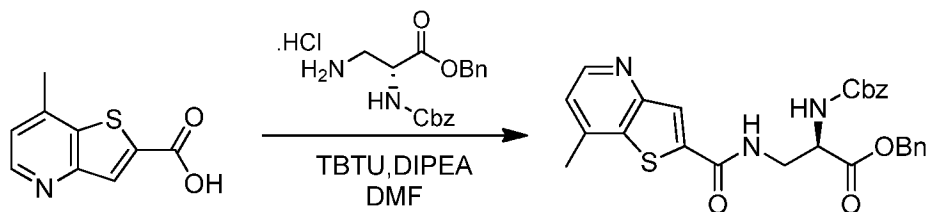
### Соединение 2m

#### Бензил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения бензил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



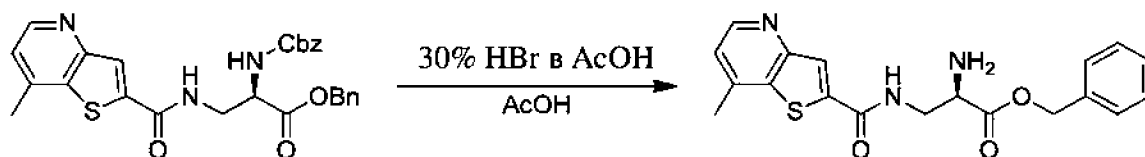
**Стадия 1:** бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (300 мг, неочищенная) в DMF (10 мл) добавляли TBTU (748 мг, 2,33 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (602 мг, 4,66 ммоль) и бензил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (566 мг, 1,55 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 100%) с получением 390 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с DCM (15 мл) и твердое вещество собирали и высушивали с получением бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (230 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,04 (br t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,89 (br d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 11H), 5,17 - 5,00 (m, 4H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).

**Стадия 2:** бензил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг, 0,20 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли 30% HBr в AcOH (0,5 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа 40 мин. Смесь разбавляли метил-трет-бутиловым эфиром (6 мл) и образовывался осадок. Органический слой удаляли и осадок собирали. Остаток промывали с помощью MeCN (5 мл) и высушивали с получением бензил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (82 мг) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,92 (d,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,88 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 5,38 - 5,32 (m, 1H), 5,30 - 5,24 (m, 1H), 4,44 (t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 2,93 (s, 3H).

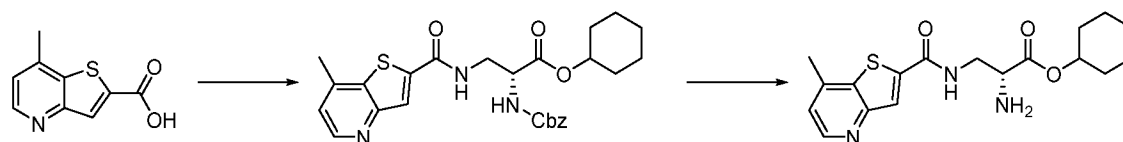
LCMS ( $\text{M}^+\text{H}$ ): масса/заряд = 370,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,42.

$[\alpha]^{20D} = 8,6$  ( $c = 3,2$  мг/мл,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

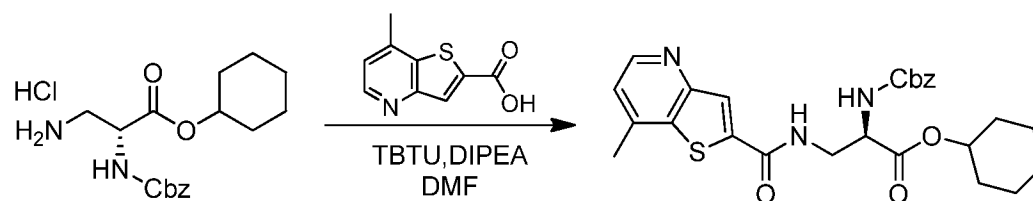
## Соединение 2n

### Циклогексил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения циклогексил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



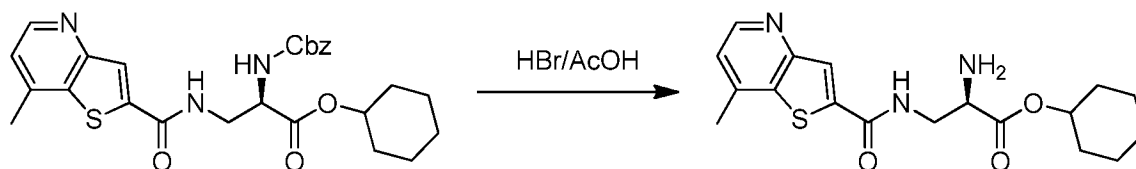
**Стадия 1:** циклогексил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (300 мг, 1,55 ммоль), циклогексил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (590 мг, 1,65 ммоль, соль HCl), TBTU (747,77 мг, 2,33 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (602 мг, 4,66 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл  $\times$  2). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл  $\times$  2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash (силикагель, от 0 до 60%, этилацетат в петролейном эфире) с получением 350 мг неочищенного продукта. Соединение очищали посредством SFC-разделения (способ SFC1) с получением циклогексил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (270 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 5H), 7,14 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 6,03 (d,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,62 - 4,50 (m, 1H), 4,00 - 3,77 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,91 - 1,64 (m, 4H), 1,57 - 1,28 (m, 6H).

**Стадия 2:** циклогексил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Раствор циклогексил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (150 мг, 0,30 ммоль) в 30% HBr в AcOH (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 40 мин. Смесь концентрировали. Остаток промывали с помощью  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл  $\times$  3) и органический слой декантировали. Остаток лиофилизировали с получением циклогексил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (98 мг) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,40 (m, 1H), 8,83 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,61-8,40 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 7,59 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 2H), 1,49 - 1,14 (m, 6H).

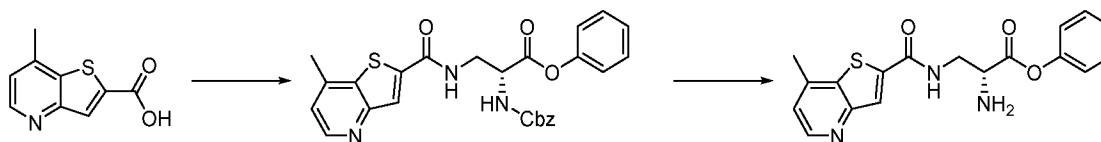
LCMS (MН+): масса/заряд = 361,8,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,45.

$[\alpha]^{20D} = 1,50$  ( $c = 4,0$  мг/мл,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

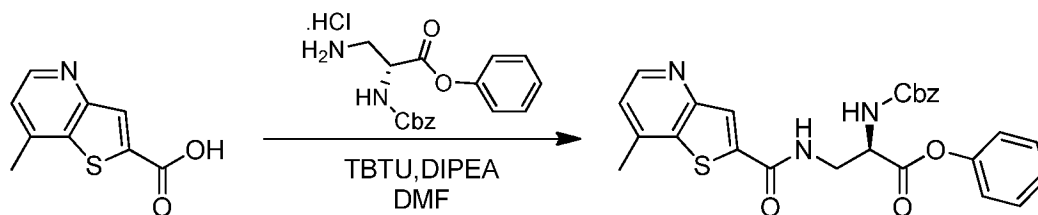
## Соединение 2o

### Фенил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения фенил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



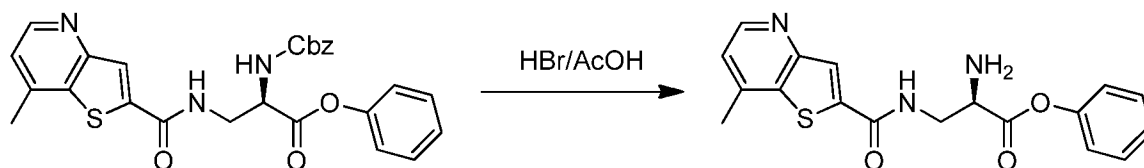
**Стадия 1:** фенил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (150 мг, неочищенная) в DMF (5 мл) добавляли TBTU (374 мг, 1,16 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (301 мг, 2,33 ммоль) и фенил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (272 мг, неочищенный, HCl). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3) и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 100%) с получением 240 мг продукта. Продукт дополнительно растирали с DCM (3 мл). Твердое вещество собирали посредством фильтрации с получением соединения фенил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,16 (br t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 9H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 5,16 - 5,05 (m, 2H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 2H), 2,57 (s, 3H).

**Стадия 2:** фенил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь фенил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (90 мг, 0,18 ммоль) и 30% HBr в AcOH (3 мл) перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток растирали с MeCN (2 мл) и метил-трет-бутиловым эфиром (5 мл). Твердое вещество собирали и высушивали с получением фенил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (65 мг) в виде соли HBr.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,91 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 3H), 4,68 (t, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 2H), 2,94 (s, 3H).

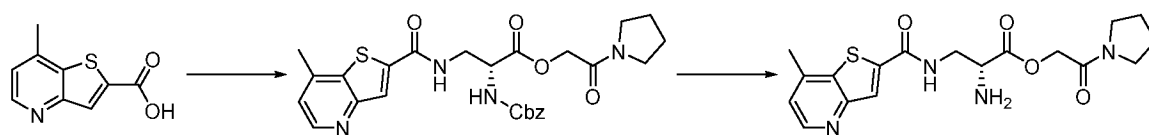
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 355,8,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,41.

$[\alpha]^{20D} = -9,3$  ( $c = 2,5$  мг/мл, СН<sub>3</sub>ОН).

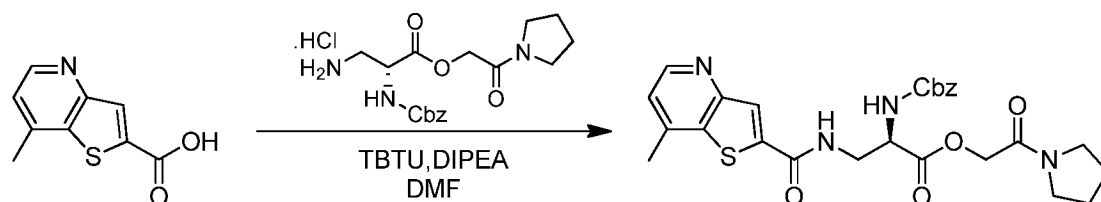
### Соединение 2р

#### 2-Оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



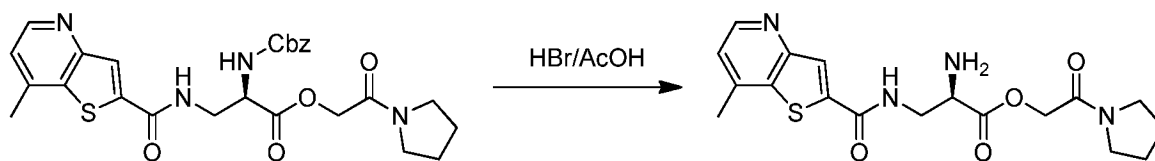
**Стадия 1:** 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (150 мг, неочищенная) в DMF (10 мл) добавляли TBTU (374 мг, 1,16 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (301 мг, 2,33 ммоль) и 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (300 мг, неочищенный, соль HCl). Смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3) и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 100%, затем MeOH: этилацетат с MeOH от 0% до 15%) два раза с получением 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (170 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 - 9,07 (m, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 5H), 7,11 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 6,12 (br d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,19 - 5,06 (m, 3H), 4,67 - 4,61 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 14,8 Гц, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 2H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H).

**Стадия 2:** 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (120 мг, 0,23 ммоль) в AcOH (5 мл) добавляли 30% HBr в AcOH (0,5 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. К смеси добавляли метил-трет-бутиловый эфир (6 мл), перемешивали в течение 5 мин, обеспечивали отстаивание в течение 5 мин и затем органический растворитель декантировали. Остаток концентрировали. Остаток затем промывали метил-трет-бутиловым эфиром (5 мл × 2) с получением соединения 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил(*R*)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (102 мг) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,40 (br t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,81 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,62 (br s, 3H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 5,09 (d,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,92 (d,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 2H).

LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 390,8,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,34 мин.

$[\alpha]^{20D} = 14,5$  ( $c = 4,6$  мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

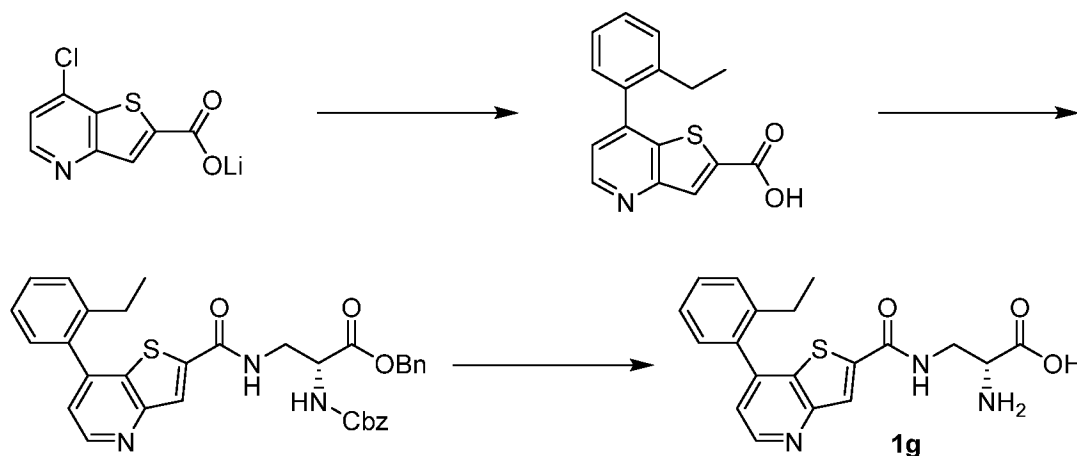
### Соединение 1d

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

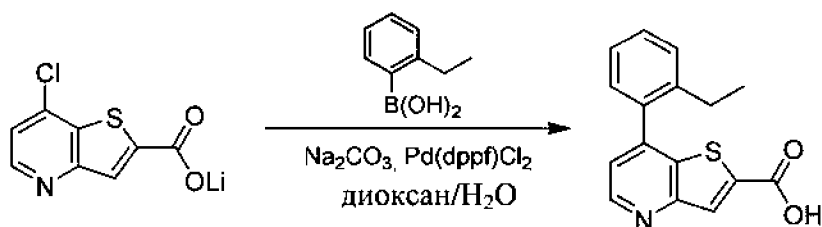
Общая схема синтеза для получения (*R*)-2-амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты показана ниже.



96



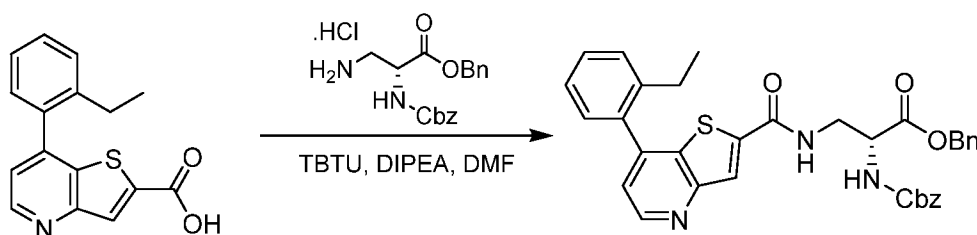
**Стадия 1:** 7-(2-Этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



7-Хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат лития (1,0 г, 4,55 ммоль), (2-этилфенил)бороновую кислоту (1,16 г, 7,74 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,45 г, 13,6 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (333 мг, 0,46 ммоль) в воде (10 мл) и диоксане (20 мл) дегазировали и затем нагревали до  $110^\circ\text{C}$  в течение 16 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Водную фазу доводили до  $\text{pH}=3\sim 4$  с помощью  $\text{HCl}$  (2 М, 5 мл). Осадок фильтровали и высушивали с получением 7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (700 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,86 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H), 0,97 (t, 3H)

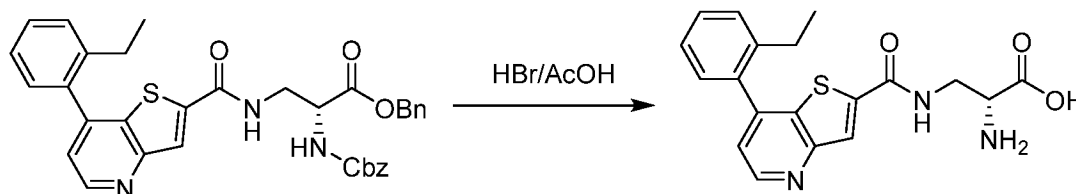
**Стадия 2:** Бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



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

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,25 (m, 12H), 7,22 (d, 1H), 7,08 (br s, 1H), 5,97 (br s, 1H), 5,19 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,60 - 4,59 (m, 1H), 3,98 - 3,78 (m, 2H), 2,55 - 2,42 (m, 2H), 1,04 (t, 3H).

