

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202392836 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.12.06(22) Дата подачи заявки  
2022.04.08

(51) Int. Cl. C07D 491/048 (2006.01)  
A61K 31/4355 (2006.01)  
A61K 31/436 (2006.01)  
A61K 31/4365 (2006.01)  
A61K 45/00 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/02 (2006.01)  
A61P 25/04 (2006.01)  
A61P 25/08 (2006.01)  
A61P 25/16 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)  
A61P 25/20 (2006.01)  
A61P 25/22 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 25/30 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
C07D 491/052 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)

## (54) БИЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИДИНА

(31) 2021-066825; 2021-150394

(32) 2021.04.10; 2021.09.15

(33) JP

(86) PCT/JP2022/017396

(87) WO 2022/215754 2022.10.13

(71) Заявитель:

СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД. (JP)

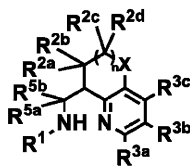
(72) Изобретатель:

Адаги Сатоси, Йосинага Хидефуми,  
Сибата Хадзуме, Сиода Юсуке,  
Нагахана Рико (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предлагаются бициклические производные пиридина. Соединение, представленное формулой I



или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой атом кислорода, атом серы, NR или CR'R", n представляет собой 0 или 1, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R, R' и R'' каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкил или необязательно замещенный C<sub>6-10</sub>арил, или два из R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R, R' и R'', вместе с атомом углерода или атомом азота, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо или насыщенное гетероциклическое кольцо, и R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> и R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> определены в описании изобретения.

A1

202392836

202392836

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579554EA/071

### БИЦИКЛИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИДИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001]

Настоящее изобретение относится к бициклическому производному пиридина, обладающему агонистической активностью в отношении рецептора, ассоциированного со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1), или к его фармацевтически приемлемой соли, и к терапевтическому средству для лечения нервно-психических расстройств, содержащему это производное в качестве активного ингредиента.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002]

Следовые амины (ТА), которые представляют собой разновидность биогенных аминов, включают п-тирамин,  $\beta$ -фенилэтиламин, триптамин и октопамин. Хотя по структуре и метаболизму они сходны с классическими биогенными аминами, к которым обычно относятся серотонин, дофамин и норадреналин, в физиологических условиях живого организма они существуют лишь в очень малых количествах (непатентный документ 1). Известно, что следовые амины (ТА) играют важную роль в регуляции процесса передачи нервных импульсов в центральной и периферической нервной системе. Было высказано предположение, что дисрегуляция ТА может быть вовлечена в различные заболевания центральной нервной системы, включающие шизофрению, расстройства настроения, синдром нарушения внимания с гиперактивностью, болезнь Паркинсона, мигрень и расстройства пищевого поведения, и ожидается, что улучшение дисрегуляции может привести к созданию новых методов лечения заболеваний (непатентный документ 2).

[0003]

В литературе описано девять генов в рецепторах ТА у человека. Рецептор TAAR1 представляет собой сопряженный с G-белком рецептор и активируется через G $\alpha$ s, используя ТА в качестве лиганда. Кроме того, сообщалось, что в качестве лигандов выступают другие амины, метаболиты катехоламинов, агонисты дофамина и другие подобные вещества (непатентные документы 1 и 3). Известно, что нисходящие сигналы подавляют усвоение дофамина и способствуют его высвобождению РКС-зависимым образом путем фосфорилирования транспортеров дофамина через cAMP-РКА/РКС (непатентные документы 4, 5). В центральной нервной системе, рецептор TAAR1 экспрессируется в моноаминергических ядрах точки начала репликации, включая вентральную тегментальную область и серотонинергические нейроны ядер шва в мозге, а также в лимбической системе, и также регулирует нейротрансмиссию глутамата и нейротрансмиссию серотонина, и, поэтому, предполагается, что рецептор TAAR1 может влиять на различные функции моноаминов (непатентный документ 1).

[0004]

Генный локус 6q23, кодирующий TAAR1, является областью, ассоциируемой с многими психическими заболеваниями, а моноаминергическая нейротрансмиссия, регулируемая TAAR1, имеет тесную связь с нервно-психическими расстройствами, и, поэтому, ожидается, что селективные лиганды рецепторов TAAR1 могут быть эффективными при лечении этих заболеваний. Кроме того, низкомолекулярные соединения, которые проявляют агонизм в отношении рецепторов TAAR1 и которые являются известными к настоящему времени, продемонстрировали антипсихотическое и антидепрессивное действие в различных экспериментальных моделях заболеваний на грызунах, а также проявили эффект улучшения когнитивных функций при оценке на низших приматах, и, поэтому, можно ожидать, что их антипсихотическое, антидепрессивное и улучшающее когнитивные функции действие будет проявляться и при лечении человека (непатентный документ б).

#### СПИСОК ЦИТИРУЕМЫХ ДОКУМЕНТОВ

Непатентные документы

[0005]

[Непатентный документ 1] Beth Borowsky et.al., Proc Natl Acad Sci USA. 98, 8966-8971, 2001

[Непатентный документ 2] Branchek, T.A. and Blackburn, T.P. et.al., Curr.Opin.Pharmacol. 3, 90-97, 2003

[Непатентный документ 3] James R.Bunzow et.al., Mol Pharmacol. 60, 1181-1188, 2001

[Непатентный документ 4] Zhihua Xie and Gregory M.Miller et.al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 321, 128-136, 2007

[Непатентный документ 5] Zhihua Xie and Gregory M.Miller et.al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 330, 316-325, 2009

[Непатентный документ 6] FG Revel et.al., Molecular Psychiatry, 18, 543-556, 2013

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способы решения задачи

[0006]

В настоящем изобретении предлагаются новые соединения, которые обладают агонистической активностью в отношении рецептора, ассоциированного со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1), и которые могут применяться в качестве терапевтических средств для лечения нервно-психических расстройств.

[0007]

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединение, представленное следующей формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль (именуемое, иногда, далее в изобретении как "раскрытое в изобретении соединение") обладает агонистической активностью в отношении рецептора, ассоциированного со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1), что и привело к созданию настоящего изобретения.

[0008]

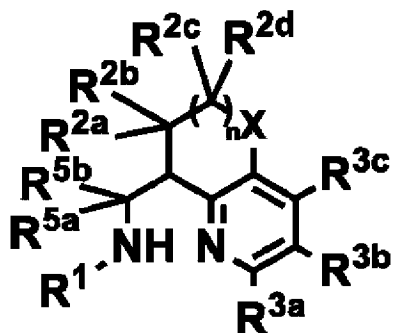
Соответственно, настоящее изобретение заключается, например, в следующем.

[0009]

[Пункт 1]

Соединение, представленное формулой I

[Химическая формула 1]



I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X представляет собой атом кислорода, атом серы, NR или CR'R'' ,

n представляет собой 0 или 1,

R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>3-6</sub> алкенил,R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R, R' и R'' каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>6-10</sub> арил, или два из R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R, R' и R'', вместе с атомом углерода или атомом азота, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо или насыщенное гетероциклическое кольцо,R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> каждый независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, атом галогена, -OR<sup>4</sup> или необязательно замещенный C<sub>6-10</sub> арил,R<sup>4</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или необязательно замещенное 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, иR<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> каждый независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, или R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо,

где,

необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил и необязательно замещенный C<sub>3-6</sub> алкенил необязательно замещены с помощью атома галогена, гидрокси или C<sub>1-6</sub> алкокси, инеобязательно замещенный C<sub>6-10</sub> арил и необязательно замещенное 3-6-членное

насыщенное карбоциклическое кольцо необязательно замещены с помощью атома галогена, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$  алкила или  $C_{1-6}$  алкокси,

при условии, что исключаются следующие варианты соединений (1) - (19):

(1) соединение, где  $n$  представляет собой 0,  $X$  представляет собой атом кислорода, и  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой атомы водорода;

(2) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода, и  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляют собой атомы водорода;

(3) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3a}$  представляет собой атом водорода или  $CH_3$ ;

(4) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3a}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(5) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой  $CH_3$ ;

(6) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3b}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(7) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{2c}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(8) соединение, где  $n$  представляет собой 0,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3a}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(9) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{2c}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(10) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3b}$  представляет собой  $CH_3$  и атом брома;

(11) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное кольцо;

(12) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ;

(13) соединение, где  $n$  представляет собой 0,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^1$  представляет собой

атом водорода, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>3-6</sub> алкенил;

(14) соединение, где n представляет собой 1, X представляет собой CH<sub>2</sub>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> представляют собой атомы водорода, и R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>3-6</sub> алкенил;

(15) соединение, где n представляет собой 0, X представляет собой CH<sub>2</sub>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> представляют собой атомы водорода, R<sup>2b</sup> представляет собой атом водорода и CH<sub>3</sub>, и R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода и CH<sub>3</sub>;

(16) соединение, где n представляет собой 1, X представляет собой CH<sub>2</sub>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> представляют собой атомы водорода, R<sup>2a</sup> и/или R<sup>2b</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>, и R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода и CH<sub>3</sub>;

(17) соединение, где n представляет собой 1, X представляет собой CH<sub>2</sub>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> представляют собой атомы водорода, R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup>, вместе с атомом углерода, образуют циклопропан, и R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода и CH<sub>3</sub>;

(18) соединение, где n представляет собой 0 или 1, X представляет собой CH<sub>2</sub>, и R<sup>5a</sup> или R<sup>5b</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил; и

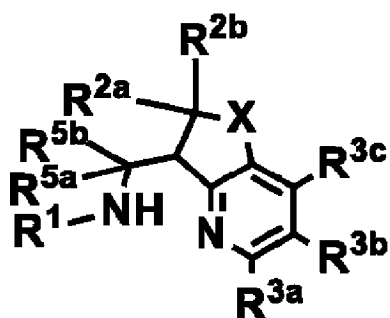
(19) соединение, где n представляет собой 0, X представляет собой CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3c</sup>, R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> представляют собой атомы водорода, и R<sup>3b</sup> представляет собой атом брома.

[0010]

[Пункт 2]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, представленное следующей формулой:

[Химическая формула 2]

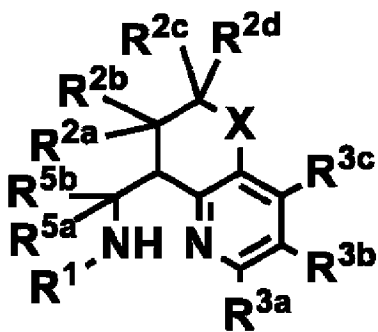


[0011]

[Пункт 3]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, представленное следующей формулой:

[Химическая формула 3]



[0012]

[Пункт 4]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-3, где  $R^1$  представляет собой атом водорода.

[0013]

[Пункт 5]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-3, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью атома галогена.

[0014]

[Пункт 6]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 5, где  $R^1$  представляет собой метил.

[0015]

[Пункт 7]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-6, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой атомы водорода.

[0016]

[Пункт 8]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-6, где  $R^{2a}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0017]

[Пункт 9]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1 и 6, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0018]

[Пункт 10]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-6, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой атомы галогена.

[0019]

[Пункт 11]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-6, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо.

[0020]

[Пункт 12]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-6, где  $R^{2a}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил, и  $R^{2b}$  представляет собой атом водорода.

[0021]

[Пункт 13]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-6, где  $R^{2a}$  или  $R^{2b}$  представляет собой группу, замещенную с помощью гидроксильной или  $C_{1-6}$  алкоксильной группы.

[Пункт 13-1]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-13, где X представляет собой  $CR'R''$ , и  $R'$  и  $R''$  представляют собой атомы водорода.

[Пункт 13-2]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-13, где X представляет собой  $CR'R''$ ,  $R'$  представляет собой атом водорода, и  $R''$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[Пункт 13-3]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-13, где X представляет собой  $CR'R''$ , и  $R'$  и  $R''$  представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0022]

[Пункт 14]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1 и 3-13-3, где n представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой атомы водорода.

[0023]

[Пункт 15]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1 и 3-13-3, где n представляет собой 1,  $R^{2c}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{2d}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0024]

[Пункт 16]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1 и 3-13-3, где n представляет собой 1 и  $R^{2c}$ , и  $R^{2d}$  представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.



[0025]

[Пункт 17]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1 и 3-13-3, где  $n$  представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой атомы галогена.

[0026]

[Пункт 18]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1 и 3-13-3, где  $n$  представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо.

[0027]

[Пункт 19]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1 и 3-13-3, где  $n$  представляет собой 1,  $R^{2c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил, и  $R^{2d}$  представляет собой атом водорода.

[0028]

[Пункт 20]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1 и 3-13-3, где  $R^{2c}$  или  $R^{2d}$  представляет собой группу, замещенную с помощью гидроксид или  $C_{1-6}$  алкокси.

[0029]

[Пункт 21]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-20, где  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода или атом галогена.

[0030]

[Пункт 22]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-21, где  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  каждый представляют собой атом водорода.

[Пункт 22-1]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-21, где, по меньшей мере, один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или атом галогена.

[0031]

[Пункт 23]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-22-1, где  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый представляют собой атом водорода.

[0032]

[Пункт 24]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-22-1, где  $R^{5a}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{5b}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0033]

[Пункт 25]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-22-1, где  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0034]

[Пункт 26]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-25, где X представляет собой атом кислорода.

[0035]

[Пункт 27]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-25, где X представляет собой атом серы.

[0036]

[Пункт 28]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-25, где X представляет собой NR.

[0037]

[Пункт 29]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-25, где X представляет собой  $CR^1R^2$ .

[Пункт 29-1]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-3, 5, 7-21, 22-1, и 23-29, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью атома галогена, и

по меньшей мере, один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или атом галогена.

[Пункт 29-2]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 29-1, где

$R^1$  представляет собой метил, и

по меньшей мере, один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляет собой метил, атом фтора или атом хлора.

[Пункт 30]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, где

X представляет собой атом кислорода,

n представляет собой 0,

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью атома галогена,

$R^{2a}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

по меньшей мере, один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или атом галогена, и

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый представляют собой атом водорода.

[Пункт 31]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-30, где атом водорода в соединении представляет собой дейтерий.

[Пункт 32]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 1, выбранное из следующей группы соединений:

1-[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамин;

1-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]-метанамин;

N-метил-1-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамин;

1-[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]-N-метилметанамин;

1-[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]-N-( $^2H_3$ )метилметанамин;

рел-1-[(3'S)-5'-метил-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамин;

рел-1-[(3'S)-5'-фтор-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамин;

рел-1-[(3S)-2,2,5-триметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамин;

рел-1-[(3'S)-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]пиридин]-3'-ил]метанамин;

и

рац-1-(5-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил)метанамин.

[0038]

[Пункт 33]

Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-32.

[0039]

[Пункт 34]

Фармацевтическая композиция по пункту 33, где фармацевтическую композицию применяют для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, ассоциированного с TAAR1.

[0040]

[Пункт 35]

Фармацевтическая композиция по пункту 33 или 34, где фармацевтическую

композицию применяют для лечения или предотвращения неврологического или психического расстройства.

[0041]

[Пункт 36]

Фармацевтическая композиция по пункту 35, где неврологическое или психическое расстройство представляет собой депрессивное состояние, биполярное расстройство, боль, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, наркотическую зависимость, социальное тревожное расстройство, синдром нарушения внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, двигательное расстройство, эпилепсию, аутизм, когнитивную дисфункцию, психотическое расстройство при болезни Альцгеймера/болезни Паркинсона, раздражительность/агрессивность при болезни Паркинсона или гиперфагию.

[0042]

[Пункт 37]

Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, ассоциированного с TAAR1, у субъекта, заключающийся в ведении субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пунктов 1-32.

[0043]

[Пункт 38]

Способ лечения или предотвращения неврологического или психического расстройства у субъекта, заключающийся в ведении субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пунктов 1-32.

[0044]

[Пункт 39]

Способ по пункту 38, где неврологическое или психическое расстройство представляет собой депрессивное состояние, биполярное расстройство, боль, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, наркотическую зависимость, социальное тревожное расстройство, синдром нарушения внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, двигательное расстройство, эпилепсию, аутизм, когнитивную дисфункцию, психотическое расстройство при болезни Альцгеймера/болезни Паркинсона, раздражительность/агрессивность при болезни Паркинсона или гиперфагию.

[0045]

[Пункт 40]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-32 для применения в качестве лекарственного средства.

[0046]

[Пункт 41]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 40, где лекарственное средство применяют для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, ассоциированного с TAAR1.

[0047]

[Пункт 42]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 40 или 41, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения или предотвращения неврологического или психического расстройства.

[0048]

[Пункт 43]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по пункту 42, где неврологическое или психическое расстройство представляет собой депрессивное состояние, биполярное расстройство, боль, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, наркотическую зависимость, социальное тревожное расстройство, синдром нарушения внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, двигательное расстройство, эпилепсию, аутизм, когнитивную дисфункцию, психотическое расстройство при болезни Альцгеймера/болезни Паркинсона, раздражительность/агрессивность при болезни Паркинсона или гиперфагию.

[0049]

[Пункт 44]

Агонист TAAR1, который представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-32.

[0050]

[Пункт 45]

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пунктов 1-32 при модулировании рецептора TAAR1.