**Стадия 3:** (*R*)-2-амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота



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

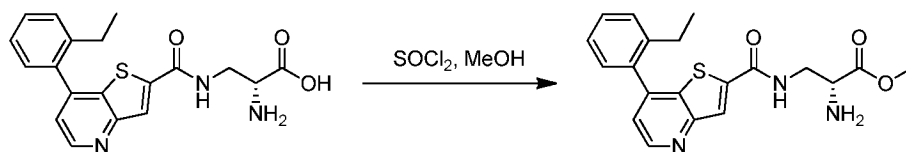
<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,24 - 9,22 (m, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,41 - 8,26 (m, 4H), 7,54 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 1H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,74 - 3,69 (m, 1H), 2,45 - 2,43 (m, 2H), 0,96 (t, 3H).

LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 370,1, *t<sub>R</sub>* (мин, Способ ВВ) = 0,46.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -6,67, (с = 1,5 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

**Соединение 2q**

**Метил(*R*)-2-амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат**



К смеси (*R*)-2-амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (295 мг, 555,28 ммоль, соль HBr) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (199 мг, 1.67 ммоль) при 0°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 42 ч при 30°C. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ Н) с получением неочищенного продукта (0,2 г). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (способ I) с получением метил(*R*)-2-амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (45 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,99 (br s, 1H), 8,81 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,54 - 7,26 (m, 5H), 3,61 (s, 3H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,44-2,42 (m, 2H), 0,96 (t, J=7,6 Гц, 3H).

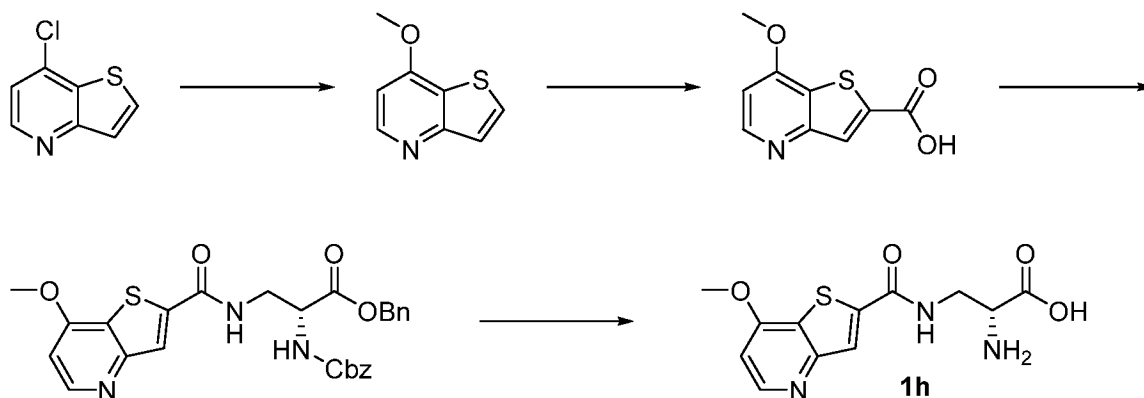
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 384,4, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,49 мин.

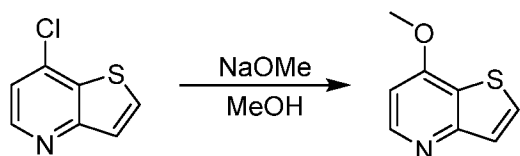
[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -12,0, (с = 0,5 мг/мл, СН<sub>3</sub>ОН).

**Соединение 1e**

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

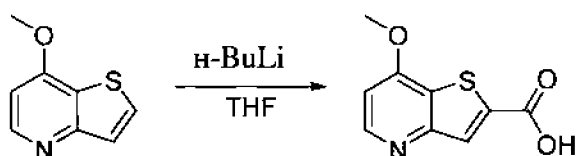
Общая схема синтеза для получения (*R*)-2-амино-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты показана ниже.



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

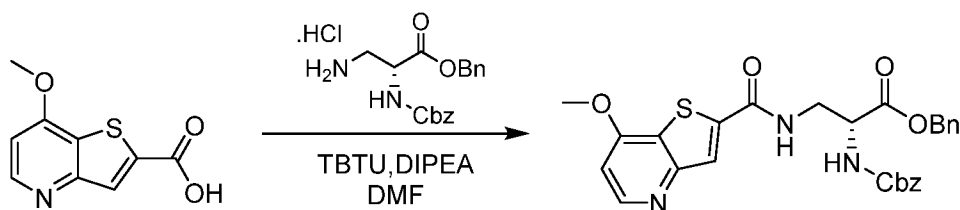
К MeOH (5,0 мл) добавляли Na (135 мг, 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и добавляли 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин (200 мг, 1,18 ммоль). Смесь перемешивали при 110-120°C в течение еще 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-метокситиено[3,2-*b*]пиридина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

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,57 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,04 (s, 3H).

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

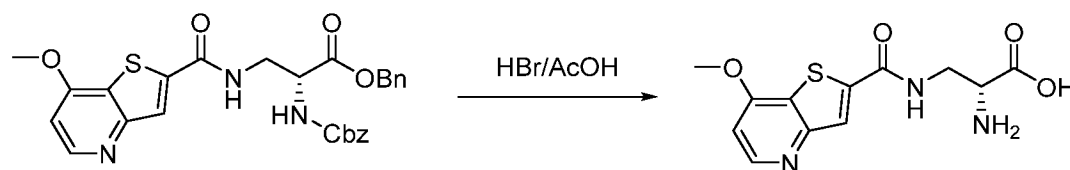
К раствору 7-метокситиено[3,2-*b*]пиридина (150 мг, 0,90 ммоль) в THF (15 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 0,5 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа.  $\text{CO}_2$  барботировали через раствор в течение 0,5 часа. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (20 мл) и HCl (2 М, до pH~5), фильтровали и высушивали с получением 7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (120 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,56 (br, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,04 (br, 1H), 4,01 (s, 3H).

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

К раствору 7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (120 мг, 0,57 ммоль) и бензил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (207 мг, 0,63 ммоль, соль HCl) в DMF (5 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (276 мг, 0,86 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (370 мг, 2,87 ммоль). Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 16 ч. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент представлял собой 0~100% этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (48 мг).

**Стадия 4:** (*R*)-2-амино-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота



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

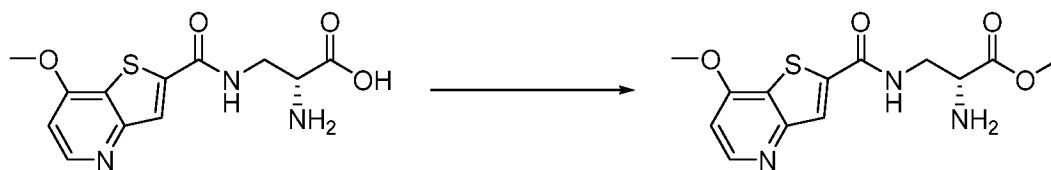
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,52 (t, Гц, 1H), 9,00 (d, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,15 - 4,13 (m, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 2H).

LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 296,2, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,28.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -1,45, (с = 2,75 г/мл, СН<sub>3</sub>ОН).

### Соединение 2г

**Метил(*R*)-2-амино-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат**



К раствору (*R*)-2-амино-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо) пропановой кислоты (35 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли тионилхлорид (1 мл) при 0°C и перемешивали при 15-30°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли с помощью *t*-BuOMe/MeOH (15 мл V: V = 15:1) и фильтровали и осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (15 мл) и карбонатом натрия (нас. водн.) до pH~9, экстрагировали этилацетатом (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли водой (15 мл) и HCl (2 M) до pH~4 и сублимировали с получением метил(*R*)-2-амино-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (35 мг) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,74(d, J=6,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,41 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,42 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,40(s, 3H), 4,25-3,99 (m, 2H), 3,94(s, 3H)

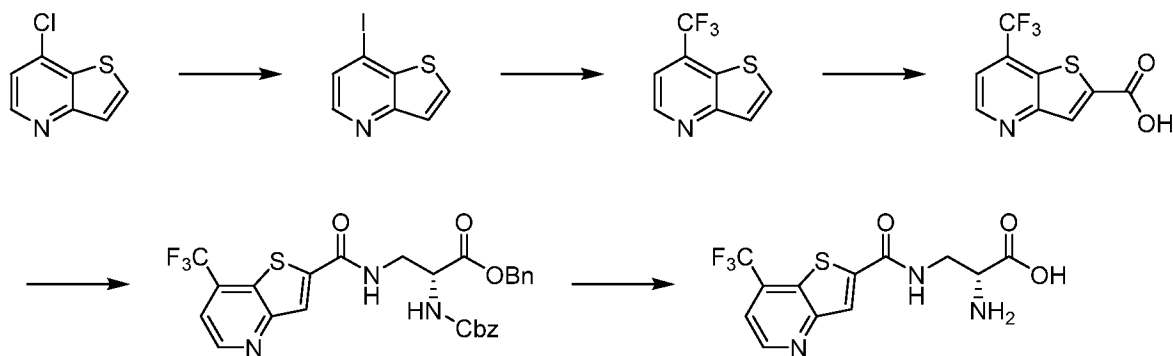
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 310,2, *t<sub>R</sub>* (мин, Способ ВВ) = 0,31.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = 4 (с = 1 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

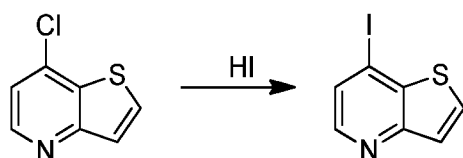
### Соединение 1f

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

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



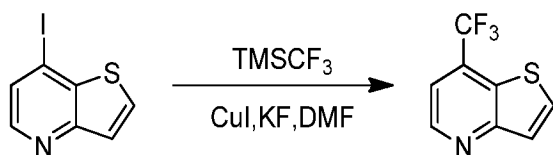
**Стадия 1:** 7-Йодтиено[3,2-*b*]пиридин



Раствор 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридина (1,00 г, 5,90 ммоль) в HI (10 мл, 45% в воде) перемешивали при 130°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осторожно гасили с помощью нас. водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH=6~7 и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством CombiFlash (петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 5% до 10%) с получением 7-йодтиено[3,2-*b*]пиридина (1,2 г).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H).

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

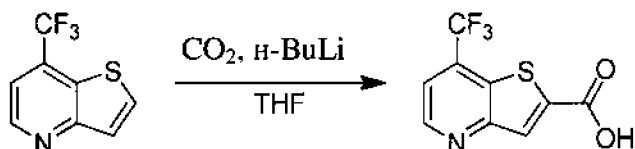


К раствору 7-йодтиено[3,2-*b*]пиридина (500 мг, 1,92 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли CuI (401 мг, 2,11 ммоль), KF (334 мг, 5,75 ммоль) и TMS-CF<sub>3</sub> (327 мг, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством CombiFlash (петролейный

эфир/этилацетат с этилацетатом от 0% до 3%) с получением 7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридина (140 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 7,90 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,68 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,52 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H).

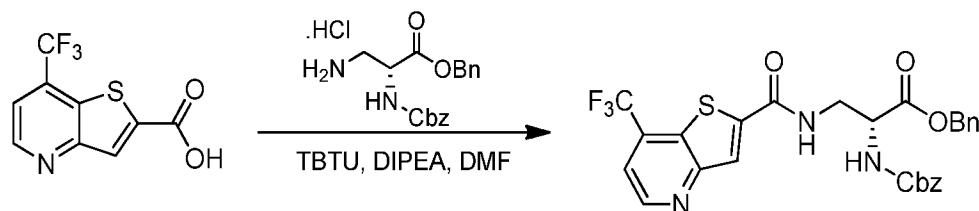
**Стадия 3:** 7-(Трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота



Раствор 7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридина (120 мг, 0,59 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и по каплям обрабатывали с помощью  $n\text{-BuLi}$  (2,5 М раствор в гексанах, 0,5 мл, 1,25 ммоль) и перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Реакционную смесь барботировали  $\text{CO}_2$  (15 фунтов/кв. дюйм) и перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (70 мг).

LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 247,9,  $t_R = 0,709$  мин.

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



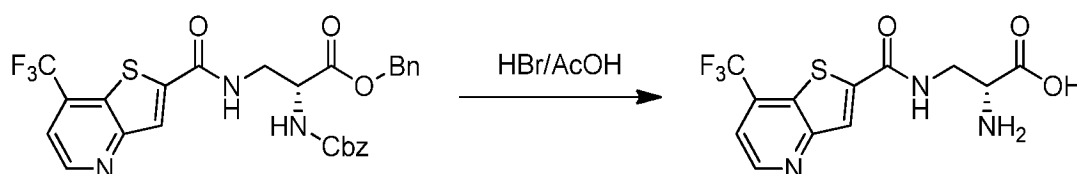
К раствору 7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,52 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли бензил(R)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (192 мг, 0,52 ммоль, соль HCl), тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (253 мг, 0,79 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (203 мг, 1,58 ммоль). Реакционную смесь



перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ F) с получением бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (50 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 7,40-7,28 (m, 10H), 5,93 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 1H).

**Стадия 5:** (*R*)-2-амино-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота



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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,69 (br, 1H), 9,02 (d, *J* = 3,6 Гц, 1H), 8,63 (br, 4H), 7,93 (d, *J* = 4,0 Гц, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,79 - 3,77 (m, 2H).

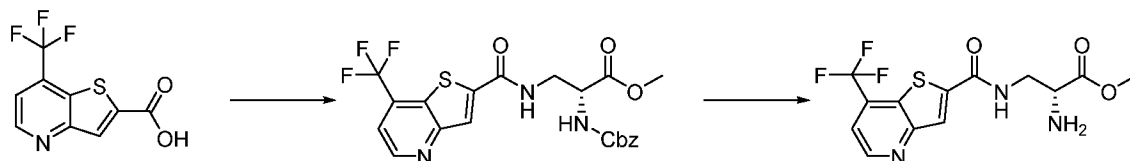
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 334,1, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,36.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -10,0 (с = 1,0 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

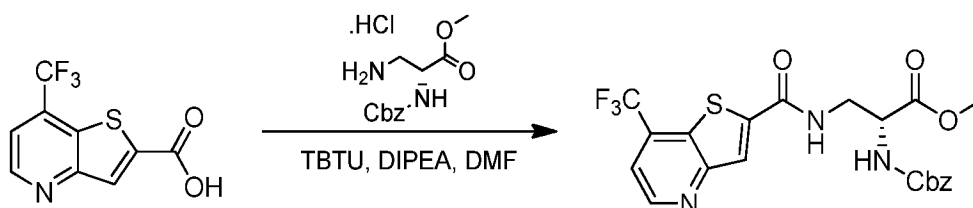
### Соединение 2s

#### Метил(*R*)-2-амино-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

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

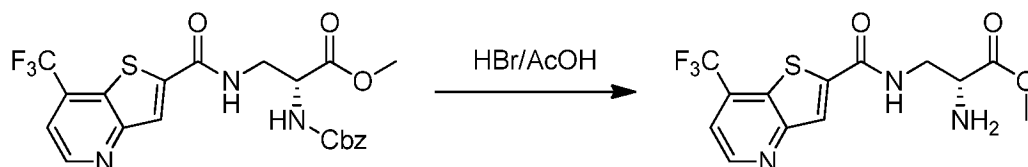


**Стадия 1:** метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,05 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли метил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (1,40 г, 4,86 ммоль, соль HCl), TBTU (1,95 г, 6,07 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,57 г, 12,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали посредством CombiFlash (петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 80% до 90%) с получением метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (500 мг).

**Стадия 2:** метил(*R*)-2-амино-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Раствор метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (500 мг, 1,04 ммоль) в HBr/AcOH (10 мл, 33%) перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Растворитель перемещали. Остаток промывали с помощью AcOH (2 мл). Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре

промывали с помощью AcOH (1 мл) и осадок на фильтре собирали с получением метил(*R*)-2-амино-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (220 мг) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 9,04 (d,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,56-8,45 (m, 3H), 8,43 (s, 1H), 7,95 (d,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 5H).

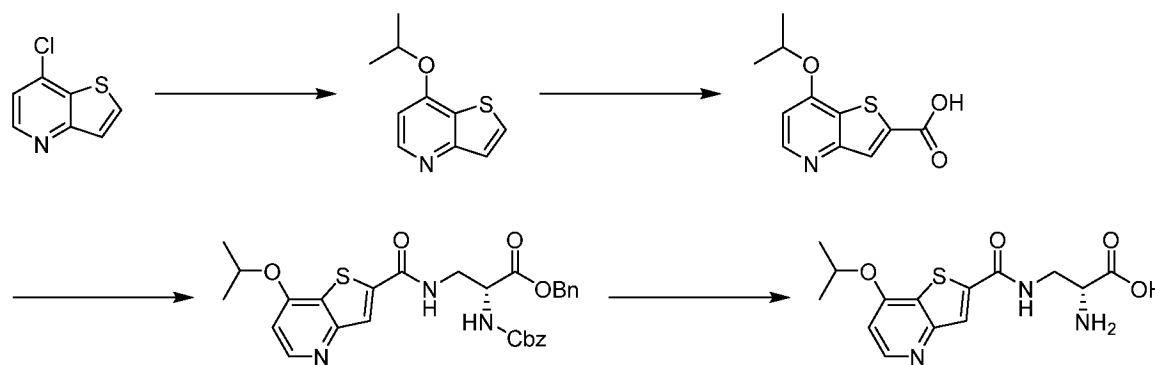
LCMS (MН+): масса/заряд = 348,2,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,42.