[0051]

[Пункт 46]

Терапевтическое средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-32 в качестве активного ингредиента.

[0052]

[Пункт 47]

Терапевтическое средство по пункту 46, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой органическое психическое расстройство, в том числе его симптомы; психическое или поведенческое расстройство, обусловленное применением психоактивного вещества; шизофрению, шизофреническое расстройство, или бредовое расстройство; расстройство настроения [эмоциональное расстройство]; нервное расстройство, обусловленное стрессом, или

расстройство, проявляющееся соматическими симптомами; расстройство сна неорганической этиологии; расстройство, которое не обусловлено сексуальной дисфункцией или органическим расстройством или заболеванием; общее расстройство развития; поведенческое или эмоциональное расстройство, которое обычно развивается в детском или подростковом возрасте; экстрапирамидное расстройство или двигательное расстройство; другие дегенеративные заболевания нервной системы или расстройство сна.

[0053]

[Пункт 48]

Терапевтическое средство по пункту 46, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, позитивный симптом шизофрении, негативный симптом шизофрении, биполярное расстройство с психотическим симптомом, депрессивное расстройство с психотическим симптомом, психотический симптом, ассоциированный с деменцией, психотический симптом, ассоциированный с болезнью Альцгеймера, психотический симптом, ассоциированный с деменцией с тельцами Леви, психотический симптом, ассоциированный с паркинсонической деменцией, психотический симптом, ассоциированный с болезнью Паркинсона, или возбуждение, волнение или агрессивность, ассоциированные с болезнью Альцгеймера.

[0054]

[Пункт 49]

Терапевтическое средство по пункту 46, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, психотический симптом, ассоциированный с деменцией, психотический симптом, ассоциированный с болезнью Альцгеймера, психотический симптом, ассоциированный с деменцией с тельцами Леви, или возбуждение, волнение или агрессивность, ассоциированные с болезнью Альцгеймера.

[0055]

[Пункт 50]

Способ лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пунктов 1-32 пациенту, нуждающемуся в этом.

[0056]

[Пункт 51]

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пунктов 1-32 для производства терапевтического средства для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

[0057]

[Пункт 52]

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пунктов 1-32 для применения при лечении психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

[0058]

[Пункт 53]

Терапевтическое средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, состоящее из комбинации соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пунктов 1-32 и, по меньшей мере, одного средства, выбранного из группы, состоящей из антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства для лечения шизофрении, допамин-замещающего лекарственного средства, агониста дофаминового рецептора, лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона, противоэпилептического средства, болеутоляющего средства, гормонального препарата, лекарственного средства для лечения мигрени, антагониста  $\beta$  адренергического рецептора, лекарственного средства для лечения деменции, лекарственного средства для лечения расстройства настроения, противорвотного лекарственного средства, снотворного лекарственного средства и противосудорожного лекарственного средства.

[0059]

[Пункт 54]

Терапевтическое средство, включающее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пунктов 1-32 в качестве активного ингредиента, для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы путем его совместного применения, по меньшей мере, с одним средством, выбранным из группы, состоящей из антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства для лечения шизофрении, допамин-замещающего лекарственного средства, агониста дофаминового рецептора, лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона, противоэпилептического лекарственного средства, болеутоляющего лекарственного средства, гормонального препарата, лекарственного средства для лечения мигрени, антагониста  $\beta$  адренергического рецептора, лекарственного средства для лечения деменции, лекарственного средства для лечения расстройства настроения, противорвотного лекарственного средства, снотворного лекарственного средства и противосудорожного лекарственного средства.

**ЭФФЕКТ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0060]

Раскрытое в изобретении соединение обладает высокой агонистической активностью в отношении рецептора TAAR1. Кроме того, в предпочтительном варианте осуществления, оно обладает высокой селективностью при ингибирующем действии на другие GPCR, такие как дофаминовый D2-рецептор, адренергический  $\alpha 1$ -рецептор и адренергический  $\alpha 2$ -рецептор, а также на ген специфических калиевых каналов (hERG). Поэтому, предпочтительные раскрытые в изобретении соединения

могут применяться в качестве в высокой степени безопасных терапевтических средств для лечения нервно-психических расстройств.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0061]

На фигуре 1 приведена диаграмма, на которой в графическом виде представлены результаты испытания на супрессию гиперлокомоции, индуцированной фенциклидином (пример испытания 2-1), для соединения примера 27.

На фигуре 2 приведена диаграмма, на которой в графическом виде представлены результаты испытания на супрессию гиперлокомоции, индуцированной фенциклидином (пример испытания 2-2), для соединения примера 8.

На фигуре 3 приведена диаграмма, на которой в графическом виде представлены результаты испытания на супрессию гиперлокомоции, индуцированной фенциклидином (пример испытания 2-2), для соединения примера 49.

#### ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0062]

Далее настоящее изобретение будет описано на примере его лучшего варианта осуществления. Следует иметь в виду, что в описании настоящего изобретения, ссылки на форму единственного числа включают и форму множественного числа, если специально не указано иное. Кроме того, следует иметь в виду, что, если не указано иное, то используемые в настоящем изобретении термины имеют общепринятые в данной области значения. Соответственно, если не определено иное, то все используемые в настоящем изобретении технические и научные термины имеют те же значения, которые обычно являются общепринятыми для любого специалиста в данной области, к которой относится настоящее изобретение. В случае возникновения противоречия, настоящее изобретение (включая определения) будет иметь преимущественную силу.

[0063]

Определения терминов, в частности, используемых в настоящем изобретении и/или в его основном содержании, относящемся к данной области знания, будут пояснены, в соответствующих случаях, ниже.

[0064]

В настоящем изобретении, "или" применяют, когда могут быть использованы "по меньшей мере, один или более" из объектов, перечисленных в предложении. То же самое применимо к "или (или же)". Когда в настоящем изобретении упоминается "в диапазоне" двух значений, диапазон также включает и сами эти два значения.

[0065]

На число заместителей в группе, определяемой как "необязательно замещенная" или "замещенная", не накладывают конкретных ограничений, при условии, что такое замещение возможно. Кроме того, если не указано иное, то описание каждой группы также применимо, когда эта группа является частью или заместителем в другой



группе.

[0066]

В настоящем изобретении, число углеродных атомов при определении "заместителя" может быть выражено как, например, "C<sub>1-6</sub>". В частности, выражение "C<sub>1-6</sub> алкил" означает то же самое, что и выражение "алкильная группа, имеющая от 1 до 6 углеродных атомов".

[0067]

"Галоген" включает фтор, хлор, бром и йод.

[0068]

"C<sub>1-6</sub> алкил" обозначает линейную или разветвленную углеводородную группу, имеющую от 1 до 6 углеродных атомов. Предпочтительные примеры C<sub>1-6</sub> алкила включают "C<sub>1-4</sub> алкил", более предпочтительно, "C<sub>1-3</sub> алкил". Конкретные примеры "C<sub>1-3</sub> алкила" включают метил, этил, пропил, 1-метилэтил и другие подобные алкилы. Конкретные примеры "C<sub>1-4</sub> алкила" включают бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил, 2-метилпропил и другие подобные алкилы, помимо тех, которые были описаны выше в качестве конкретных примеров "C<sub>1-3</sub> алкила". Конкретные примеры "C<sub>1-6</sub> алкила" включают пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, гексил и другие подобные алкилы, помимо тех, которые были описаны выше в качестве конкретных примеров "C<sub>1-4</sub> алкила".

[0069]

"C<sub>3-6</sub> алкенил" относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей от 3 до 6 углеродных атомов и имеющей от 1 до 3 двойных связей (однако, в формуле I, когда R<sup>1</sup> представляет собой "C<sub>3-6</sub> алкенил", отсутствует двойная связь на углероде "C<sub>3-6</sub> алкенила", расположенного рядом с атомом азота, связанного с R<sup>1</sup>), и, предпочтительно, относится к "C<sub>3-5</sub> алкенилу", и, более предпочтительно, к "C<sub>3-4</sub> алкенилу". Конкретные примеры "алкенила" включают аллил, 2-метилаллил и другие подобные алкенилы.

[0070]

"C<sub>1-6</sub> алкокси" обозначает "C<sub>1-6</sub> алкилокси", и "C<sub>1-6</sub> алкильный" фрагмент является тем же самым, что и упомянутый выше "C<sub>1-6</sub> алкил". Предпочтительные примеры "C<sub>1-6</sub> алкокси" включают "C<sub>1-4</sub> алкокси", и, более предпочтительно, "C<sub>1-3</sub> алкокси". Конкретные примеры "C<sub>1-3</sub> алкокси" включают метокси, этокси, пропокси, 1-метилэтокси и другие подобные алкокси. Конкретные примеры "C<sub>1-4</sub> алкокси" включают, бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси, 2-метилпропокси и другие подобные алкокси, помимо тех, которые были описаны выше в качестве конкретных примеров "C<sub>1-3</sub> алкокси". Конкретные примеры "C<sub>1-6</sub> алкокси" включают пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметил-пропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси, гексилокси и другие подобные алкокси, помимо тех, которые были описаны выше в

качестве конкретных примеров "C<sub>1-4</sub> алкокси".

[0071]

"3-6-членный насыщенный гетероцикл" относится к насыщенному кольцу, образованному с помощью от 3 до 6 атомов, в состав которых входят от 1 до 2 атомов, выбранных независимо из группы, состоящей из атома азота, атома кислорода и атома серы, помимо атома углерода, и включает те кольца, которые имеют частично ненасыщенную связь, и те кольца, которые имеют мостиковую структуру. "3-6-членный насыщенный гетероцикл" представляет собой, предпочтительно, "4-6-членный моноциклический насыщенный гетероцикл" и, более предпочтительно, включает "5- или 6-членный моноциклический насыщенный гетероцикл". Конкретные примеры "5- или 6-членного моноциклического насыщенного гетероцикла" включают, например, тетрагидрофурил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксотiomорфолинил, гексаметилениминил, оксазолидинил, тиазолидинил, оксоимидазолидинил, диоксоимидазолидинил, оксооксазолидинил, диоксооксазолидинил, диоксотиазолидинил, тетрагидрофуранилтетрагидропиранил и другие подобные гетероциклы. Примеры "4-6-членного моноциклического насыщенного гетероцикла" включают оксетанил, азетидинил и другие подобные гетероциклы, помимо тех, которые были описаны выше в качестве конкретных примеров "5- или 6-членного моноциклического насыщенного гетероцикла".

[0072]

"3-6-членный насыщенный карбоцикл" относится к циклическому насыщенному углеводороду, имеющему от 3 до 6 углеродных атомов, и включает те карбоциклы, которые имеют частично ненасыщенную связь, и те карбоциклы, которые имеют мостиковую структуру. Предпочтительные примеры "3-6-членного насыщенного карбоцикла" включают "5- или 6-членный моноциклический насыщенный карбоцикл". Конкретные примеры "5- или 6-членного моноциклического насыщенного карбоцикла" включают циклопентан, циклогексан и другие подобные карбоциклы. Конкретные примеры "3-6-членного насыщенного карбоцикла" включают циклопропан, циклобутан и другие подобные карбоциклы, помимо тех, которые были описаны выше в качестве конкретных примеров "5- или 6-членный моноциклического насыщенного карбоцикла".

[0073]

"C<sub>6-10</sub> арил" обозначает моноциклическую или бициклическую ароматическую углеводородную группу, имеющую от 6 до 10 углеродных атомов. Конкретные примеры "C<sub>6-10</sub> арила" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и другие подобные арилы. "C<sub>6-10</sub> арил" представляет собой, предпочтительно, фенил. "C<sub>6-10</sub> арил" может иметь конденсированную кольцевую структуру.

[0074]

Что касается "заместителя" для необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила,

необязательно замещенного  $C_{3-6}$  алкенила,  $C_{1-6}$  алкокси, необязательно замещенного 3-6-членного насыщенного карбоцикла, необязательно замещенного 3-6-членного насыщенного гетероцикла и необязательно замещенной арильной группы, то один или более заместителей любого типа могут присутствовать в любом возможном с химической точки зрения положении, и в случае, когда присутствуют два или более заместителей, каждый заместитель может быть одним и тем же, или отличаться друг от друга. Конкретные примеры заместителя включают атом галогена,  $C_{1-6}$  алкильную группу,  $C_{1-4}$  алкоксильную группу, цианогруппу, бензилоксильную группу, фенильную группу, гидроксильную группу, метансульфонильную группу и замещенную или незамещенную аминогруппу.

[0075]

Конкретными примерами заместителя на необязательно замещенном  $C_{1-6}$  алкиле и необязательно замещенном  $C_{3-6}$  алкениле являются атом галогена, гидрокси или  $C_{1-6}$  алкокси, и конкретными примерами заместителя на необязательно замещенном  $C_{6-10}$  ариле и необязательно замещенном 3-6-членном насыщенном карбоцикле являются атом галогена, гидрокси,  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{1-6}$  алкокси.

[0076]

Раскрытые в изобретении соединения, представленные формулой I, предпочтительные примеры X, n,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ , R,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^4$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  выглядят так, как они представлены далее, но технико-правовой объем настоящего изобретения не ограничивается перечнем перечисленных ниже соединений.

[0077]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых n представляет собой 0.

[0078]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых n представляет собой 1.

[0079]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^1$  представляет собой атом водорода.

[0080]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью атома галогена.

[0081]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^1$  представляет собой метил.

[0082]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой атомы водорода.

[0083]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{2a}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0084]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0085]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой атомы галогена.

[0086]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный насыщенный карбоцикл.

[0087]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{2a}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил, и  $R^{2b}$  представляет собой атом водорода.

[0088]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{2a}$  или  $R^{2b}$  представляет собой группу, замещенную с помощью гидроксидной или  $C_{1-6}$  алкокси.

[0089]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $n$  представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой атомы водорода.

[0090]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $n$  представляет собой 1,  $R^{2c}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{2d}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0091]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $n$  представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0092]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $n$  представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой атомы галогена.

[0093]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $n$  представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный насыщенный карбоцикл.

[0094]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $n$  представляет собой 1,  $R^{2c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил, и  $R^{2d}$  представляет собой атом водорода.

[0095]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{2c}$  или  $R^{2d}$  представляет собой группу, замещенную с помощью гидроксидной или  $C_{1-6}$  алкокси.

[0096]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или атом галогена.

[0097]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода или атом галогена.

[0098]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  каждый представляют собой атом водорода.

[0099]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  каждый представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0100]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых по меньшей мере один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или атом галогена.

[0101]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый представляют собой атом водорода.

[0102]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{5a}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{5b}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0103]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0104]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых  $X$  представляет собой атом кислорода.

[0105]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых

X представляет собой атом серы.

[0106]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых X представляет собой NR.

[0107]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых X представляет собой CR'R''.

[0108]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный с помощью атома галогена, и, по меньшей мере один из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или атомы галогена.

[0109]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых R<sup>1</sup> представляет собой метил, и, по меньшей мере, один из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> представляет собой метил, атом фтора или атом хлора.

[0110]

Предпочтительные варианты осуществления включают те варианты, в которых X представляет собой атом кислорода, n представляет собой 0, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный с помощью атома галогена, R<sup>2a</sup> представляет собой атом водорода, R<sup>2b</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, по меньшей мере, один из R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или атом галогена, и R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> каждый представляют собой атом водорода.

[0111]

Соединения формулы I могут также существовать в форме таутомеров. Соответственно, раскрытые в изобретении соединения также включают таутомеры соединений, представленных формулой I.

[0112]

Соединения формулы I могут также иметь, по меньшей мере, один асимметрический атом углерода атом. Поэтому, раскрытые в изобретении соединения включают не только рацематы соединений, представленных формулой I, но также оптически активные формы этих соединений. Если соединение, представленное формулой I, имеет два или более асимметрических углеродных атомов, то может возникать пространственная изомерия. Соответственно, раскрытые в изобретении соединения также включают стереоизомеры этих соединений и их смеси. В структурной формуле, "рац" обозначает рацемическую форму, "хирал" обозначает оптически активную форму, и "абс" обозначает абсолютную конфигурацию.

[0113]

Кроме того, производные, полученные путем замены любого одного или более атомов соединения, представленного формулой I, на их изотопы, также включены в

соединение, представленное формулой I. Например, дейтерированные продукты, в которых  $^1\text{H}$  заменен на  $^2\text{H(D)}$ , и продукты, полученные путем замены в них атомов на радиоактивные изотопы, такие как  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ , также включены в соединение, представленное формулой I.

[0114]

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, могут также существовать в форме гидратов и/или сольватов, и, поэтому, эти гидраты или сольваты, такие как сольваты с этанолом, также включены в раскрытое в изобретении соединение. Кроме того, раскрытые в изобретении соединения включают все варианты осуществления кристаллических форм.

[0115]

Когда соединение, представленное формулой I, имеет группу с кислотными свойствами, примеры его фармацевтически приемлемых солей включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия, соли калия и другие подобные соли, и соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция, соли магния и другие подобные соли, соли других металлов, такие как соли цинка, и соли органического основания, такого как триэтиламин, триэтаноламин, тригидроксиметиламинометан, аминокислоты и другие органические основания.