$[\alpha]^{20D} = +2,0$  ( $c = 1,0$  мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

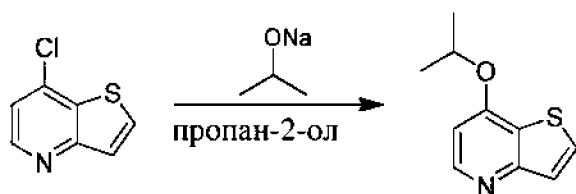
### Соединение 1g

#### (*R*)-2-амино-3-(7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота

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



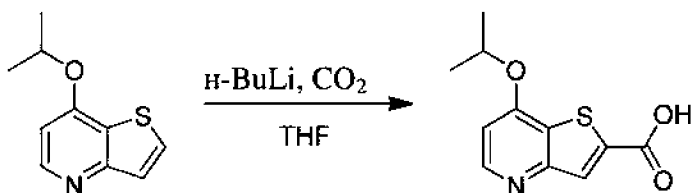
#### Стадия 1: 7-Изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин



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

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,51 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,66(d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,70 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,84-4,81 (m, 1H), 1,37 (d,  $J=6,0$  Гц, 6H).

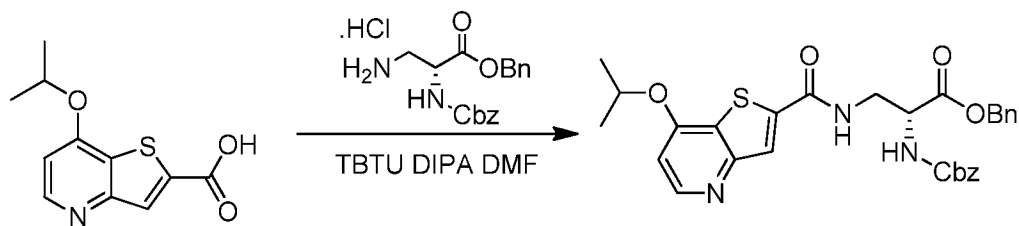
**Стадия 2:** 7-Изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



К раствору 7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридина (320 мг, 1,7 ммоль) в THF (15 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 0,9 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 часа.  $\text{CO}_2$  барботировали через раствор в течение 0,5 ч. Смесь перемешивали при  $20\text{--}30^\circ\text{C}$  в течение еще 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (20 мл) и HCl (2 М) до  $\text{pH}\sim 5$ , фильтровали и осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением 7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (210 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,58 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,11 (d,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 1,37 (d,  $J=6,0$  Гц, 6H).

**Стадия 3:** получение бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата

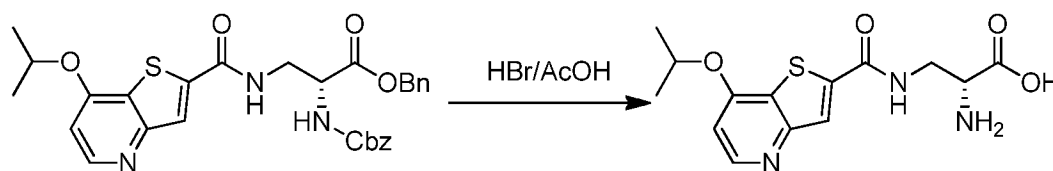


К раствору 7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,84 ммоль) и бензил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (304 мг, 0,93 ммоль, соль HCl) в DMF (10 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (406 мг, 1,3 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (545 мг, 4,2 ммоль). Смесь перемешивали при  $20\text{--}30^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои

промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент представлял собой 0~90% этилацетат/петролейный эфир) с получением соединения бензил(R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-изопропоксиитиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (86 мг).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,56 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 10H), 7,09 (br, 1H), 6,72 (d,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,99 (d,  $J=7,2$  Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,85-4,85 (m, 1H), 4,65-4,55 (m, 1H), 3,97 - 3,80 (m, 2H), 1,47 (d,  $J=5,6$  Гц, 6H).

**Стадия 4:** (R)-2-амино-3-(7-изопропоксиитиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота



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

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,06 (br, 1H), 8,54 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (br, 2H), 7,08 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,02 - 4,90 (m, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,55-3,40 (m, 2H), 1,36(d,  $J=6,0$  Гц, 1H).

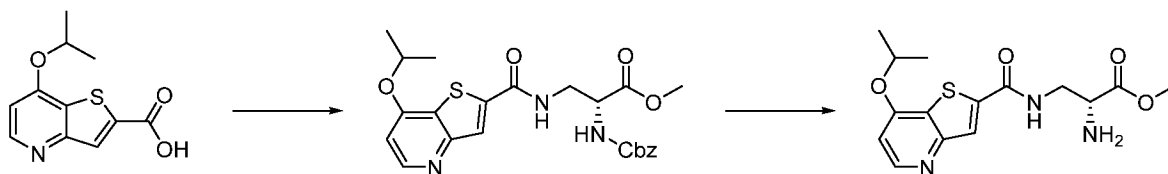
LCMS (MН+): масса/заряд = 324,2,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,24.

$[\alpha]^{20D} = 18$  (с = 1 мг/мл,  $CH_3OH$ ).

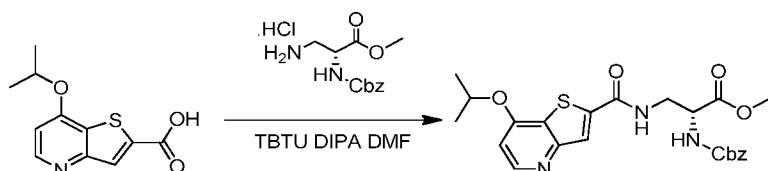
### Соединение 2t

#### Метил(R)-2-амино-3-(7-изопропоксиитиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения метил(R)-2-амино-3-(7-изопропоксиитиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



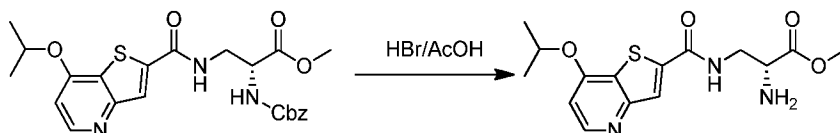
**Стадия 1:** метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,11 ммоль) и метил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (670 мг, 2,32 ммоль, соль HCl) в DMF (20 мл) добавляли TBTU (1,0 г, 3,17 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,36 г, 10,55 ммоль). Смесь перемешивали при 20-30°C в течение 2 ч. Остаток разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент представлял собой 0~100% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (510 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 5H), 6,71 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,05 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,0 Гц, 6H).

**Стадия 2:** метил(*R*)-2-амино-3-(7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Раствор метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-изопропокси тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (260 мг, 0,55 ммоль) в HBr/AcOH (4 мл, 30%) перемешивали при 10-20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли метил-трет-

бутиловым эфиром (10 мл) и фильтровали, промывали метил-трет-бутиловым эфиром (10 мл x 3) и высушивали с получением соединения метил(*R*)-2-амино-3-(7-изопропокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (175 мг) в виде соли HBr.

<sup>1</sup>НЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,52 (br, 1H), 8,94(d, J = 6,4 Гц, 1H), 8,52 (br, 3H), 8,35 (s, 1H), 7,56 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 5H), 1,42 (d, J = 6,0 Гц, 6H).

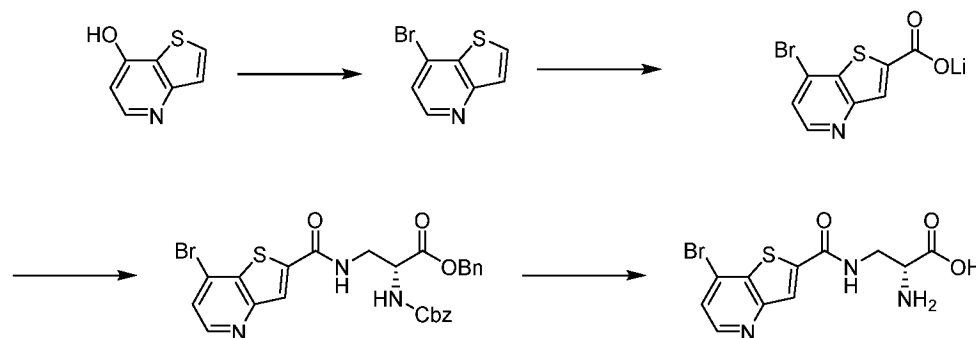
LCMS (MН+): масса/заряд = 338,2, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,29.

[α]<sup>20</sup>D = 1,3 (с = 2 мг/мл, СН<sub>3</sub>ОН).

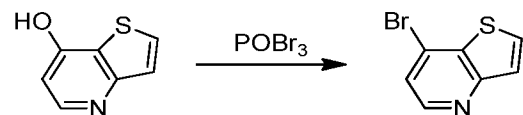
### Соединение 1h

#### (*R*)-2-Амино-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота

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



#### Стадия 1: 7-Бромтиено[3,2-*b*]пиридин

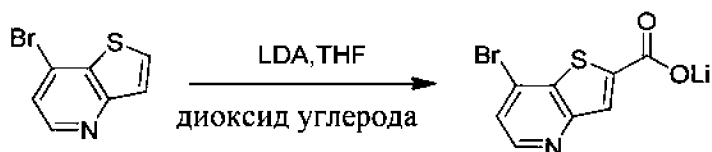


Смесь тиено[3,2-*b*]пиридин-7-ола (2 г, 13 ммоль) и POBr<sub>3</sub> (25 г, 8 ммоль) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и выливали в ледяную воду (100 мл) и затем добавляли 2 М раствор NaOH с доведением pH до 8. Смесь экстрагировали этилацетатом (40 мл x 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на

силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 30%) с получением 7-бромтиено[3,2-*b*]пиридина (2,5 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,82 (d,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 7,66 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,46 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H).

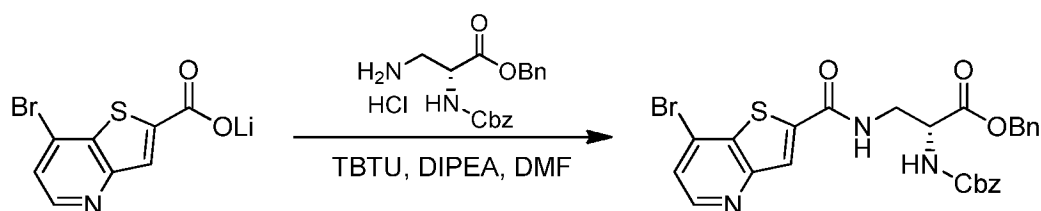
**Стадия 2:** 7-Бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат лития



К раствору диизопропиламина (473 мг, 4,67 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 1,87 мл) при  $-70^\circ\text{C}$  и перемешивали при  $-70^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли 7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин (1 г, 4,67 ммоль), растворенный в THF (5 мл), и перемешивали при  $-70^\circ\text{C}$  в течение 30 мин. Затем газообразный диоксид углерода барботировали через реакционную смесь и обеспечивали нагревание смеси до  $25^\circ\text{C}$  в течение периода времени, составляющего 2 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью THF (10 мл  $\times$  2). Твердое вещество собирали и высушивали с получением 7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (800 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H).

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



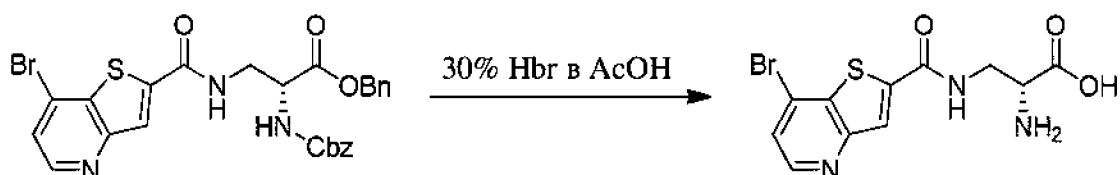
К раствору 7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (200 мг, 0,76 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (268 мг, 0,83 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (196 мг, 1,52 ммоль) и бензил(R)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (276 мг, 0,76 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл)



и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 80%) два раза с получением соединения бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (190 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 11H), 6,05 (br d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,16 - 5,08 (m, 2H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 4,00 - 3,82 (m, 2H).

**Стадия 4:** (*R*)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота



Смесь бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг, 0,18 ммоль) и 30% HBr в AcOH (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (5 мл) и промывали метил-трет-бутиловым эфиром (5 мл × 2). Водный слой лиофилизировали с получением (*R*)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (75 мг) в виде соли HBr.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,28 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,64 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (br d, *J* = 4,0 Гц, 3H), 7,84 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 4,19 - 4,12 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H).

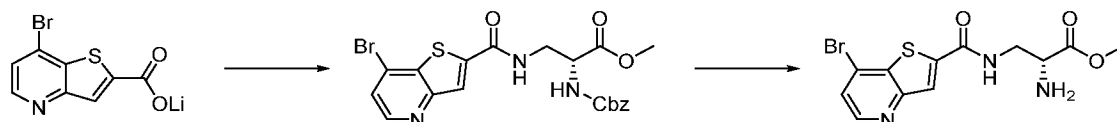
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 343,9, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,34.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -4,8 (с = 3,2 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

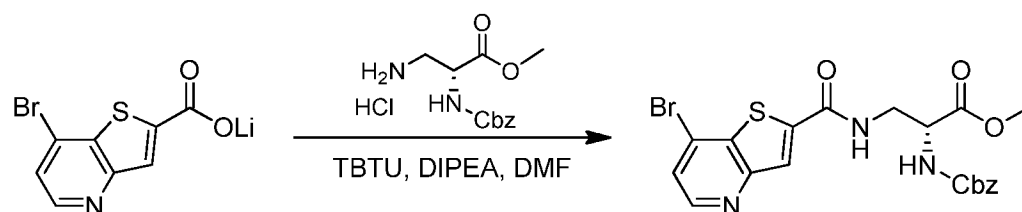
## Соединение 2и

### Метил(*R*)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения метил(*R*)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



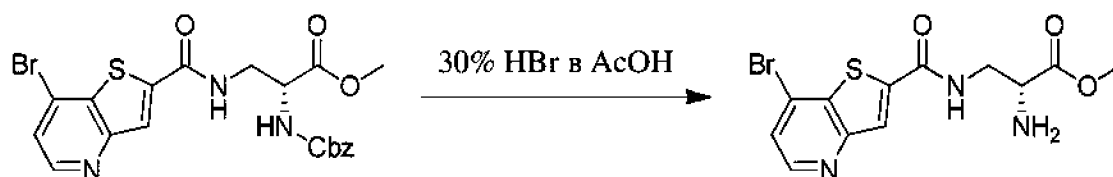
**Стадия 1:** метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (400 мг, 1,52 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли TBTU (730 мг, 2,27 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (392 мг, 3,03 ммоль) и метил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (437 мг, 1,52 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 80%) три раза с получением соединения метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (350 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,12 (br t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,63 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 2H), 7,37 - 7,23 (m, 5H), 5,09 - 4,99 (m, 2H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 3,75 - 3,58 (m, 5H).

**Стадия 2:** метил(*R*)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (340 мг, 0,69 ммоль) в 30% HBr в AcOH (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали. К остатку добавляли MeOH (2 мл) и затем метил-трет-бутиловый эфир (6 мл). Смесь фильтровали и твердое вещество собирали и высушивали с получением метил(*R*)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (230 мг) в виде соли HBr.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,28 (t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 8,64 (d,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,49 (br s, 3H), 8,40 (s, 1H), 7,84 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 5H).

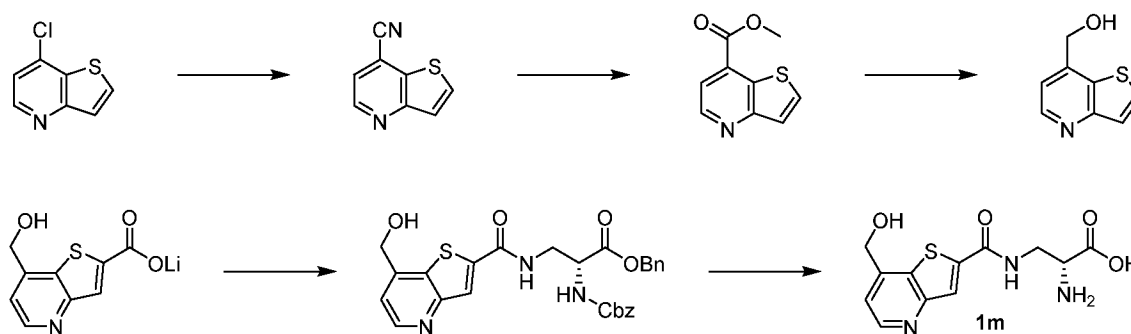
LCMS (MН+): масса/заряд = 358,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,39.

$[\alpha]^{20D} = 2,9$  ( $c = 3,5$  мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

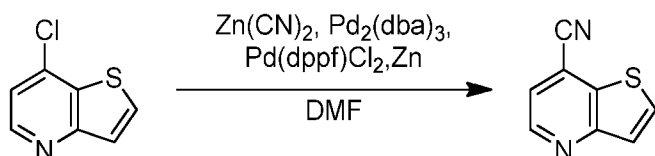
### Соединение 1i

#### (*R*)-2-Амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота

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



#### Стадия 1: тиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрил

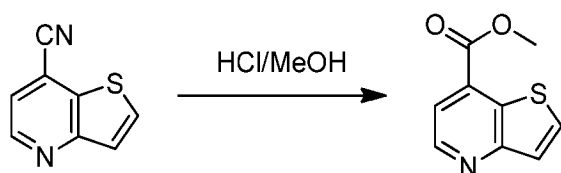


К раствору 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридина (5 г, 29,48 ммоль) и Zn(CN)<sub>2</sub> (3,77 г, 32,1 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,70 г, 2,95 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,16 г, 2,95 ммоль) и Zn в виде порошка (385 мг, 5,90 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 120°C

в течение 2 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (80 мл) и водой (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (60 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 3) и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 20%) с получением тиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрила (2,8 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,94 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,68 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,54 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H).

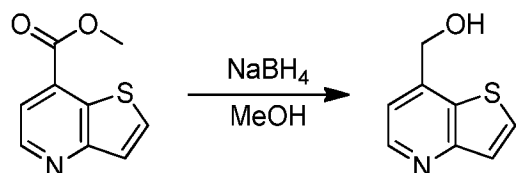
**Стадия 2:** метилтиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат



Смесь тиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрила (2,8 г, 17,5 ммоль) и  $\text{HCl/MeOH}$  (4 М, 50 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (10 мл) и pH доводили до 8 водным 2 н. раствором  $\text{NaOH}$ . Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 35%) с получением соединения метилтиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (2,7 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,89 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,86 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 7,63 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 4,07 (s, 3H).

**Стадия 3:** тиено[3,2-*b*]пиридин-7-илметанол

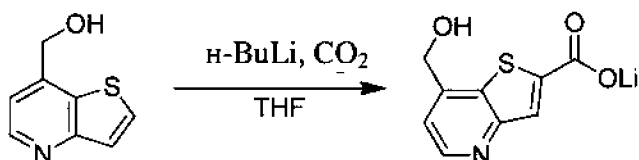


К раствору метилтиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (2,7 г, 14 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (30 мл) добавляли  $\text{NaBH}_4$  (793 мг, 21 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали с получением тиено[3,2-*b*]пиридин-7-илметанола (2,1 г).

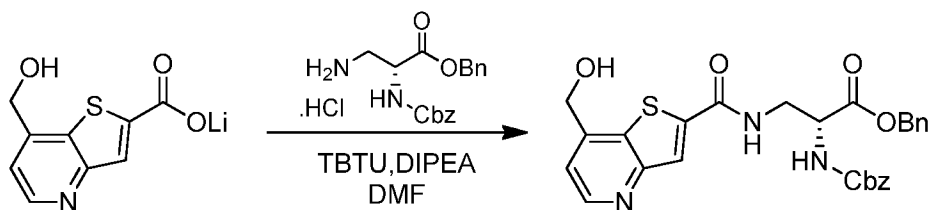
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,62 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 8,10 (d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,57 (d,  $J = 6,0$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 5,77 (t,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 4,82 (d,  $J = 5,6$  Гц, 2H).

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



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

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

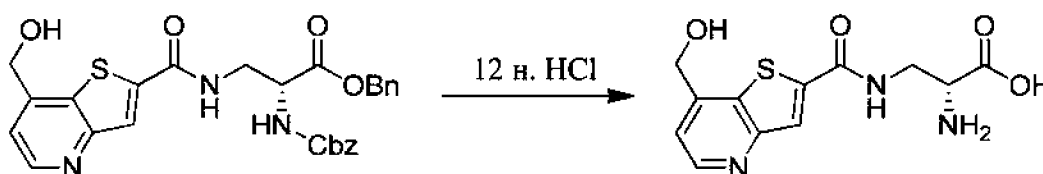


К раствору 7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (200 мг, неочищенный) в DMF (10 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния (448 мг, 1,39 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (360 мг, 2,79 ммоль) и бензил(R)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (339 мг, 0,93 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  3). Объединенные органические

слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash на силикагеле (DCM: MeOH при MeOH от 0% до 10%) с получением 200 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ O) с получением соединения бензил(R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,01 (br t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,69 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 10H), 5,86 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,15 - 5,00 (m, 4H), 4,83 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 3,76 - 3,58 (m, 2H).

**Стадия б:** (R)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота



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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 8,82 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,18 - 4,14 (m, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 1H).

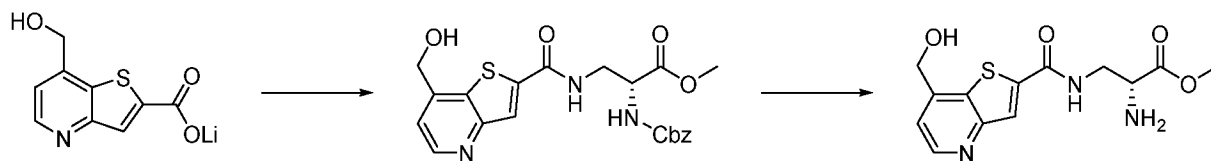
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 296,1, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,26.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = 5,0 (*c* = 1,2 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

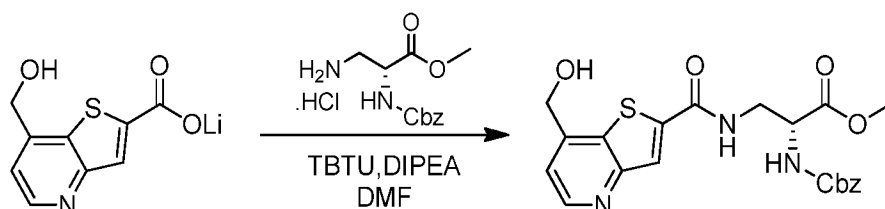
### Соединение 2v

#### Метил(R)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения метил(R)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



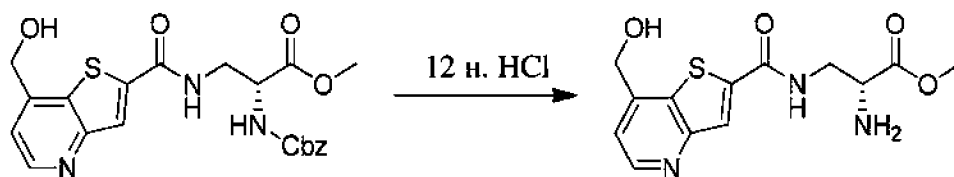
**Стадия 1:** метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (600 мг, неочищенный) в DMF (15 мл) добавляли TBTU (1,07 г, 3,35 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (1,08 г, 8,37 ммоль) и метил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (806 мг, 2,79 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Смесь очищали посредством Combi Flash на силикагеле (DCM: MeOH с MeOH от 0 до 10%) с получением 600 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ М) с получением соединения метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (200 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,00 (br t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 5H), 5,86 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 5,11 - 4,96 (m, 2H), 4,83 (d, *J* = 5,2 Гц, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 3,72 - 3,54 (m, 5H).

**Стадия 2:** метил(*R*)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (90 мг, 0,20 ммоль) в 12 н. HCl (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и лиофилизировали. К остатку затем добавляли HCl/MeOH (4 М, 15 мл) и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ М) с получением соединения метил(*R*)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (25 мг) в виде соли HCl.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,50 (br t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,79 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,71 (br s, 3H), 8,42 (s, 1H), 7,54 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 1H).

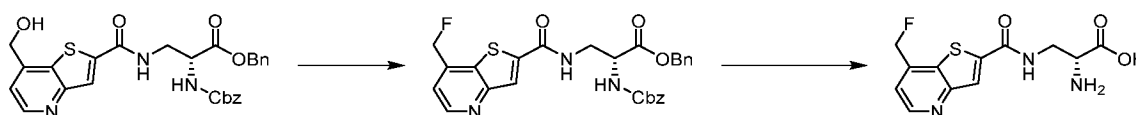
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 310,1, *t*<sub>R</sub> (мин, Способ ВВ) = 0,03 мин.

[α]<sup>20</sup>D = -1,8 (с = 4,5 мг/мл, CH<sub>3</sub>OH).

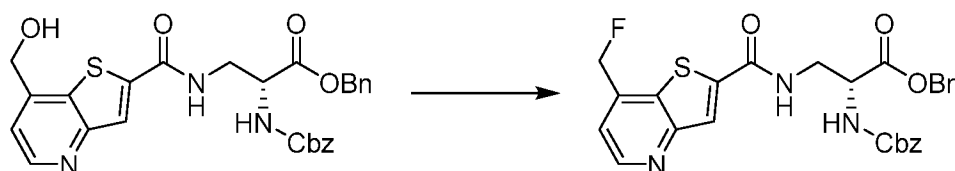
### Соединение 1J

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

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



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



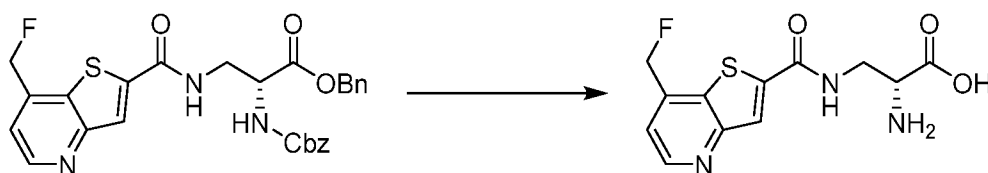
К раствору бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DAST (62 мг, 0,38 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакцию



гасили водой (1 мл) и концентрировали. К остатку добавляли воду (10 мл), pH доводили до 8 с помощью 2 н. раствора NaOH и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 100%) с получением соединения бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (25 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 12H), 6,11 (br d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 5,71 (d, *J* = 46,4 Гц, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,00 - 3,96 (m, 2H).

**Стадия 2:** (*R*)-2-амино-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота



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

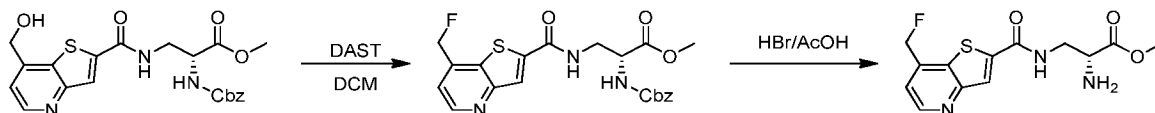
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,44 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,80 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,54 (br d, *J* = 3,6 Гц, 3H), 8,44 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 4,4 Гц, 1H), 5,87 (d, *J* = 46,0 Гц, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 2H).

LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 298,1, *t<sub>R</sub>* (мин, Способ ВВ) = 0,26.

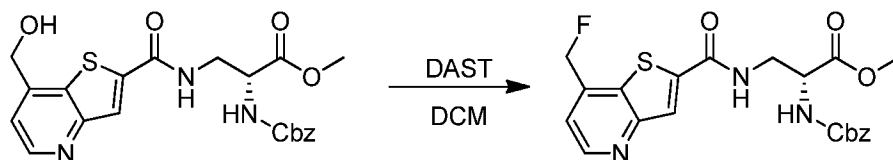
## Соединение 2w

### Метил(*R*)-2-амино-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения метил(*R*)-2-амино-3-(7-фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



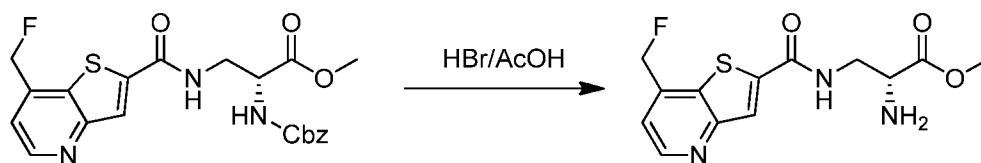
**Стадия 1:** метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору метил(*R*)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг, 0,23 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли DAST (73 мг, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой (1 мл) и концентрировали. К остатку добавляли воду (10 мл) и pH доводили до 8 с помощью 2 н. раствора NaOH и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 100%) с получением соединения метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (25 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,79 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,62 (br, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,8 Гц, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 5H), 6,20 (br, 1H), 5,70 (d, *J* = 46,4 Гц, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

**Стадия 2:** метил(*R*)-2-амино-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (20 мг, 0,045 ммоль) в 30% HBr в AcOH (3 мл) перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ P) с получением соединения метил(*R*)-2-амино-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (9 мг, выход 52%) в виде соли HCl.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (br, 1H), 8,80 (d,  $J = 4,4$  Гц, 1H), 8,66 (br s, 3H), 8,40 (s, 1H), 7,50 (d,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 5,86 (d,  $J = 46,4$  Гц, 2H), 4,30 - 4,31 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 3H).

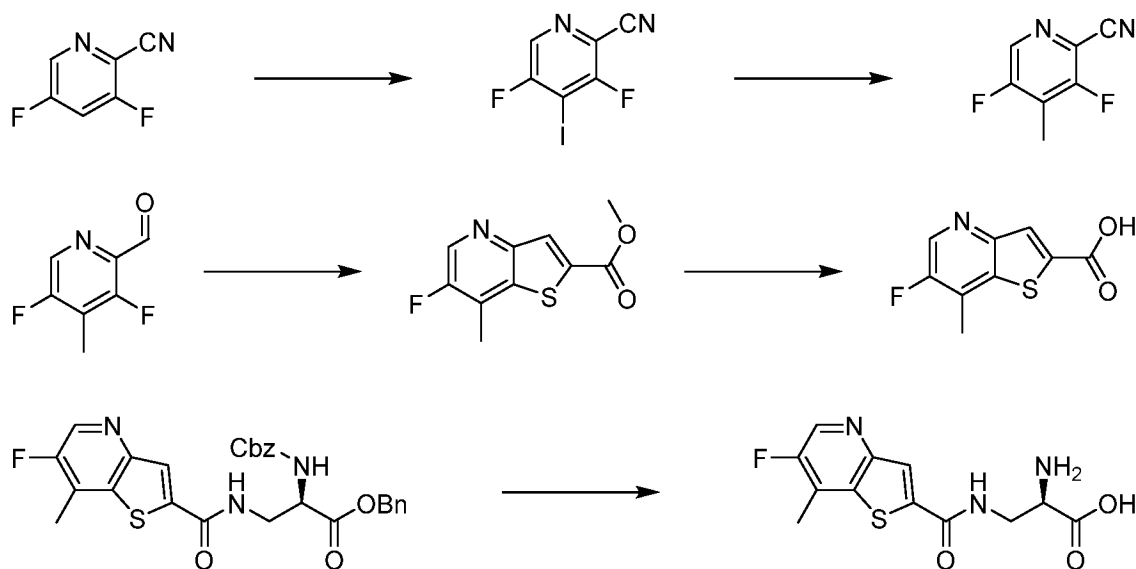
LCMS (MН $^+$ ): масса/заряд = 312,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,31.

$[\alpha]^{20D} = 2,0$  ( $c = 1,0$  мг/мл,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

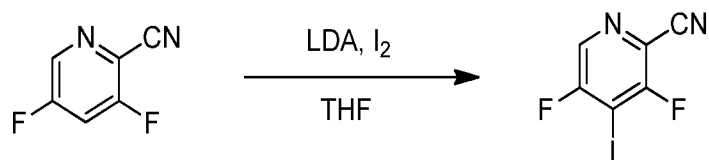
### Соединение 1k

#### (R)-2-Амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота

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



#### Стадия 1: 3,5-Дифтор-4-йодпиколинитрил

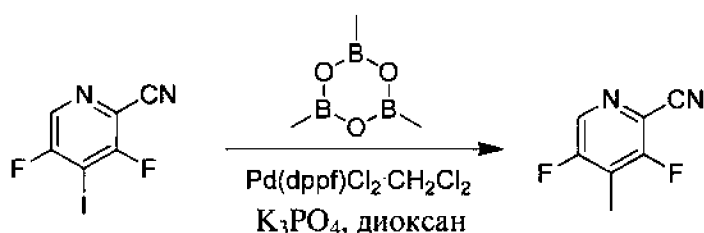


К раствору диизопропиламина (4,30 г, 42 ммоль) в THF (50 мл) добавляли  $n\text{-BuLi}$  (17 мл, 2,5 М в гексане) при  $-78^\circ\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Добавляли раствор 3,5-дифторпиколинитрила (5 г, 36 ммоль) в THF (50 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Добавляли  $\text{I}_2$  (9,51 г, 37,5 ммоль) порциями при  $-78^\circ\text{C}$  и полученную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в

течение 1 часа. Добавляли воду (50 мл) для гашения реакции. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash (силикагель, петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 0 до 30%) с получением 3,5-дифтор-4-йодпиколинонитрила (4,5 г).

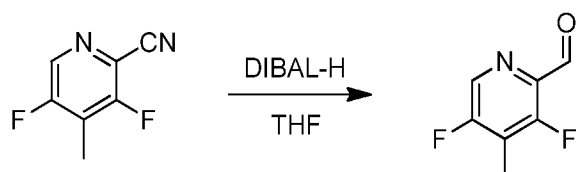
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,28 (s, 1H).

**Стадия 2:** 3,5-Дифтор-4-метилпиколинонитрил



Смесь 3,5-дифтор-4-йодпиколинонитрила (2 г, 7,52 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (5,39 г, 42,92 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,84 г, 2,26 ммоль) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (3,20 г, 15,08 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и продували с помощью  $\text{N}_2$  3 раза и затем смесь перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 10 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . К реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash (силикагель, петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 0 до 20%) с получением 900 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ N) с получением 3,5-дифтор-4-метилпиколинонитрила (270 мг).