[0116]

Если соединение формулы I имеет группу с основными свойствами, то примеры его фармацевтически приемлемых солей включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, нитрат и другие подобные соли, и соли органических кислот, такие как ацетат, пропионат, сукцинат, лактат, малат, тартрат, цитрат, малеат, фумарат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, бензолсульфонат, аскорбат и другие подобные соли.

[0117]

Метод получения раскрытого в изобретении соединения будет описан ниже с помощью примеров, но эти примеры никоим образом не ограничивают настоящее изобретение.

[0118]

#### Метод получения

Раскрытое в изобретении соединение синтезируют с использованием метода, в котором объединяется метод получения, представленный ниже, и хорошо известный метод синтеза.

[0119]

Каждое из соединений при проведении реакций может образовывать соль, и примеры соли включают соли, аналогичные солям соединения, представленного формулой I. Следует отметить, что эти реакции являются просто иллюстрациями, и раскрытые в изобретении соединения могут быть также получены, в соответствующих случаях, другими методами, основанными на знании и опыте специалистов в области

органического синтеза.

[0120]

В каждом описанном ниже методе получения, даже в том случае, если использование защитной группы конкретно не указано, и если присутствует функциональная группа, которую необходимо защитить, то требуемый продукт может быть получен путем защиты функциональной группы, в случае необходимости, и удаления этой защитной группы после завершения реакции или после проведения последовательности реакций.

[0121]

Что касается защитной группы, то могут быть использованы обычные защитные группы, описанные в соответствующих научных публикация (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)) и другие подобные защитные группы. Более конкретно, примеры защитных групп для аминогрупп включают бензилоксикарбонил, третбутоксикарбонил, ацетил, бензил и другие подобные группы. Примеры защитных групп для гидроксильной группы включают триалкилсилил, ацетил, бензил и другие подобные группы.

[0122]

Введение и удаление защитных групп может быть проведено методами, обычно используемыми в области органического синтеза (например, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)), или аналогичными им методами.

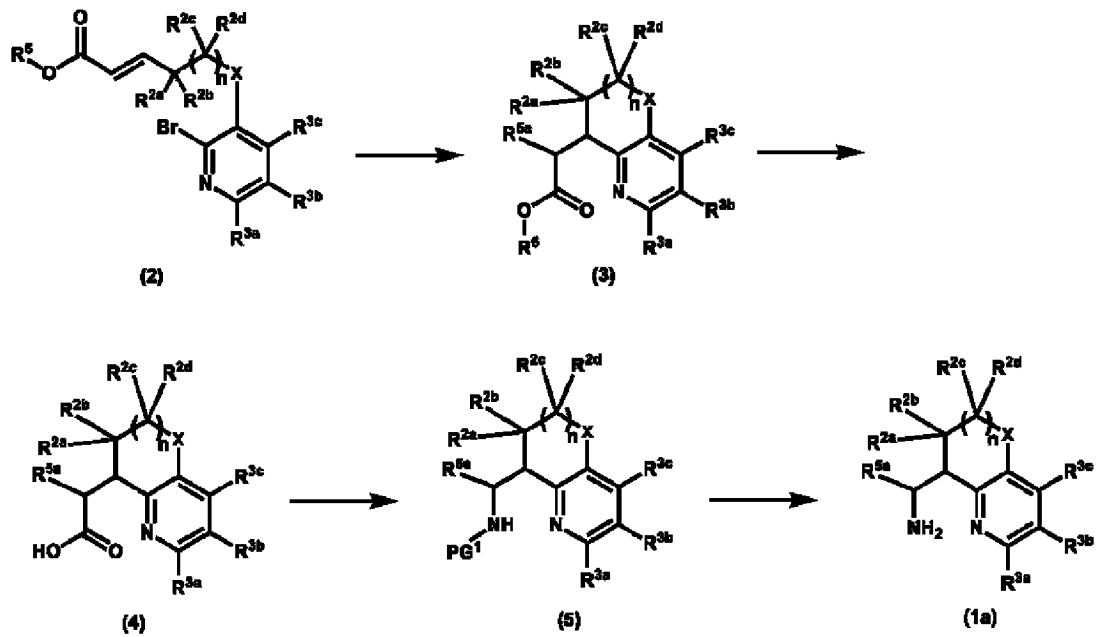
[0123]

#### Метод получения 1

Наряду с соединениями, представленными формулой I, получают соединение, представленное формулой (1a), например, методом, проиллюстрированным ниже.

[Химическая формула 4]





где,  $n$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $X$  имеют такие же значения, как в пункте 1, и  $R^6$  представляет необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, и  $PG^1$  представляет алкилкарбамат, такой как третбутоксикарбонил или бензилоксикарбонил.

[0124]

Соединение (1a) получают путем обработки соединения (5) с помощью соответствующей кислоты, когда  $PG^1$  представляет собой третбутоксикарбонил. Температура проведения обработки обычно находится в диапазоне от  $-20^\circ\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемая кислота, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0125]

Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и другие подобные растворители, низшие спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформамид, *N*-метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0126]

Конкретные примеры кислоты включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и другие подобные кислоты, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота и другие подобные

кислоты.

[0127]

Когда  $PG^1$  представляет собой бензилоксикарбонил, соединение (1a) получают путем гидрогенолиза соединения (5) в соответствующем инертном растворителе при нормальном давлении или при избыточном давлении газообразного водорода. Конкретные примеры катализатора, используемого в этой реакции гидрогенолиза, включают катализаторы на основе палладия, такие как палладий-уголь, гидроксид палладия-уголь и другие подобные катализаторы. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от  $0^\circ C$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемый катализатор, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0128]

Конкретные примеры инертного растворителя включают сложные эфирные растворители, такие как этилацетат и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, простые эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и другие подобные растворители, спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0129]

Соединение (5) получают путем реакции соединения (4) с дифенилфосфорилазидом в соответствующем инертном растворителе в присутствии соответствующего основания при комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа и реакции при перемешивании при соответствующей температуре  $50^\circ C$  до  $100^\circ C$  в течение 1 часа, и затем путем реакции со спиртом, таким как бензиловый спирт, третбутанол или другие подобные спирты, при соответствующей температуре от  $50^\circ C$  до  $100^\circ C$ .

[0130]

Соединение (5) также получают путем реакции соединения (4) с дифенилфосфорилазидом в соответствующем инертном растворителе в присутствии соответствующего основания при комнатной температуре в течение приблизительно 1 часа, путем нагревания при перемешивании при соответствующей температуре от  $50^\circ C$  до  $100^\circ C$  в течение приблизительно 1 часа, путем реакции с основанием, таким как гидроксид натрия, гидроксид калия или другие подобные основания, в присутствии воды, и затем реакции с дитретбутилдикарбонатом в присутствии соответствующего основания, если это необходимо.

[0131]

Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемое основание, спирт, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0132]

Конкретные примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и другие подобные основания, неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, гидрокарбонат калия, гидрокарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидроортофосфат калия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, моногидрофосфат натрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрид натрия и другие подобные основания, алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия, третбутоксид калия и другие подобные основания.

[0133]

Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (ТНФ), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0134]

Соединение (4) получают путем гидролиза соединения (3) с использованием основания, такого как гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрид натрия, гидрид лития и другие подобные основания, в подходящем растворителе. Температура проведения обработки обычно находится в диапазоне от приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемое основание, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0135]

Конкретные примеры растворителя включают низшие спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и другие подобные растворители, воду, и смеси этих растворителей.

[0136]

Соединение (3) получают путем реакции соединения (2) с гидридом трибутиллолова в присутствии каталитического количества азобисизобутиронитрила в соответствующем инертном растворителе. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от  $50^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения растворителя. Время

проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемые исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0137]

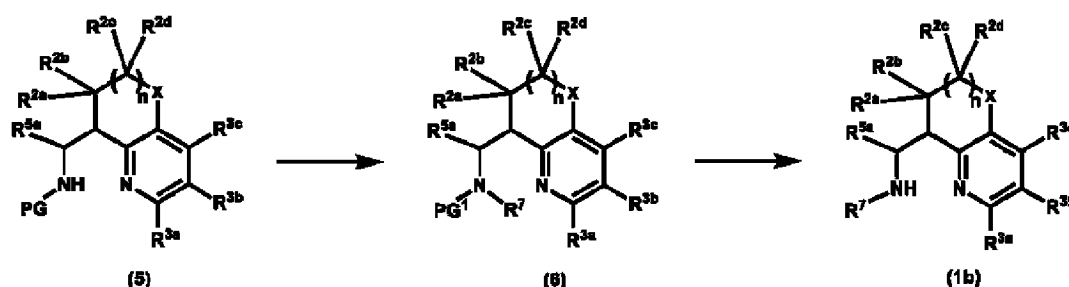
Конкретные примеры инертного растворителя включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0138]

### Метод получения 2

Наряду с соединениями, представленными формулой I, получают соединение, представленное формулой (1b), например, методом, проиллюстрированным ниже.