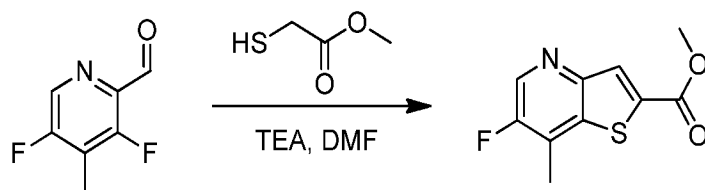
**Стадия 3:** 3,5-Дифтор-4-метилпиколинальдегид



К перемешиваемому раствору 3,5-дифтор-4-метилпиколинонитрила (270 мг, 1,75 ммоль) в THF (10 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H) (2,30 мл,

1M в толуоле, 2,30 ммоль) при  $-20^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и добавляли 1 н. HCl для доведения pH до 5-6. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (15 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3,5-дифтор-4-метилпиколинальдегида (270 мг).

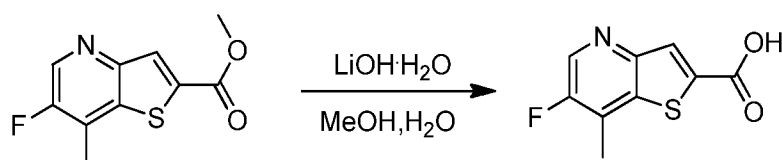
**Стадия 4:** метил-6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



К раствору 3,5-дифтор-4-метилпиколинальдегида (270 мг, неочищенный) в DMF (5 мл) медленно добавляли TEA (349 мг, 3,45 ммоль) и метил-2-меркаптоацетат (300 мг, 2,83 ммоль) и смесь перемешивали при  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Добавляли воду (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл  $\times$  2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash (силикагель, петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 0 до 50%) с получением неочищенного соединения (200 мг). Неочищенное соединение дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ S) с получением метил-6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (40 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 1,2$ Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

**Стадия 5:** 6-Фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота

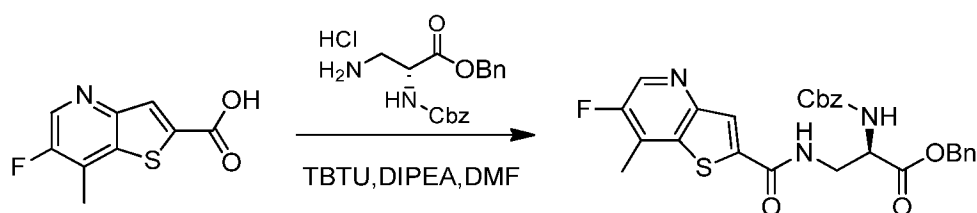


К раствору метил-6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (40 мг, 177,59 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляли раствор LiOH.H<sub>2</sub>O (22 мг, 524,26 мкмоль) в воде (1 мл) и полученную смесь перемешивали при  $30^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Растворитель удаляли.

Добавляли воду (2 мл), подкисляли нас. раствором  $\text{KHSO}_4$  до pH 3~4 и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (25 мг).

LC-MS:  $t_R = 1,267$  мин, масса/заряд = 212,0[M + H]<sup>+</sup>.

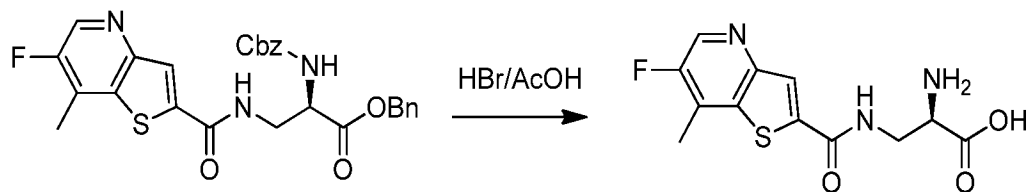
**Стадия 6:** бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь 6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 118 мкмоль), бензил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (52 мг, 142 мкмоль, соль HCl), тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния (57 мг, 177 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (31 мг, 241 мкмоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 30°C в течение 4 ч. Добавляли воду (2 мл) для гашения реакции и смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC ( $\text{SiO}_2$ , этилацетат: петролейный эфир = 1:1) с получением бензил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (25 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 8,53 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 10H), 6,08 (br d,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 5,30 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,69-4,55 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 2,52 (s, 3H).

**Стадия 7.** (*R*)-2-амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота в виде соли HBr



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

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,18 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,41-8,26 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 4,21-4,09 (m 1H), 3,86-3,78 (m, 1H), 3,76-3,67 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

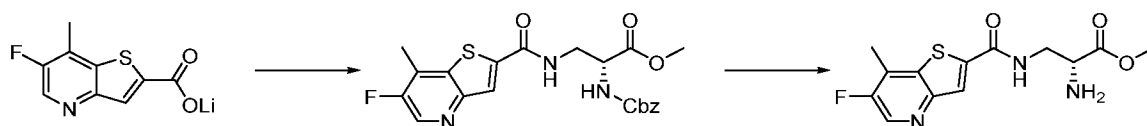
LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 298, *t<sub>R</sub>* (мин, Способ ВВ) = 0,34.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -16,00 (с = 2 мг/мл, MeOH).

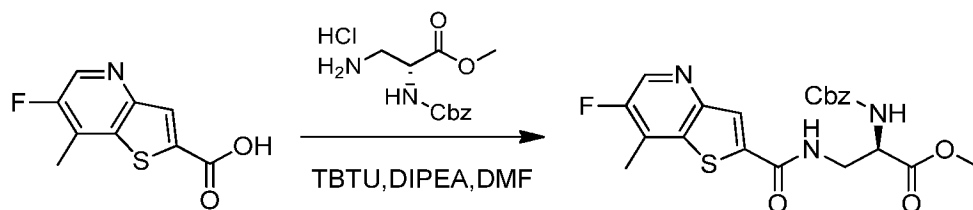
### Соединение 2х

#### Метил(*R*)-2-амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Общая схема синтеза для получения метил(*R*)-2-амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата показана ниже.



**Стадия 1:** метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

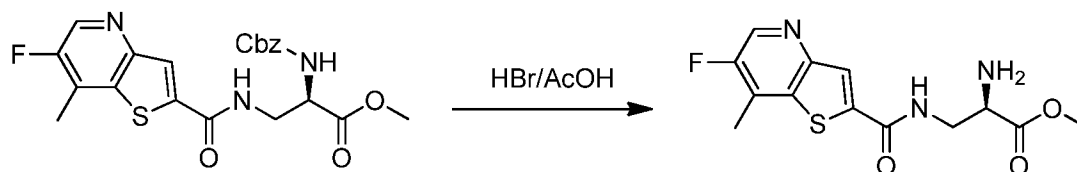


Смесь 6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 331,42 мкмоль), метил(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (115 мг, 0,4

ммоль, соль HCl), TBUT (160 мг, 0,5 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (89 мг, 0,69 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Добавляли воду (5 мл) для гашения реакции и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат: петролейный эфир = 1:1) с получением метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (70 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,46 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41-7,19 (m, 6H), 6,01-5,85 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,59-4,41 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

**Стадия 2:** метил(*R*)-2-амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (70 мг, 0,16 мкмоль) в 33% HBr в AcOH (2 мл) перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли. Неочищенное соединение промывали с помощью TBME (5 мл × 3), фильтровали и остаточный растворитель удаляли посредством лиофилизации с получением метил(*R*)-2-амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (50 мг) в виде соли HBr.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,21 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 8,71 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,63-8,37 (br s, 3H), 8,28 (s, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 3,85-3,71 (m, 5H).

LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 312,1, *t<sub>R</sub>* (мин, Способ ВВ) = 0,38.

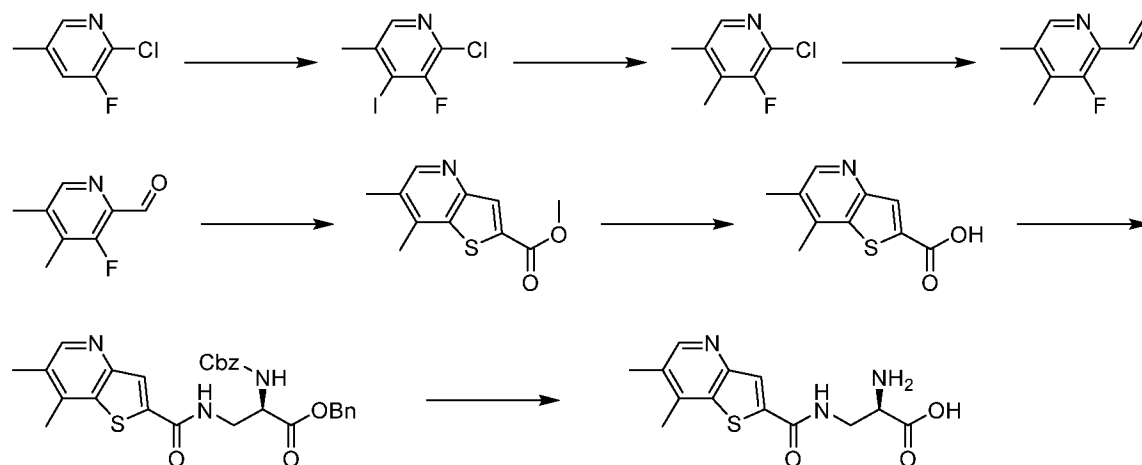
[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -2,00 (с = 3 мг/мл, MeOH).

## Соединение 1I

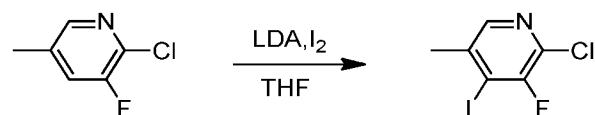
**(*R*)-2-Амино-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота**



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



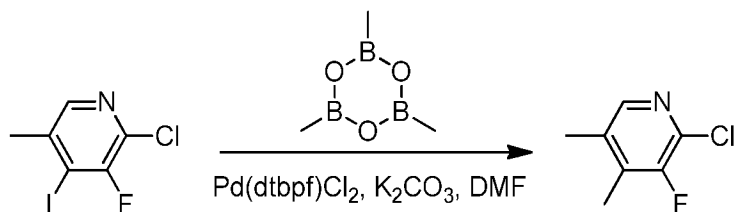
**Стадия 1:** 2-Хлор-3-фтор-4-йод-5-метилпиридин



К раствору диизопропиламина (5,8 мл, 41 ммоль) в THF (50 мл) добавляли  $n\text{-BuLi}$  (17,5 мл, 2,5 М в гексане) при  $-78^\circ\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор 2-хлор-3-фтор-5-метилпиридина (5,00 г, 34,4 ммоль) в THF (50 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа.  $\text{I}_2$  (9,50 г, 37,4 ммоль) порциями добавляли при  $-78^\circ\text{C}$  и полученную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Добавляли нас. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) для гашения реакции с последующим добавлением воды (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и экстракцией этилацетатом (100 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл  $\times$  2), нас. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-3-фтор-4-йод-5-метилпиридина (8,2 г).

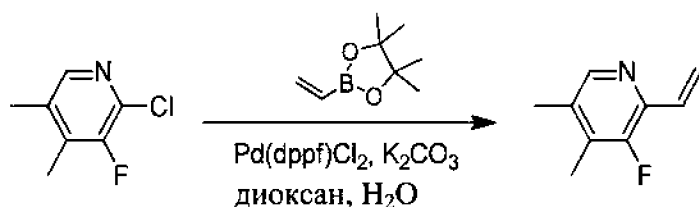
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,97 (s, 1H), 2,47 (s, 3H).

**Стадия 2:** 2-Хлор-3-фтор-4,5-диметилпиридин



Смесь 2-хлор-3-фтор-4-йод-5-метилпиридина (4,20 г, 15,5 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (4,27 г, 34,0 ммоль),  $K_2CO_3$  (4,28 г, 30,9 ммоль) и  $Pd(dtbbpf)Cl_2$  (1,01 г, 1,55 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали посредством продувки с помощью  $N_2$  и затем смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  в течение 16 ч. Затем дополнительно добавляли 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (4,27 г, 34,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение еще 16 ч. Добавляли воду (20 мл) для гашения реакции с последующей экстракцией этилацетатом (20 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл  $\times$  2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством Combi Flash (силикагель, петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 0 до 10%) с получением 2-хлор-3-фтор-4,5-диметилпиридина (1,2 г).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 1H), 2,22 - 2,27 (m, 6H).

**Стадия 3:** 3-Фтор-4,5-диметил-2-винилпиридин

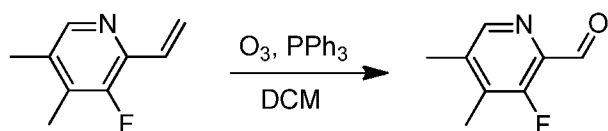


Смесь 2-хлор-3-фтор-4,5-диметилпиридина (1,70 г, 10,7 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (2,46 г, 15,9 ммоль),  $Pd(dppf)Cl_2$  (780 мг, 1,07 ммоль) и  $K_2CO_3$  (2,94 г, 21,3 ммоль) в смеси диоксана (80 мл) и воды (8 мл) дегазировали посредством продувки с помощью  $N_2$  и затем смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 16 ч в атмосфере  $N_2$ . Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл  $\times$  2), высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали

посредством Combi Flash (силикагель, петролейный эфир/этилацетат с этилацетатом от 0 до 30%) с получением 3-фтор-4,5-диметил-2-винилпиридина (1,0 г).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (s, 1H), 7,04 - 6,82 (m, 1H), 6,31 (dd,  $J = 2,0$  Гц, 17,6 Гц, 1H), 5,48 (dd,  $J = 2,0$  Гц, 11,2 Гц, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,18 (d,  $J = 2,0$  Гц, 3H).

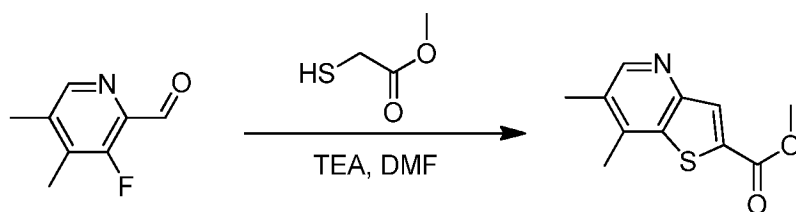
**Стадия 4:** 3-Фтор-4,5-диметилпиколинальдегид



Озон (15 фунтов/кв. дюйм) барботировали через раствор 3-фтор-4,5-диметил-2-винилпиридина (1,00 г, 6,61 ммоль) в  $\text{DCM}$  (200 мл) при  $-70^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Затем добавляли  $\text{PPh}_3$  (2,08 г, 7,94 ммоль) при  $-70^\circ\text{C}$ , смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и полученный осадок очищали посредством Combi Flash на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат с этилацетатом от 0 до 50%) с получением 3-фтор-4,5-диметилпиколинальдегида (600 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

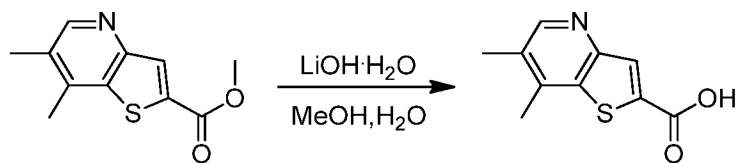
**Стадия 5:** Метил-6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



К раствору 3-фтор-4,5-диметилпиколинальдегида (550 мг, 3,59 ммоль) в  $\text{DMF}$  (10 мл) добавляли TEA (1 мл, 7,18 ммоль) и смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, затем медленно добавляли метил-2-сульфанилацетат (460 мг, 4,33 ммоль). Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Добавляли воду (10 мл) для гашения реакции и смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл  $\times$  2), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением метил-6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (800 мг), который использовали без какой-либо дополнительной очистки.