[Химическая формула 5]



где,  $n$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $X$  имеют такие же значения, как в пункте 1, и  $PG^1$  представляет алкилкарбамат, такой как третбутоксикарбонил, бензилоксикарбонил или другие подобные защитные группы, и  $R^7$  представляет необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0139]

Соединение (1b) получают путем обработки соединения (6) с использованием соответствующей кислоты, когда  $PG^1$  представляет собой третбутоксикарбонил. Температура проведения обработки обычно находится в диапазоне от  $-20^\circ\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемая кислота, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0140]

Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и другие подобные растворители, низшие спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и другие подобные растворители, апротонные

полярные растворители, такие как ацетонитрил, диметилформаид, N-метил-2-пирролидион, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0141]

Конкретные примеры кислоты включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и другие подобные кислоты, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота и другие подобные кислоты.

[0142]

Когда  $PG^1$  представляет собой бензилоксикарбонил, соединение (1b) получают путем гидрогенолиза соединения (6) в соответствующем инертном растворителе при нормальном давлении или при избыточном давлении газообразного водорода. Конкретные примеры катализатора, используемого в этой реакции гидрогенолиза, включают катализаторы на основе палладия, такие как палладий-уголь, гидроксид палладия-уголь и другие подобные катализаторы. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от 0°C до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемый катализатор, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0143]

Конкретные примеры инертного растворителя включают эфирные растворители, такие как этилацетат и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и другие подобные растворители, спиртовые растворители, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как диметилформаид, N-метил-2-пирролидион, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0144]

Соединение (6) получают путем реакции соединения (5) с алкилирующим реагентом, таким как йодметан или другие подобные реагенты, в соответствующем инертном растворителе в присутствии соответствующего основания. Реакция может быть проведена в присутствии катализатора фазового переноса, если это необходимо. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно -20°C до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемое основание, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0145]

Конкретные примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и другие подобные основания, неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, гидрокарбонат калия, гидрокарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидроортофосфат калия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, моногидрофосфат натрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрид натрия и другие подобные основания, алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия, третбутоксид калия и другие подобные основания.

Конкретные примеры катализатора фазового переноса включают гидросульфат тетрабутиламмония и другие подобные катализаторы.

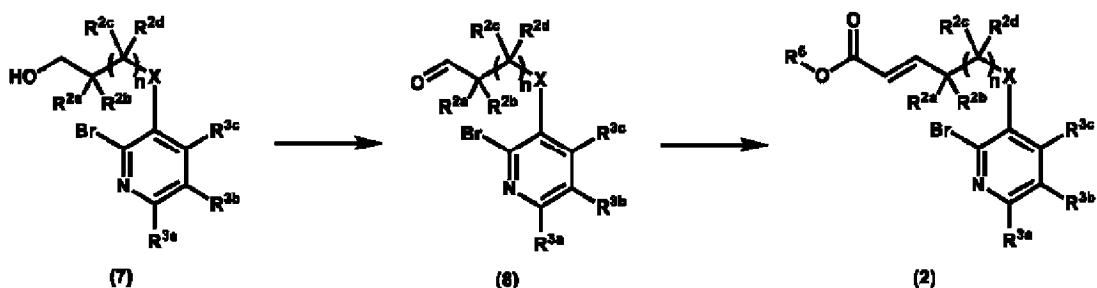
Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, низшие спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметил формамид, N-метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0146]

### Метод получения 3

Соединение, представленное формулой (2) получают, например, методом, проиллюстрированным ниже.

[Химическая формула 6]



где,  $n$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , и  $X$  имеют такие же значения, как в пункте 1, и  $R^6$  представляет необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0147]

Соединение (2) получают путем реакции соединения (8) с (трифенилфосфораниден)ацетатом, таким как этил (трифенилфосфораниден)ацетат, в соответствующем инертном растворителе. Соединение (2) также получают путем реакции соединения (2) с солью фосфония, такой как трифенил(карбоэтоксиметил)фосфония бромид, или с диалкилфосфоацетатом, таким

как этил диэтилфосфоацетат, в присутствии соответствующего основания. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемое основание, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0148]

Конкретные примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и другие подобные основания, неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, гидрокарбонат калия, гидрокарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидроортофосфат калия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, моногидрофосфат натрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрид натрия и другие подобные основания, алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия, третбутоксид калия и другие подобные основания.

[0149]

Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0150]

Соединение (8) получают путем реакции соединения (7) с окислителем, таким как периодиан Десса-Мартина, в соответствующем инертном растворителе. Соединение (8) также получают путем реакции соединения (7) с комплексом триоксид серы-пиридин в диметилсульфоксиде в присутствии третичного алкиламина, такого как триэтиламин. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемые исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0151]

Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, апротонные полярные

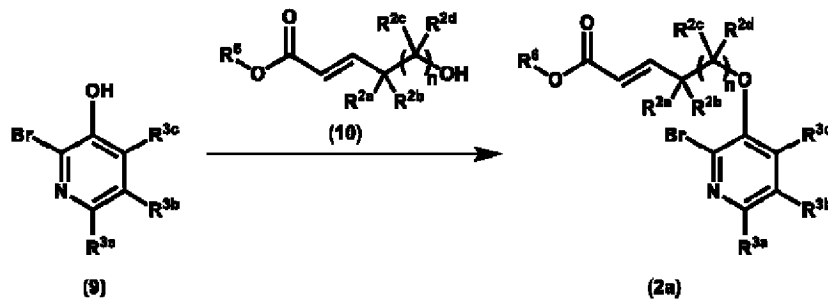
растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0152]

Метод получения 4

Наряду с соединениями, представленными формулой (2), получают соединение, представленное формулой (2a), например, методом, проиллюстрированным ниже.

[Химическая формула 7]



где, n, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> имеют такие же значения, как в пункте 1, и R<sup>6</sup> представляет необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил.

[0153]

Соединение (2a) получают путем реакции соединения (9) со спиртом, представленным формулой (10), в соответствующем инертном растворителе в присутствии трифенилфосфина и эфира азодикарбоновой кислоты, такого как диизопропил азодикарбоксилат. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно -20°C до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемые исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0154]

Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, N-метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0155]

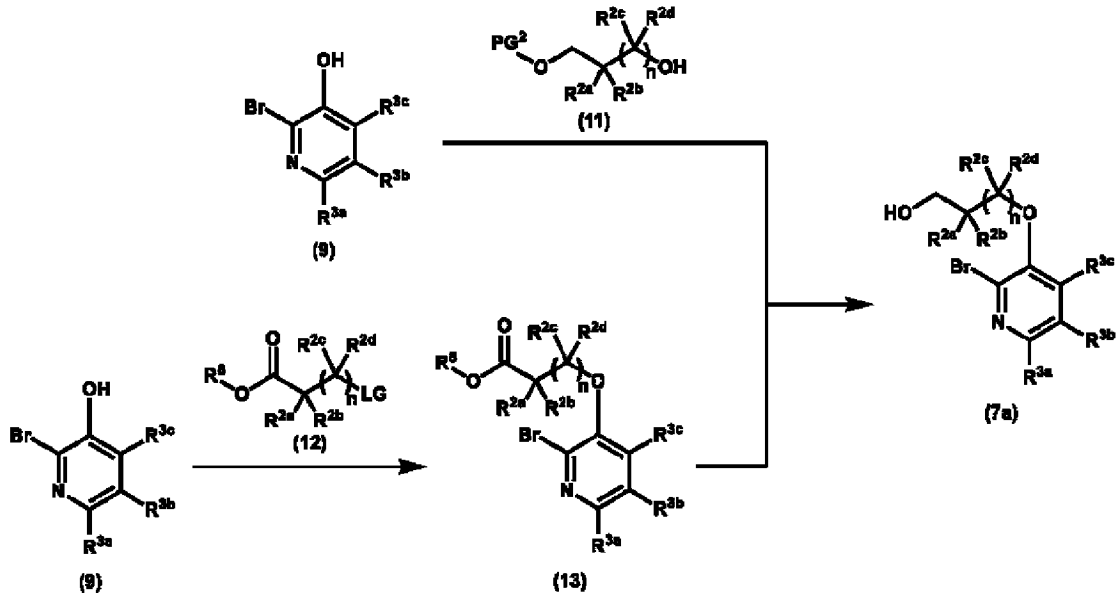
Метод получения 5

Наряду с соединениями, представленными формулой (7), получают соединение,



представленное формулой (7a), например, методом, проиллюстрированным ниже.