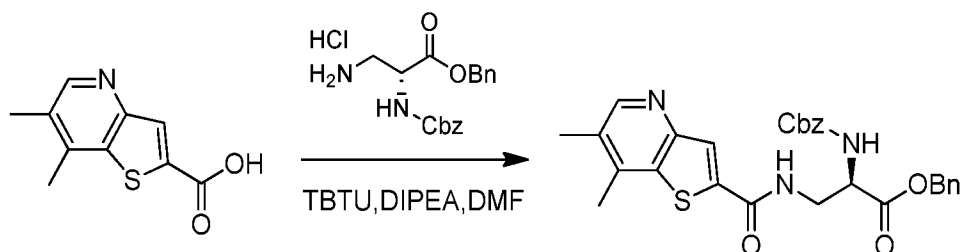
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

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



К раствору метил-6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (400 мг, неочищенный) в MeOH (8 мл) добавляли раствор LiOH·H<sub>2</sub>O (160 мг, 3,81 ммоль) в воде (2 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и добавляли воду (5 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (5 мл × 2). Водный слой подкисляли нас. раствором KHSO<sub>4</sub> до pH 3. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (140 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,60 (brs, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

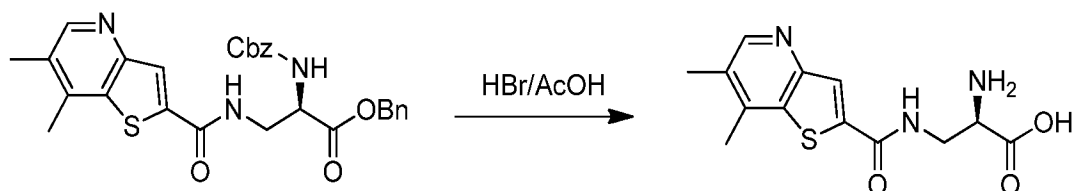
**Стадия 7:** бензил(R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь 6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 338 мкмоль), бензил(R)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (148 мг, 406 мкмоль, соль HCl), тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (163 мг, 508 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (88,0 мг, 677 мкмоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли воду (5 мл) для гашения реакции и смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл × 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат: петролейный эфир = 2:1) с получением бензил(R)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 10H), 7,08 (br s, 1H), 6,01 (d,  $J = 6,4$  Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,63 (d,  $J = 3,6$  Гц, 1H), 4,00 - 3,81 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

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



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

(*R*)-2-амино-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (77 мг) в виде соли  $\text{HBr}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,27 (t,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,29 - 8,41 (m, 3H), 8,27 (s, 1H), 4,11 - 4,22 (m, 1H), 3,72 - 3,84 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

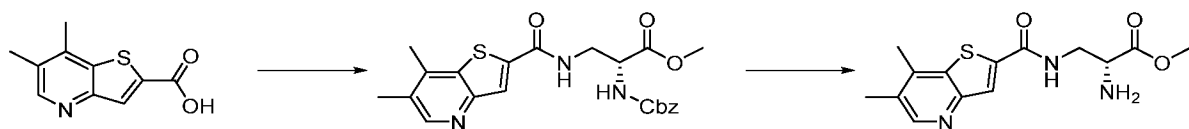
LCMS ( $\text{M}^+\text{H}$ ): масса/заряд = 294,2,  $t_R$  (мин, Способ ВВ) = 0,24.

$[\alpha]^{20\text{D}} = -3,00$  ( $c = 6$  мг/мл,  $\text{MeOH}$ ).

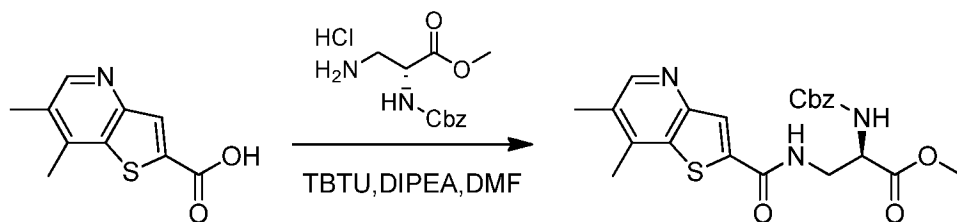
### Соединение 2y

#### Метил(*R*)-2-амино-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

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



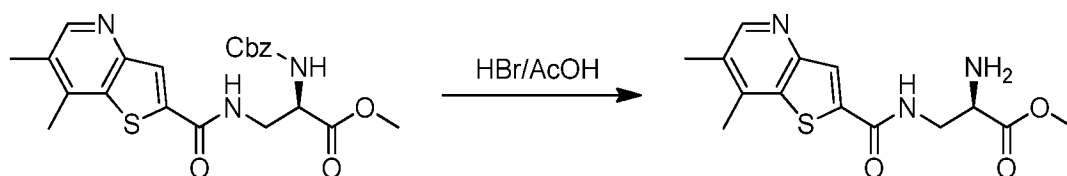
**Стадия 1:** (*R*)-метил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь 6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 337 мкмоль), (*R*)-метил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (117 мг, 0,40 ммоль, соль HCl), TBTU (163 мг, 0,51 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (88 мг, 0,68 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Добавляли воду (5 мл) для гашения реакции и смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл × 2), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO<sub>2</sub>, этилацетат: петролейный эфир = 2:1) с получением метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 6H), 6,00 (d, J=6,4 Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,02 - 3,81 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

**Стадия 2:** метил(*R*)-2-амино-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь метил(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг, 0,23 ммоль) в 33% HBr в AcOH (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли. Твердое вещество суспендировали в AcOH (5 мл), фильтровали, промывали с помощью AcOH (1 мл × 2) и лиофилизировали с получением метил(*R*)-2-амино-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (65 мг) в виде соли HBr.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,33 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59-8,40 (br s, 3H), 8,29 (s, 1H), 4,42-4,17 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 5H), 2,60 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

LCMS (MН<sup>+</sup>): масса/заряд = 308,1, *t<sub>R</sub>* (мин, Способ ВВ) = 0,30 мин.

[α]<sup>20</sup><sub>D</sub> = -2,00 (с = 5 мг/мл, MeOH).

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

Пример 1а: Данные по аффинности и данные по проницаемости для исходных соединений пролекарств формулы I

Сцинтилляционный анализ сближения (SPA).

Для определения аффинности соединения по настоящему изобретению применяли SPA. Анализ проводится в формате, предусматривающем использование 384-луночного планшета (OptiPlate-384), где каждая лунка содержит смесь 5 мкл тестируемого соединения, 5 мкл NR1s1s2 (лигандсвязывающие домены рецептора NMDA, MW 35,6 кДа, конечная концентрация 0,075 мкг/лунка), 5 мкл [3H]-MDL-105,519 (меченный радиоактивным изотопом, обладающий высокой аффинностью антагонист рецептора глутамата N-метил-D-аспартата (NMDA) в сайте связывания глицина, полученный от Sigma Aldrich, конечная концентрация 5 нМ, Kd = 1,3 нМ), шарики для визуализации, покрытые 5 мкл стрептавидина (№ по каталогу Perkin Elmer: RPNQ0273, 8 мкг/лунка). Буфер для анализа содержал 100 мМ HEPES-NaOH, 150 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 10% глицерин при pH 7,4 в ультрачистой воде. Неспецифическое связывание определяли посредством включения 10 мкМ L-689560 (высокоактивного антагониста NMDA) и общее связывание определяли посредством включения 1% DMSO. Через 30 минут инкубации в темноте (встряхиватель Multi-microplate Genie) шарики для SPA выдерживаются 3 ч, после чего сигнал считывается с помощью устройства Viewlux (Perkin Elmer). Нормализованные данные используются для расчета значений IC50 и Ki.

**Анализ проницаемости Papp(AB) с применением MDR1-MDCKII**

Клетки MDR1-MDCKII (полученные от Piet Borst при Нидерландском институте рака) высевали на полиэтиленовые мембраны (PET) в 96-луночных системах для вставки BD при  $2,5 \times 10^5$  клеток/мл в течение 4-7 дней для образования монослоя конфлюэнтных клеток.

Экспериментальная процедура:

тестируемые соединения разбавляли буфером для переноса (HBSS с 10 мМ HEPES, с добавлением 1% BSA, pH 7,4) из исходного раствора DMSO до концентрации 0,5 мкМ

(DMSO: 0,4%) и наносили на апикальную или базолатеральную сторону монослоя клеток. Проницаемость тестируемых соединений в направлении от А к В или от В к А определяли в трех повторностях в течение 60-минутной инкубации при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> с относительной влажностью 95%. Кроме того, также определяли коэффициент эффлюкса для каждого соединения. Определяли количество тестируемых и эталонных соединений посредством анализа LC/MS/MS на основании соотношения площади пиков аналита/IS.

Эталонные соединения: фенотерол (конц.: 2 мкМ) использовали в качестве маркера низкой проницаемости и пропранолол (конц.: 2 мкМ) использовали в качестве маркера высокой проницаемости для проницаемости от А к В, кроме того, включали проницаемость субстрата Р-гликопротеина (дигоксин) в обоих направлениях.

Анализ данных:

коэффициент кажущейся проницаемости  $P_{app}$  (см/с) вычисляли с применением уравнения:

$$P_{app} = (dCr/dt) \times V_r / (A \times C_0) \quad (1),$$

где  $dCr/dt$  представляет собой суммарную концентрацию соединения в приемной камере в виде функции времени (мкМ/с);  $V_r$  представляет собой объем раствора в приемной камере (0,05 мл на апикальной стороне; 0,25 мл на базолатеральной стороне);  $A$  представляет собой площадь поверхности для переноса, т. е. 0,0804 см<sup>2</sup> для площади монослоя;  $C_0$  представляет собой начальную концентрацию в донорной камере (мкМ).

Эффлюкс рассчитывали с применением уравнения:

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = P_{app}(BA)/P_{app}(AB) \quad (2)$$

Рассчитывали массовый баланс (извлечение). Массовый баланс определяется следующим образом: суммарное количество соединения, извлеченное из акцепторной камеры, и соединение, остающееся в донорной камере в конце эксперимента, деленное на исходное количество донорного соединения. Массовый баланс должен быть



настолько высоким, насколько это возможно. Критерий: извлечение < 50% является недостаточным.

Чтобы оценить целостность монослоя клеток измеряли проницаемость красителя Lucifer Yellow в одном направлении (от А к В). Процент красителя Lucifer Yellow рассчитывали в лунках для контроля в виде оценки общей целостности клеточной мембраны. Лунки считали полностью приемлемыми, если % красителя Lucifer Yellow составляет менее 2%.

Таблица 3а. Данные по проницаемости и данные по  $K_i$  исходных соединений по настоящему изобретению

Соединение	$K_i$ SPA (нМ)	Проницаемость Papp(AB) (значения представлены в виде $\times 10^{-6}$ см/с)
1a	170	BLOQ
1b	140	BLOQ
1c	96	BLOQ
1d	860	BLOQ
1e	690	BLOQ
1f	360	1,03
1g	220	BLOQ
1h	63	NT
1i	3900	NT
1j	180	NT
1k	260	NT
1l	490	0,47

BLOQ = ниже уровня количественного определения

NT = не тестировали

В таблице 3а показано, что соединения формулы V характеризуются аффинностью к сайту связывания глицина рецептора NMDA.

Пример 1b: Данные по проницаемости для соединений пролекарств по настоящему изобретению

Эксперименты для пролекарств были идентичны экспериментам для исходных соединений, проиллюстрированных в таблице 3а. Результаты перечислены в таблице 3б. Результаты демонстрируют, что пролекарства на основе исходных соединений обладают улучшенной проницаемостью по сравнению с соответствующими исходными соединениями.

Таблица 3б. Проницаемость соединений пролекарств по настоящему изобретению.

Пример	Проницаемость Papp(AB) (значения представлены в виде $\times 10^{-6}$ см/с)
2a	8,36
2b	9,25
2c	14,75
2d	15,19
2e	10,32
2f	18,44
2g	7,11
2h	6,11
2i	8,19
2j	11,94
2k	4,77
2l	6,50

Пример	Проницаемость $P_{app}(AB)$ (значения представлены в виде $\times 10^{-6}$ см/с)
2m	8,68
2n	5,86
2o	NT
2p	0,81
2q	1,97
2r	5,54
2s	12,34
2t	4,81
2u	NT
2v	1,16
2w	4,19
2x	15,50
2y	7,08

### Пример 2. Данные воздействия in vivo

Процедура in vivo.

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

Сбор образцов.

Серийные образцы крови собирали из латеральной хвостовой вены в обозначенные моменты времени ( $n = 3$  в момент времени), затем крыс подвергали глубокой анестезии, индуцированной

изофлураном, перед удалением головного мозга ( $n = 3$  в момент времени). Образцы крови стабилизировали против дальнейшего метаболизма *ex vivo* посредством добавления ингибитора эстеразы (100 мкМ диизопропилфторфосфата). Подобным образом, ингибитор эстеразы (100-125 мкМ) включали в буфер для гомогената головного мозга.

Кровь собирали в покрытые K3-EDTA пробирки и образцы осторожно переворачивали для обеспечения гомогенности образца. Пробирки центрифугировали при  $3300 \times g$  в течение 10 мин. при максимальной температуре  $4^{\circ}\text{C}$  и образцы плазмы крови переносили в пробирки Micronic. Образцы головного мозга иссекали после умерщвления животных, слегка "обмакивали" фильтровальной бумагой для удаления разлития крови снаружи и переносили в пробирки Covaris AFA. Образцы плазмы крови и головного мозга хранили при  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа.

Подготовка образцов.

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

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

## LC-MS/MS.

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

Концентрации пролекарства и лекарственного средства в плазме крови и головном мозге выражали количественно по калибровочным стандартам, согласованным с матрицей. Данные по накоплению в крови и головном мозге указаны в таблице ниже.

Таблица 4: данные по воздействию *in vivo* соответствующего исходного соединения после введения пролекарства по настоящему изобретению самцам крыс Спрег-Доули

<b>Доза соединения</b>	<b>Соединение Количественное значение</b>	<b>Доза мг/кг</b>	<b>Общая концентрация в плазме крови (нг/мл) через 30 мин. после введения дозы</b>	<b>Общая концентрация в головном мозге (нг/мл) через 30 мин. после введения дозы</b>
2a	1a	2	303	4,9

2b	1b	1	421	29,8
1c	1c	2	270	8,4
2c	1c	2	176	176
2d	1c	2	568	67
2f	1c	2	500	BLOQ
2m	1c	2	156	7,3
2u	1h	2	186	BLOQ

BLOQ = ниже уровня количественного определения

### Пример 3 – тест максимального электрошока

Не подвергнутых воздействию крыс акклиматизировали в манипуляционном кабинете в их обычных клетках с пищей и водой, доступными *ad libitum*. Всех крыс взвешивали в начале исследования и произвольным образом разделяли на группы обработки. Отдельным группам обработки вводили либо 10% гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (носитель), либо соединение 2с (3, 10 или 30 мг/г), введение дозы животным проводили посредством подкожной инъекции за 30 мин до начала теста в соответствии с группами обработки. Крыс по отдельности оценивали в отношении возникновения тонической судороги разгибателя задней конечности с применением стимулятора Hugo Sachs Elektronik, который подавал регулируемый постоянный ток (1-300 мА) продолжительностью 0,3 секунды посредством роговичных электродов. Интенсивность стимула изменяли с типичного исходного уровня, составляющего 25 мА, посредством способа регуляции шокового воздействия "вверх и вниз". Таким образом, первая крыса в группе обработки получала шоковое воздействие при значении тока, соответствующем ожидаемому или предполагаемому судорожному порогу ( $CC_{50}$ ), то есть значении тока, вызывающем тоническую судорогу разгибателя задней конечности у 50% животных. Для последующих животных интенсивность стимула понижали или повышали с интервалами в  $\log 0,06 : 10^{(1+x*0,06)}$  мА, если предыдущая крыса демонстрировала или не демонстрировала тоническую судорогу разгибателя задней конечности соответственно. Данную процедуру продолжали для всех крыс в группе

обработки. Данные, полученные от экспериментальных групп при  $n = 12-16$ , использовали для расчета значений  $CC_{50}$  согласно способу Kimball et al. (Kimball A, Burnett W, Doherty D. Chemical protection against ionizing radiation. I. Sampling methods for screening compounds in radiation protection studies with mice. *Radiat Res.* 1957;7(1):1–12). Значительные различия между животными, обработанными лекарственным средством и средой-носителем, оценивали согласно Litchfield и Wilcoxon (Litchfield J, Wilcoxon F. A simplified method for evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther.* 1949; 96(1): 99–113).

Как показано на ФИГ. 1, введение соединения 2с в дозах, составляющих 3, 10 и 30 мг/кг подкожно, демонстрировало дозозависимые эффекты при максимальном пороге электрошока.

#### Пример 4 – тест принудительного плавания

Взрослые самцы крыс Wistar Kyoto от Envigo (ранее Harlan; Блэкторн, Великобритания). Животные содержатся в контролируемых условиях ( $21 \pm 1^\circ\text{C}$ ,  $37 \pm 1\%$ , циклы свет/темнота 12/12 ч, свет включается в 8 часов утра) с пищей и водой, доступными *ad libitum*. Во всех исследованиях крыс WKY произвольным образом распределяли на максимум 5 групп обработки ( $n = 20$  на группу). Крысы WKY получали либо одно введение либо солевого раствора (среда-носитель), либо кетамина (5 мг/кг), либо соединения 2с (3, 10 или 30 мг/кг) согласно группе обработки. Введение дозы животным проводили посредством подкожной инъекции за 24 ч до теста g. Крыс WKY по отдельности помещали в стеклянный цилиндр (высота 50 см, диаметр 20 см), содержащий 30 см воды при  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , в течение фазы теста продолжительностью 5 мин. В ходе сеанса тестирования регистрировали (с применением видеокамеры, установленной над цилиндром, для последующего анализа поведения) время неподвижности (с). Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) использовали для выявления статистической значимости в данных FST. Критерий наименьшей значимой разницы Фишера (LSD) использовали для апостериорного анализа. Значения вероятности, составляющие  $P < 0,05$ , считали статистически значимыми. Статистический анализ проводили с применением SPSS.

Как показано на ФИГ. 2, введение соединения 2с в дозах, составляющих 3, 10 и 30 мг/кг подкожно, демонстрировало значительные эффекты на время неподвижности при дозе 30 мг/кг.

#### Пример 5 – электроэнцефалография в состоянии покоя (rsEEG) у крыс

##### Процедура хирургического вмешательства

В день проведения хирургического вмешательства крыс (270–300 г) подвергали анестезии с применением подкожной (SC) инъекции 0,25 мл/100 г Hypnorm/Dormicum в соотношении 1:1 и закрепляли в стереотаксической раме (David Kopf Instruments, Тахунга, Калифорния, США) с помощью тупых ушных фиксаторов. Marcain (0,2 мл SC) вводили посредством инъекции под кожу головы, и гель (нейтральный офтальмологический гель) наносили на глаза для предупреждения высыхания слизистой оболочки. Просверливали отверстия в черепе для обеспечения установки двух глубоких электродов (серия E363; PlasticsOne, Роанок, Вирджиния, США) в левой и правой пре/инфраламбической PFC (AP: 3,0 мм от шва брегмы, медиально-латерально (ML): +/- 0,7 мм от сагиттального шва и DV: 3,0 мм от твердой мозговой оболочки) и таламуса (AP: -2,8 мм от шва брегмы, ML: +0,7 мм от сагиттального шва и DV: 4,4 мм от твердой мозговой оболочки) и трех винтовых электродов в вертексе (AP: -2 мм от шва брегмы, ML: +2,0 мм от сагиттального шва), эталонного электрода (AP: +8,0 мм и ML: -2,0 мм), и заземляющего электрода (AP: -5 мм, ML: +5 мм). Во время хирургического вмешательства крысам обрезали когти для предупреждения расчесывания ран после хирургического вмешательства. После завершения хирургических вмешательств крыс помещали под согревающие лампы до прихода в сознание (на максимум 4 ч). Размоченные в воде пеллеты корма помещали в домашнюю клетку, чтобы крысы легко и быстро могли начать питаться. Предоставляли дополнительное количество мюсли для ускорения восстановления. Крыс обрабатывали с применением Norodyl и Noromox в общей сложности в течение 5 дней и тщательно наблюдали за ними во время 10–14-дневного послеоперационного периода восстановления. Вес тела животных регистрировали ежедневно. Ни одна из крыс не потеряла более 10% своего предоперационного веса тела. Швы удаляли через 7–10 дней. В конце экспериментов



электрическое повреждение осуществляли через все регистрирующие электроды, и головной мозг разрезали для визуальной микроскопической проверки места установки электрода. Различия между значениями импеданса глубоких и винтовых электродов устраняли путем исследования относительных изменений мощности, и источники синфазных помех защищали от считывания в экранирующих боксах и исключали значения мощности около 50 Гц, 100 Гц и 150 Гц из анализа.

#### Электрофизиологические зарегистрированные значения

Крыс брали ежедневно и обеспечивали им привыкание к боксу для регистрации за неделю до начала сеансов регистрации. Регистрацию проводили во время фазы темноты цикла свет/темнота. В 8 часов утра крыс (400–500 г) по отдельности переносили в акриловую камеру (ширина 30 см, глубина 45 см, высота 55 см), расположенную в электроэкранированном звуконепроницаемом боксе (ширина 90 см, глубина 55 см, высота 65 см), и присоединяли к шестиугольному проводу, отходящему от вращающегося вертлюга, что обеспечивало свободное передвижение в пределах бокса для регистрации. Крысам обеспечивали привыкание в течение 2 ч, затем в течение 45 минут регистрировали исходный уровень, после чего крысам посредством подкожной инъекции вводили 10% гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин (среда-носитель), 10 мг/кг кетамина в солевом растворе или 20 мг/кг соединения 2с в 10% HP $\beta$ CD и оставляли в боксе в течение еще двух ч. Крыс подвергали сеансам регистрации только один раз в неделю с по меньшей мере шестью днями между сеансами регистрации для обеспечения выведения соединений. Аналоговые сигналы LFP/ECoG амплифицировали и пропускали через полосовой фильтр при 0,01–300 Гц (Precision Model 440; Brownlee, Пало-Альто, Калифорния, США) и конвертировали в цифровой сигнал при частоте дискретизации 1 кГц (CED Power 1401, Power 1 (625 кГц, 16 бит) и CED Expansion ADC16; CED, Кембридж, Великобритания). Аналоговый заграждающий фильтр с частотой 50 Гц (точная модель 440, Brownlee) использовали для сигналов LFP/ECoG первого набора данных, но не использовали в последующих фармако-EEG экспериментах. Видеозаписи обрабатывали в EthoVision с получением сигнала подвижности, который затем отбирали в Spike2 наряду с сигналами LFP/ECoG с задержкой для последующей синхронизации сигналов.

### Анализ данных

Разработку алгоритма определения двигательного статуса и статус-специфических фармако-электроэнцефалографических анализов проводили в MATLAB R2017a (The MathWorks, Inc., Натик, Массачусетс, США) с использованием функций из комплекта инструментов sigTOOL. Значительные различия между животными, обработанными лекарственным средством и средой-носителем, оценивали согласно критерию истинной значимой разницы Тьюки.

Как показано на ФИГ. 3а, 3b, 3с, 3d, введение соединения 2с в дозе, составляющей 20 мг/кг подкожно, демонстрировало значительные эффекты на высокочастотные колебания при электроэнцефалографии в состоянии покоя и было сходным с эффектами, наблюдаемыми для кетамина.

### Пример 6 – исследования микродиализа у крыс

Использовали самцов крыс Sprague-Dawley с исходным весом 275–300 г. Животных содержали при 12-часовом цикле свет/темнота в контролируемых условиях при обычной температуре внутри помещения ( $21\pm 2^\circ\text{C}$ ) и влажности ( $55\pm 5\%$ ) с обеспечением доступа к корму и водопроводной воде ad libitum.

Крыс подвергали анестезии с применением hypnorm/dormicum (2 мл/кг) и внутричерепральных направляющих канюль

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

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

В день эксперимента зонд для микродиализа (СМА/12, диаметр 0,5 мм, длина 3 мм) вводили через направляющую канюлю. Зонд подсоединяли через двухканальное

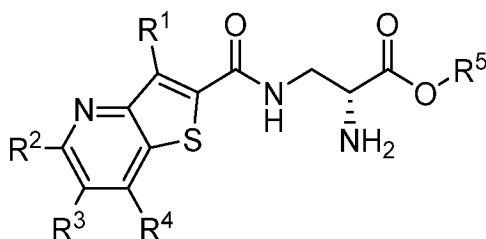
поворотное соединение к насосу для выполнения микроинъекций. Перфузию зонда для микродиализа с помощью фильтрованного раствора Рингера (145 мм NaCl, 3 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1,2 mM CaCl<sub>2</sub>) начинали незадолго до ввода зонда в головной мозг и продолжали на протяжении эксперимента при постоянной скорости потока 1 мкл/мин. После стабилизации в течение 180 мин. начинали проведение экспериментов. Диализаты собирали каждые 20 мин. в полистироловые микрофлаконы, содержащие трифторуксусную кислоту (конечная концентрация 0,25%) при 4°C. После завершения экспериментов животных умерщвляли и головной мозг удаляли, и верифицировали место установки зонда.

Извлечение вещества *in vitro* для зондов определяли с применением стоковых растворов соединения 2с и соединения 1с при 1000 нг/мл. Эксперименты проводили при комнатной температуре. Для каждого соединения три зонда для микродиализа (СМА/З) вводили в пробирки, содержащие исходные растворы. Перфузию зонда для микродиализа с помощью фильтрованного раствора Рингера начинали незадолго до ввода зонда в исходные растворы и продолжали на протяжении эксперимента при постоянной скорости потока 1 мкл/мин. После стабилизации в течение 60 мин. с помощью каждого зонда собирали 3 последовательных образца с интервалом 20 мин.

Как показано на ФИГ. 4, наблюдались значительные внеклеточные уровни соединения 1с в вентральном гиппокампе крысы после системного введения соединения 2с, введенного подкожно в дозе 30 мг/кг.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



I

$R^1$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила, циано,  $C_3$ -циклоалкила и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила, циано,  $C_3$ -циклоалкила и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-4}$ галогеналкила, циано,  $C_3$ -циклоалкила и  $C_{1-4}$ алкила;

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

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

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

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

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

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

указанные C<sub>1-3</sub>алкил и C<sub>1-3</sub>алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-5</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, гидроксиалкила, C<sub>1-4</sub>гидроксигалогеналкила, R<sup>8</sup>, WR<sup>8</sup> и W(OR<sup>9</sup>);

W выбран из группы, состоящей из C<sub>1-3</sub>алкилена и -CH<sub>2</sub>C(O)-;

R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила, фенила, 4-, 5- или 6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкокси, где указанные C<sub>1-3</sub>алкил и C<sub>1-3</sub>алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F, и

R<sup>9</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкил, не замещенный или замещенный 1, 2 или 3 F.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>гидроксиалкила, OR<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила и C<sub>1-4</sub>галогеналкила;

R<sup>7</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>3-6</sub>циклоалкила и фенила, где указанные циклоалкил и фенил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-3</sub>алкила и C<sub>1-3</sub>алкокси, где указанные C<sub>1-3</sub>алкил и C<sub>1-3</sub>алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F;

R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, R<sup>8</sup>, WR<sup>8</sup>, W(OR<sup>9</sup>);

W представляет собой  $C_{1-3}$ алкилен;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-6}$ циклоалкила и фенила, где указанные циклоалкил и фенил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-3}$ алкила и  $C_{1-3}$ алкокси, где указанные  $C_{1-3}$ алкил и  $C_{1-3}$ алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F, и

$R^9$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил, не замещенный или замещенный 1, 2 или 3 F.

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой водород.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой водород.

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила и галогена.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой водород.

8. Соединение по любому из п. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  представляют собой водород.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой метил.

11. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ фторалкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой галоген.

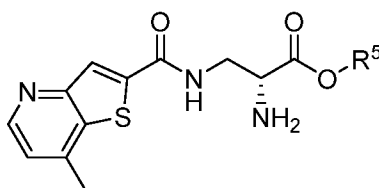
13. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой фенил, не замещенный или замещенный  $C_{1-3}$ алкилом.

14. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси.

15. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-4}$ алкила,  $C_{1-4}$ фторалкила,  $NR^aR^b$ ,  $SR^cR^d$ ,  $C_{1-4}$ гидроксиалкила  $C_{1-4}$ алкокси, галогена и фенила, не замещенных или замещенных этилом.

16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, изопропокси, этокси, метокси, брома, фтора, диметиламино, метилтио и этилфенила.

17. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой Ia, или его фармацевтически приемлемая соль:



Ia

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, циклопропила, бутила, изобутила,  $-CH_2$ -циклопропила, 2-метоксиэтила, изопентила, бензила, циклогексила, 2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этила и фенила.

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-5}$ алкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, бутила и изопропила.

21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила и бутила.

22. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> выбран из группы, состоящей из метила и этила.

23. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой метил.

24. Соединение по любому из пп. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>5</sup> представляет собой этил.

25. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

метил(R)-2-амино-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

этил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

пропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

изопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

циклопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

бутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

изобутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

циклопропилметил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;



2-метоксиэтил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

изопентил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

бензил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

циклогексил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

фенил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

(2-оксо-2-пирролидин-1-илэтил)(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-метокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

метил(R)-2-амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата

и

метил(R)-2-амино-3-(6,7-диметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

или его фармацевтически приемлемая соль

26. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

метил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;

этил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
пропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
изопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
циклопропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
бутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
изобутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
циклопропилметил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
2-метоксиэтил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
изопентил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
бензил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
циклогексил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата и  
фенил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата; или  
его фармацевтически приемлемая соль.

27. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

метил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
этил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата;  
пропил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата и  
изобутил(R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата; или  
его фармацевтически приемлемая соль.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-27 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-27 или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения в качестве лекарственного препарата.

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-27 или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения в лечении депрессии.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-27 или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения по п. 30, где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, включая биполярную депрессию I типа и биполярную депрессию II типа, и депрессии легкой, умеренной или тяжелой степени.

32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-27 или фармацевтическая композиция по п. 28 для применения в лечении состояния, выбранного из группы, состоящей из суицидального мышления, биполярного расстройства (включая биполярную депрессию), обсессивно-компульсивного расстройства и эпилептического статуса.

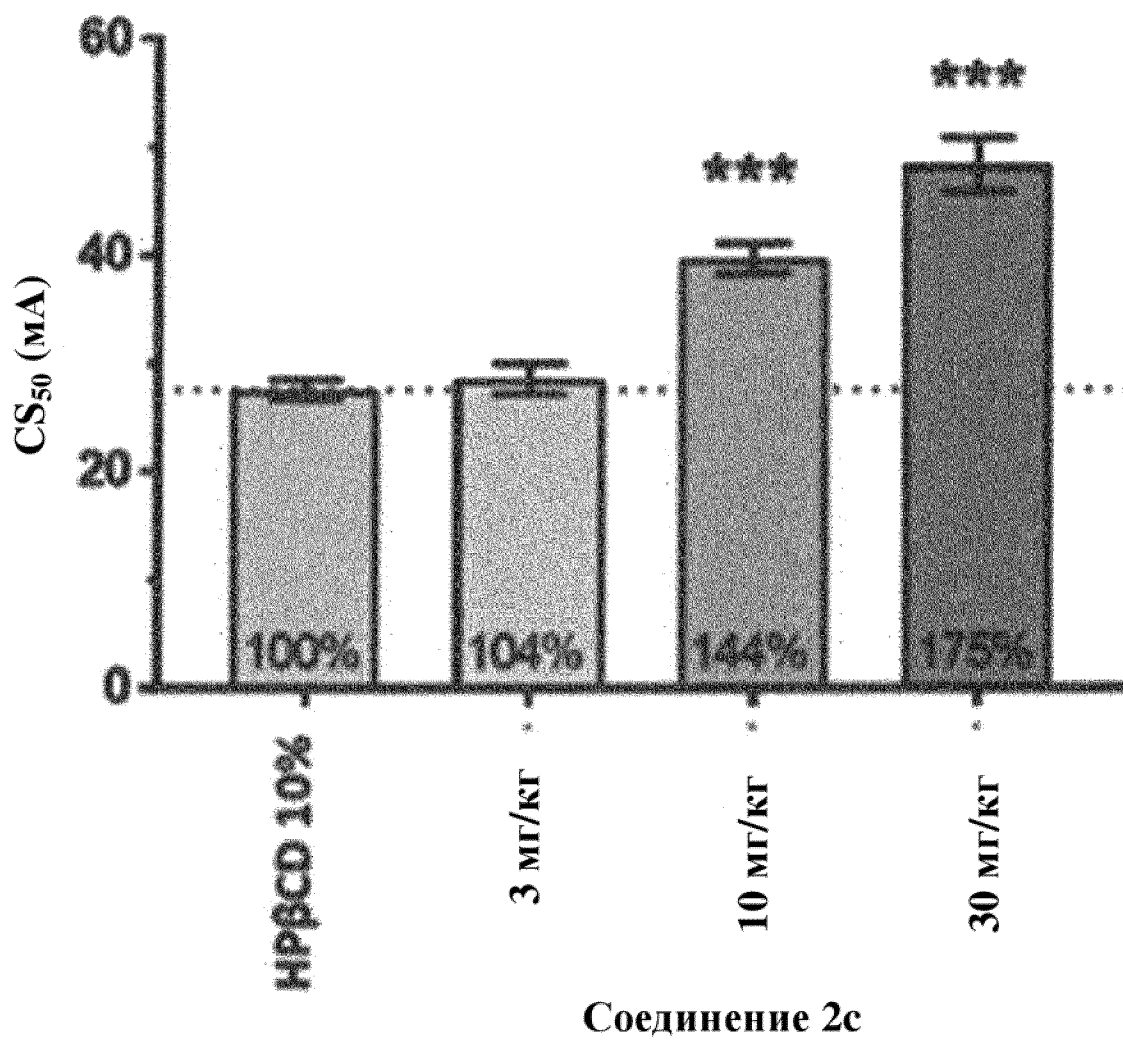
33. Способ лечения депрессии, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-27 или фармацевтической композиции по п. 28 пациенту (например пациенту-человеку), нуждающемуся в этом.