[Химическая формула 8]



где,  $n$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  имеют те же самые значения, что в пункте 1,  $R^8$  представляет необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,  $PG^2$  представляет триалкилсилил, такой как третбутилдиметилсилил или другие подобные триалкилсилилы, и LG представляет уходящую группу (например, йод, бром, хлор, замещенный сульфонил (например, метансульфонил, *p*-толуолсульфонил, и другие подобные замещенные сульфонила)).

[0156]

Соединение (7a) получают путем реакции соединения (9) со спиртом, представленным формулой (11), в соответствующем инертном растворителе в присутствии трифенилфосфина и эфира азодикарбоновой кислоты, такого как диизопропил азодикарбоксилат или другие подобные соединения, и затем путем обработки с помощью соответствующей кислоты. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно  $-20^{\circ}C$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемые исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0157]

Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметилформамид, *N*-

метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0158]

Конкретные примеры кислоты включают неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и другие подобные кислоты, и органические кислоты, такие как трифторуксусная кислота и другие подобные кислоты.

[0159]

Соединение (7a) получают путем реакции соединения (13) с соответствующим восстановителем в соответствующем инертном растворителе. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемые исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0160]

Конкретные примеры восстановителя включают комплексные соединения водорода, такие как алюмогидрид лития, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия и другие подобные соединения, комплексы боранов (комплекс боран-диметилсульфид, комплекс боран-тетрагидрофуран, и другие подобные комплексы)), и другие подобные восстановители.

[0161]

Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0162]

Соединение (13) получают путем реакции соединения (9) с алкилирующим реагентом, представленным формулой (12), в соответствующем инертном растворителе в присутствии соответствующего основания. Реакция может быть проведена в присутствии катализатора фазового переноса, если это необходимо. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемое основание, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0163]

Конкретные примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и другие подобные основания,

неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, гидрокарбонат калия, гидрокарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидроортофосфат калия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, моногидрофосфат натрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрид натрия и другие подобные основания, алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия, третбутоксид калия и другие подобные основания.

[0164]

Конкретные примеры катализатора фазового переноса включают гидросульфат тетрабутиламмония и другие подобные катализаторы.

[0165]

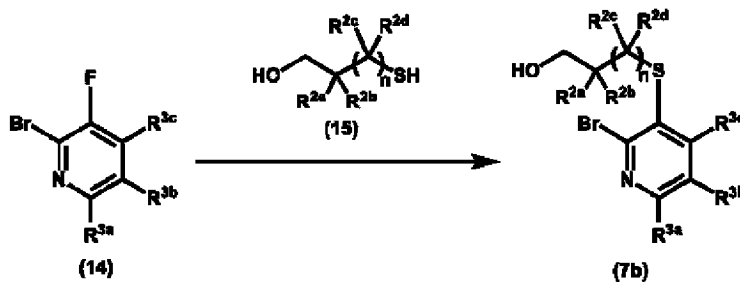
Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, низшие спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметил формамид, N-метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0166]

#### Метод получения 6

Наряду с соединениями, представленными формулой (7), получают соединение, представленное формулой (7b), например, методом, проиллюстрированным ниже.

[Химическая формула 9]



1. где,  $n$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  имеют те же самые значения, что в пункте

[0167]

Соединение (7b) получают путем реакции соединения (14) с тиолом, представленным формулой (15), в соответствующем инертном растворителе в присутствии соответствующего основания. Реакция может быть проведена в присутствии катализатора фазового переноса, если это необходимо. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$  до

температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемое основание, исходные материалы, растворитель и другие подобные факторы, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0168]

Конкретные примеры основания включают органические основания, такие как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и другие подобные основания, неорганические основания, такие как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, гидрокарбонат калия, гидрокарбонат натрия, дигидрофосфат калия, гидроортофосфат калия, фосфат калия, дигидрофосфат натрия, моногидрофосфат натрия, фосфат натрия, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрид натрия и другие подобные основания, алкоксиды металлов, такие как метоксид натрия, третбутоксид калия и другие подобные основания.

[0169]

Конкретные примеры катализатора фазового переноса включают гидросульфат тетрабутиламмония и другие подобные катализаторы.

[0170]

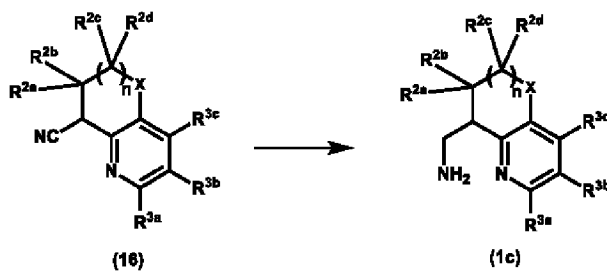
Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители, низшие спирты, такие как метанол, этанол, 2-пропанол и другие подобные растворители, апротонные полярные растворители, такие как ацетонитрил, ацетон, метилэтилкетон, диметил формамид, N-метил-2-пирролидинон, диметилсульфоксид и другие подобные растворители, и смеси этих растворителей.

[0171]

#### Метод получения 7

Наряду с соединениями, представленными формулой I, получают соединение, представленное формулой (1c), например, методом, проиллюстрированным ниже.

[Химическая формула 10]



где,  $n$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  и  $X$  имеют такие же значения, как в пункте 1.

[0172]

Соединение (1с) получают путем реакции соединения (16) с соответствующим восстановителем в соответствующем инертном растворителе. Температура проведения реакции обычно находится в диапазоне от приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$  до температуры кипения используемого растворителя. Время проведения реакции обычно изменяется в зависимости от условий, таких как температура проведения реакции, используемые исходные материалы, растворитель и другие подобные параметры, но обычно оно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0173]

Конкретные примеры восстановителя включают комплексные соединения водорода, такие как алюмогидрид лития, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия и другие подобные соединения, комплексы боранов (комплекс боран-диметилсульфид, комплекс боран-тетрагидрофуран, и другие подобные комплексы)), и другие подобные восстановители.

[0174]

Конкретные примеры инертного растворителя включают галогенированные углеводороды, такие как хлороформ, дихлорметан и другие подобные растворители, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и другие подобные растворители, эфирные растворители, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран (THF), 1,4-диоксан и другие подобные растворители; и смеси этих растворителей.

[0175]

Путем соответствующим образом комбинирования упомянутых выше методов получения можно получить раскрытое в изобретении соединение, имеющее требуемый заместитель в требуемом положении. Выделение и очистка промежуточных соединений и продуктов в упомянутом выше методе получения могут быть осуществлены путем соответствующего комбинирования методов, используемых в обычном органическом синтезе, таких как фильтрация, экстракция, промывка, сушка, концентрирование, кристаллизация, различные виды хроматографии и другие подобные методы. Кроме того, промежуточное соединение может быть подвергнуто следующей реакции без проведения специальной очистки

[0176]

В зависимости от условий проведения реакции, некоторые из исходных соединений или промежуточных соединений в упомянутом выше методе получения могут существовать в форме солей, таких как гидрохлориды, но они могут и использоваться в том виде, как есть, или в свободной форме. Если исходное соединение или промежуточное соединение получают в форме соли и если требуется использовать или получить исходное соединение или промежуточное соединение в свободной форме, то они могут быть растворены или суспендированы в подходящем растворителе и нейтрализованы с помощью основания, такого как водный раствор бикарбоната натрия или другое подобное основание, для превращения в свободную

форму

[0177]

Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль могут существовать в форме изомеров, таких как таутомеры, такие как, кетоенол, позиционных изомеров, геометрических изомеров и оптических изомеров, и все возможные изомеры, в том числе и упомянутые выше, а также смеси таких изомеров в любом соотношении охватываются настоящим изобретением.

[0178]

Кроме того, оптические изомеры могут быть разделены путем проведения известного процесса разделения, такого как метод с использованием оптически активной колонки или метод фракционной кристаллизации, на соответствующей стадии упомянутого выше метода получения. Кроме того, оптически активное вещество может быть также использовано в качестве исходного материала.

[0179]

В случае, если требуется получить соль соединения, представленного формулой I, то это может быть достигнуто путем простой очистки, когда получают соль соединения, представленного формулой I, но, в качестве варианта, в случае, когда соединение, представленное формулой I, получают в свободной форме, то тогда соединение, представленное формулой I, может быть растворено или суспендировано в подходящем растворителе и могут быть добавлены кислота или основание для образования соли.

[0180]

Раскрытое в изобретении соединение обладает агонистической активностью в отношении рецептора, ассоциированного со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1), и имеет механизм действия, отличающийся от существующих терапевтических препаратов для лечения психических расстройств, что позволяет применять новый подход к медикаментозному лечению различных психических расстройств. То есть раскрытые в изобретении соединения являются эффективными при лечении психических расстройств. Раскрытые в изобретении соединения являются эффективными и при лечении заболеваний центральной нервной системы.