34. Способ лечения депрессии по п. 33, где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии,

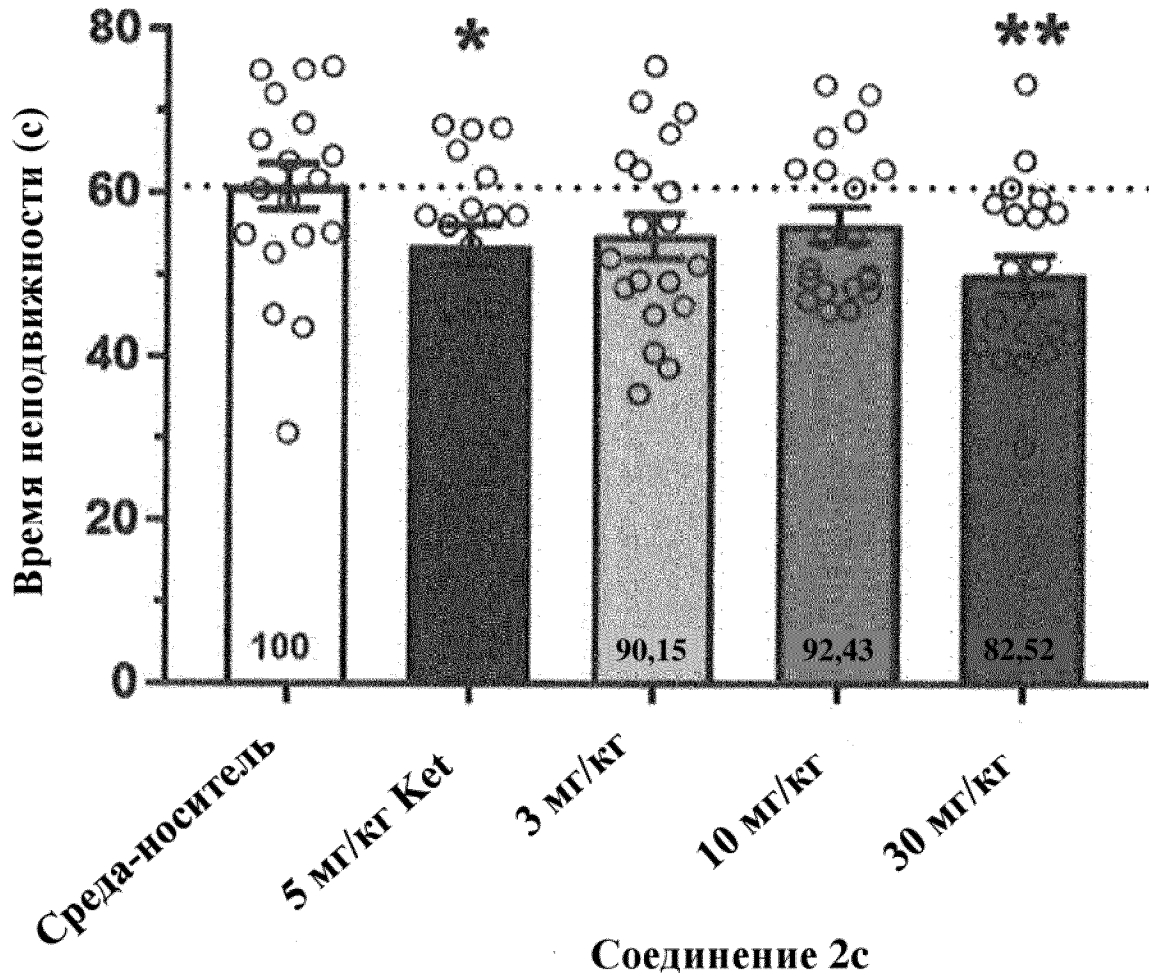
психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, включая биполярную депрессию I типа и биполярную депрессию II типа, и депрессии легкой, умеренной или тяжелой степени.

35. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-27 или фармацевтической композиции по п. 28 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении депрессии.

36. Применение соединения или фармацевтической композиции по п. 35, где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, включая биполярную депрессию I типа и биполярную депрессию II типа, и депрессии легкой, умеренной или тяжелой степени.

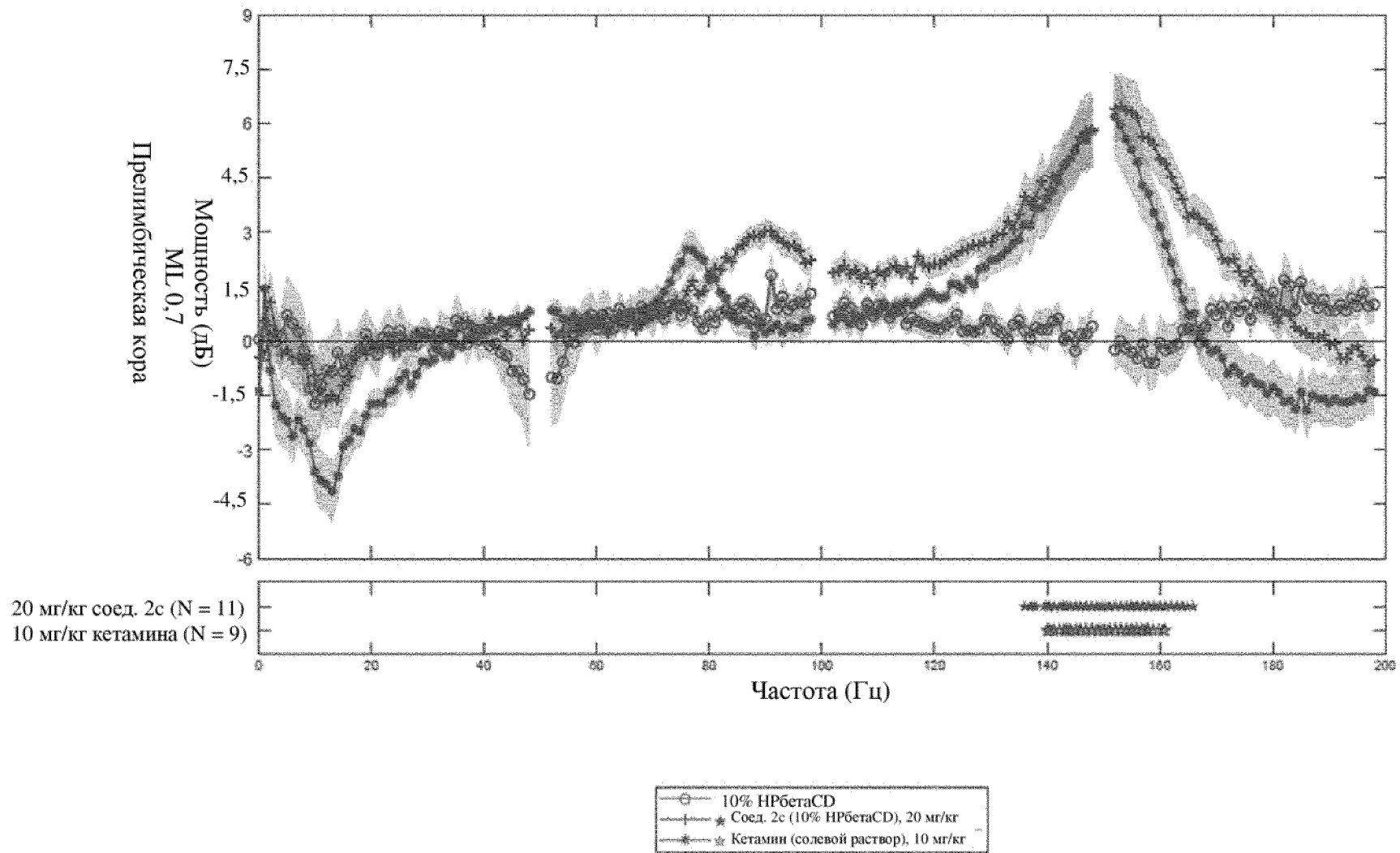


ФИГ. 1



ФИГ. 2

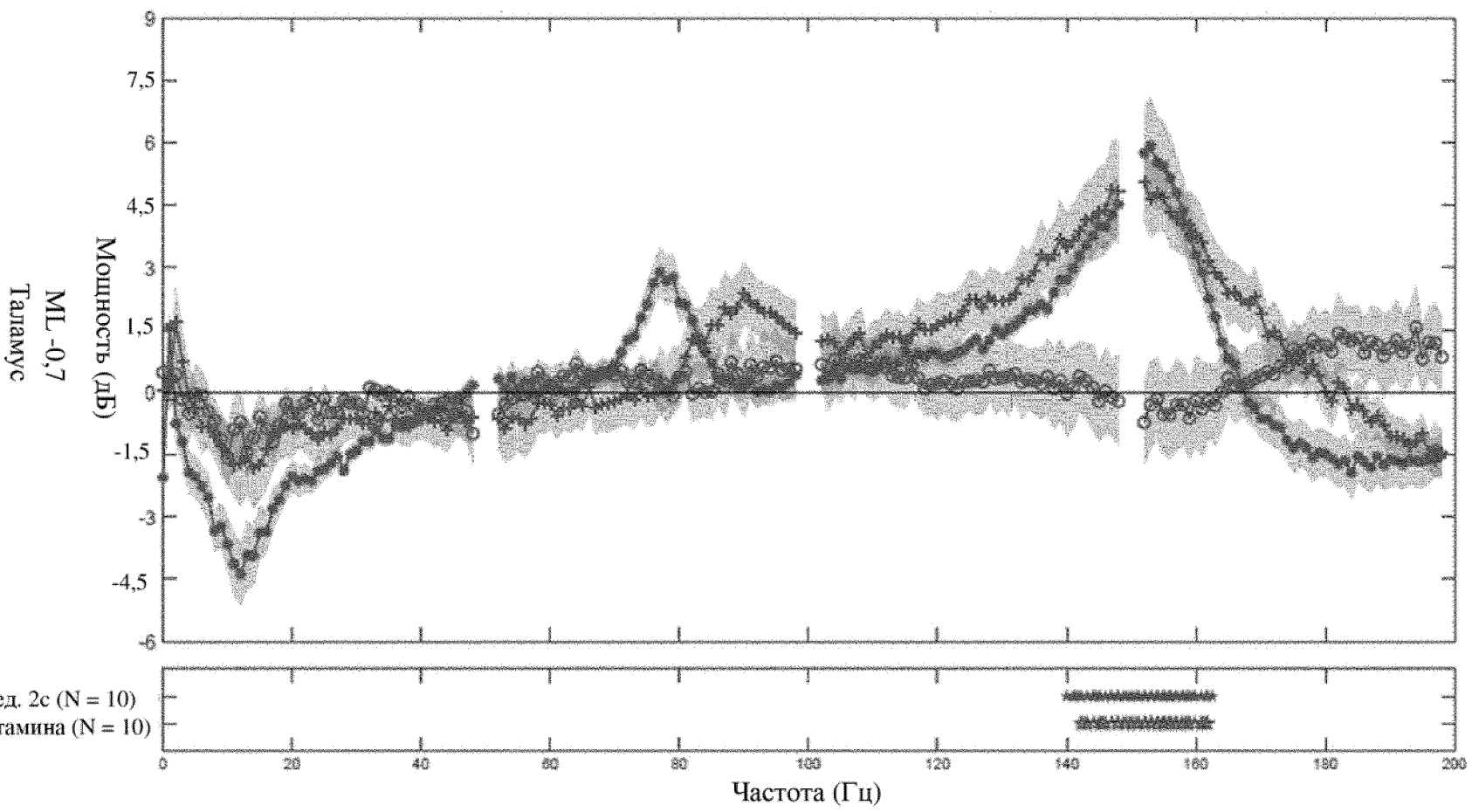
ФИГ. 3а





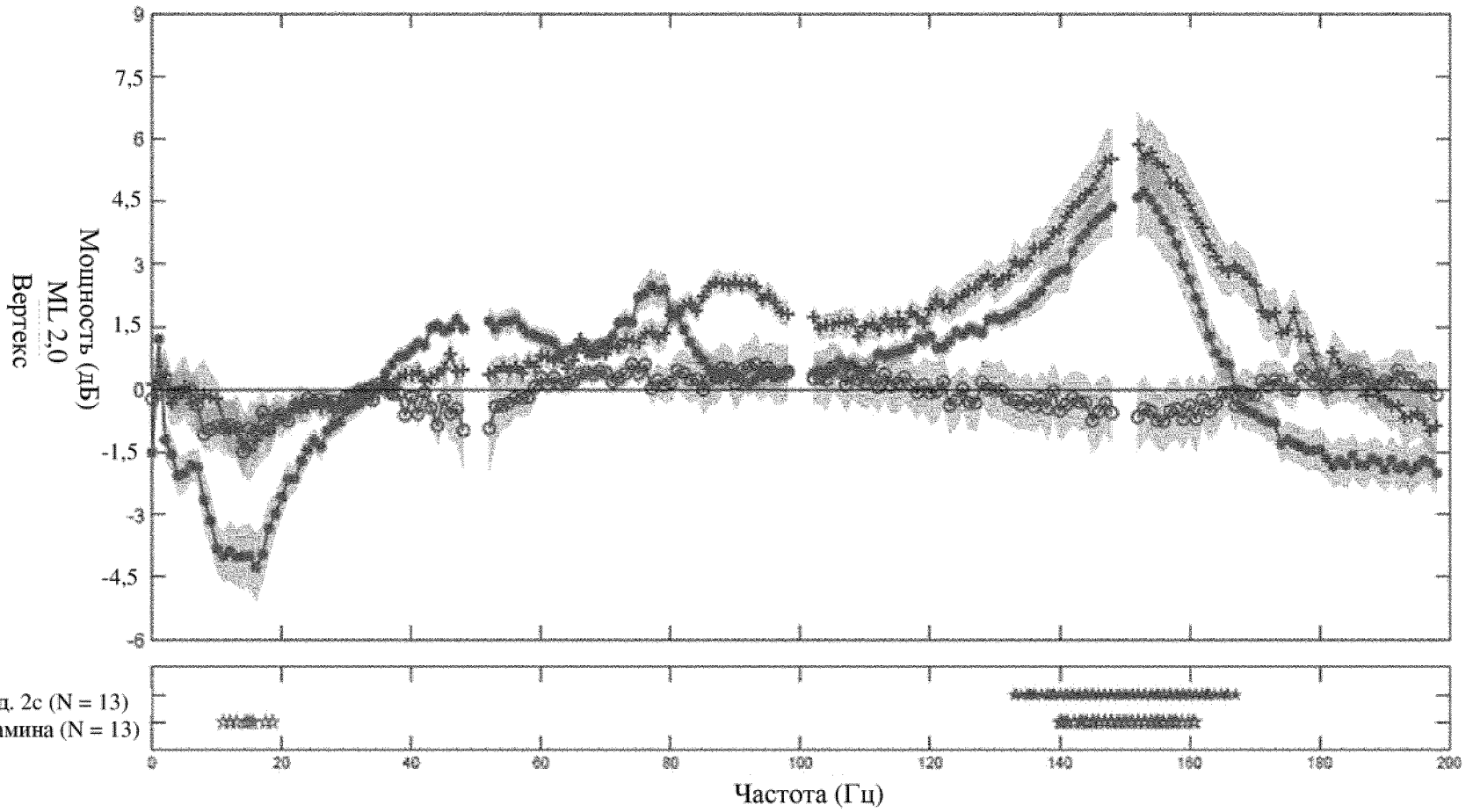


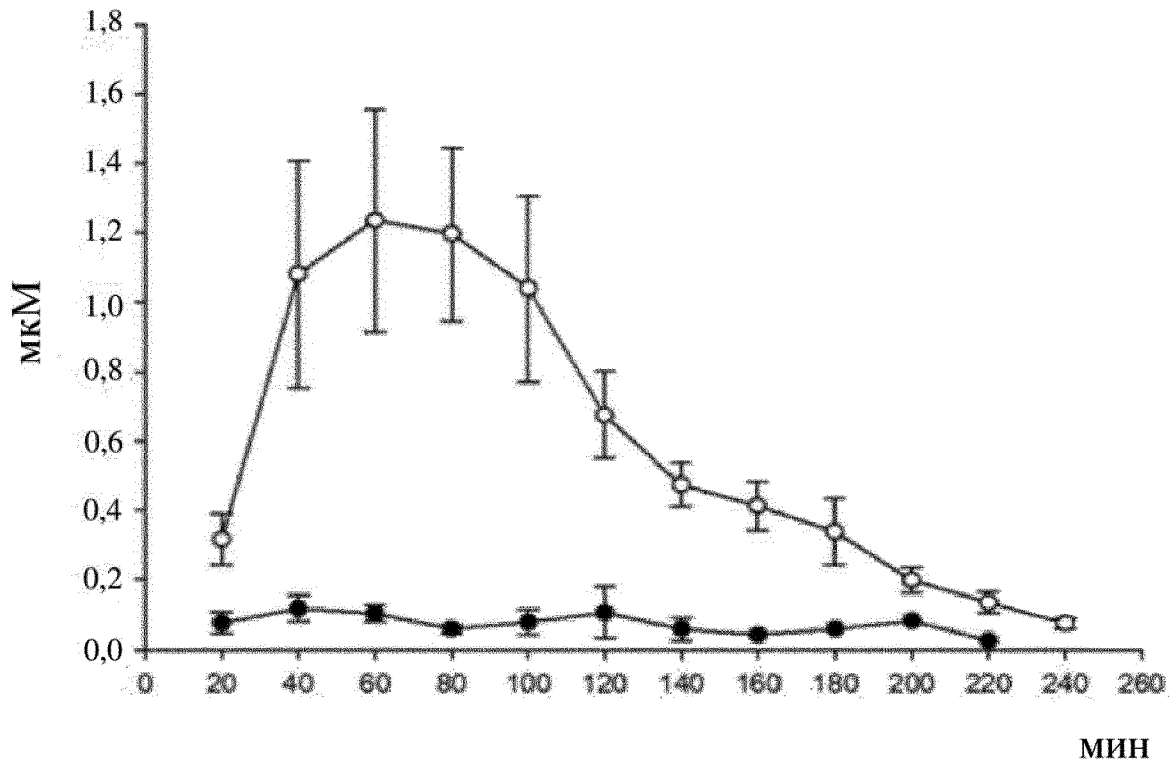
ФИГ. 3с



○ 10% HPβCD  
★ Соед. 2с (10% HPβCD), 20 мг/кг  
☆ Кетамин (солевой раствор), 10 мг/кг

ФИГ. 3д





ФИГ. 4