[0181]

Психические заболевания или заболевания центральной нервной системы, в отношении которых ожидается эффективность воздействия соединения, представленного формулой I, включают, например, в соответствии с Международной классификацией болезней (International Classification of Diseases, 10th edition (ICD-10)), F00-F09: органические психические расстройства, в том числе симптоматические, F10-F19: психические и поведенческие расстройства, обусловленные применением психоактивного вещества, F20-F29: шизофрения, расстройства типа шизофрении и бредовые расстройства, F30-F39: расстройства настроения [эмоциональные расстройства], F40-F48: нервные расстройства, обусловленные стрессом расстройства

и соматизированные расстройства, F51: расстройства сна неорганической этиологии, F52: сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими расстройствами или заболеваниями, F84: первазивные расстройства развития, F90-F98: поведенческие и эмоциональные расстройства, которые обычно возникают в детском и подростковом возрасте, G20-G26: экстрапирамидальные расстройства и двигательные расстройства, G30-G32: другие дегенеративные заболевания нервной системы, G47: расстройства сна, и другие подобные расстройства.

[0182]

F00-F09: Конкретные примеры органических психических расстройств, в том числе симптоматических расстройств, включают деменцию, вызванную болезнью Альцгеймера, сосудистую деменцию, деменцию с тельцами Леви, деменцию, вызванную болезнью Паркинсона, психическое заболевание, ассоциированное с заболеваниями, такими как повреждение головного мозга, другие психические расстройства, обусловленный дисфункцией головного мозга и соматическим заболеванием, и другие подобные расстройства.

[0183]

F10-F19: Конкретные примеры психических и поведенческих расстройств, обусловленных применением психоактивных веществ, включают белую горячку, психотические расстройства, амнестические синдромы, и другие подобные расстройства, вызванные применением различных веществ.

[0184]

F20-F29: Конкретные примеры шизофрении, шизотипического расстройства и бредового расстройства включают параноидную шизофрению, простую форму шизофрении, бредовое расстройство и другие подобные расстройства.

[0185]

F30-F39: Конкретные примеры расстройств настроения [эмоциональных расстройств] включают маниакальные эпизоды, биполярное аффективное расстройство, депрессивные эпизоды и другие подобные расстройства.

[0186]

F40-F48: Конкретные примеры нервных расстройств, обусловленных стрессом расстройств и соматизированных расстройств включают фобические тревожные расстройства, обсессивно-компульсивные расстройства, соматизированные расстройства и другие подобные расстройства.

[0187]

F51: Конкретные примеры расстройств сна неорганической этиологии включают бессонницу неорганической этиологии, сомнабулизм, ночные кошмары и другие подобные расстройства.

[0188]

F52: Конкретные примеры сексуальной дисфункции, не обусловленной органическими расстройствами или заболеваниями, которая не вызвана органическими

расстройствами или заболеваниями, включают отсутствие сексуального влечения, потерю сексуального влечения, неутонченную сексуальную дисфункцию и другие подобные расстройства.

[0189]

F84: конкретные примеры первазивных расстройств развития включают аутизм, задержку психического развития и гиперактивное расстройство, ассоциированное со стереотипными движениями, и другие подобные расстройства.

[0190]

F90-F98: Конкретные примеры гиперактивных расстройств, поведенческих и эмоциональных расстройств, которые обычно возникают в детском и подростковом возрасте, включают, например, гиперактивное расстройство, расстройство поведения, смешанное расстройство поведения и эмоций, и другие подобные расстройства.

[0191]

G20-G26: конкретные примеры экстрапирамидальных расстройств и двигательных расстройств включают болезнь Паркинсона, вторичный паркинсонизм, дискинезию, спиноцеребеллярную дегенерацию, и другие подобные расстройства.

[0192]

G30-G32: конкретные примеры других дегенеративных заболеваний нервной системы включают болезнь Альцгеймера, лобно-височную лобарную деменцию, лобно-височную лобарную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, сенильную дегенерацию головного мозга, прогрессирующий надъядерный паралич и другие подобные расстройства.

[0193]

G47: Конкретные примеры расстройств сна включают расстройства засыпания и поддержания сна [инсомнию], расстройства режима сна и бодрствования, нарколепсию, катаплексию и другие подобные расстройства.

[0194]

Раскрытые в изобретении соединения могут также применяться для лечения или предотвращения повторного проявления различных симптомов, ассоциированных с этими заболеваниями (психических симптомов, беспокойного состояния, агрессивности, легкой раздражимости и возбудимости, расстройств сна, депрессивных симптомов, симптомов тревоги, когнитивной дисфункции, и других подобных симптомов).

[0195]

Предпочтительные примеры психических заболеваний или заболеваний центральной нервной системы, в отношении которых ожидается эффективность воздействия соединения, представленного формулой I, включают шизофрению, позитивные симптомы шизофрении, негативные симптомы шизофрении, биполярное расстройство с психотическими симптомами, депрессивные расстройства с психотическими симптомами, психотические симптомы, ассоциированные с



деменцией, психотические симптомы, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, психотические симптомы, ассоциированные с деменцией с тельцами Леви, психотические симптомы, ассоциированные с деменцией при болезни Паркинсона, психотические симптомы, ассоциированные с болезнью Паркинсона, или возбуждение, волнение или агрессивность, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, более предпочтительно, шизофрению, психотические симптомы, ассоциированные с деменцией, психотические симптомы, ассоциированные с болезнью Альцгеймера, психотические симптомы, ассоциированные с деменцией с тельцами Леви, или возбуждение, волнение или агрессивность, ассоциированные с болезнью Альцгеймера.

[0196]

Раскрытое в изобретении соединение проявляет агонистическую активность в отношении рецептора, ассоциированного со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1) (пример испытания 1). В предпочтительном варианте осуществления раскрытого в изобретении соединения, ингибирующая активность гена специфических калиевых каналов сердца (hERG), который является индикатором аритмии, вызванной удлинением QT, является слабой (пример испытания 3), поэтому, можно ожидать, что влияние на сердечно-сосудистую систему будет небольшим. Другими словами, существует различие между концентрацией, при которой проявляются фармакологические эффекты, и концентрацией, при которой проявляются побочные эффекты.

[0197]

Раскрытые в изобретении соединения могут быть введены перорально или парентерально. При пероральном введении, соединение может быть введено в широко используемых лекарственных формах. Парентерально соединение может быть введено в форме препаратов для местного применения, инъекций, трансдермальных препаратов, назальных препаратов и в других подобных формах. Примеры пероральных или ректальных препаратов включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки, крахмальные капсулы, суппозитории и жидкие препараты. Примеры инъекций включают стерильные растворы или суспензии. Примеры препаратов для местного применения включают кремы, мази, лосьоны и трансдермальные препараты (обычные пластыри и препараты матричного типа).

[0198]

Упомянутые выше лекарственные формы изготавливают вместе с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами и добавками обычным способом. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и добавки включают носители, связующие вещества, ароматизирующие вещества, буферы, загустители, окрашивающие вещества, стабилизаторы, эмульгаторы, диспергирующие вещества, суспендирующие вещества, консерванты и другие подобные вспомогательные вещества.

[0199]

Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакантовую камедь, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, низкоплавкий воск, масло какао и другие подобные носители. Капсулы могут быть приготовлены путем помещения в них раскрытого в изобретении соединения вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Раскрытые в изобретении соединения могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами или они могут быть помещены в капсулы без вспомогательных веществ. Аналогичным образом могут быть получены и крахмальные капсулы.

[0200]

Примеры жидких препаратов для инъекций включают растворы, суспензии, эмульсии и другие подобные формы. Их примеры включают водный раствор, водно-пропиленгликолевый раствор и другие подобные растворы. Кроме того, жидкие препараты могут быть приготовлены в форме растворов в полиэтиленгликоле и/или пропиленгликоле, которые также могут содержать воду. Раствор, применяемый для перорального применения, может быть приготовлен путем добавления в воду раскрытого в изобретении соединения и, необязательно, окрашивающих веществ, веществ, корригирующих вкус и запах лекарственных форм, стабилизаторов, подсластителей, солюбилизаторов, загустителей и других подобных вспомогательных веществ. Растворы, применяемые для перорального применения, также могут быть приготовлены путем добавления в воду раскрытого в изобретении соединения вместе с диспергирующим веществом и доведения раствора до вязкого состояния. Примеры загустителя включают фармацевтически приемлемые природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия или известные суспендирующие вещества и другие подобные вспомогательные вещества.

[0201]

Несмотря на то, что величина дозы может изменяться в зависимости от конкретного соединения и заболевания пациента, его возраста, массы тела, пола, симптомов, способа введения и других параметров, тем не менее, в случае взрослого человека (с массой тела 50 кг), раскрытое в изобретении соединение обычно вводят в дозе от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно, от 1 до 300 мг/сутки, один раз в сутки или в форме дозы, разделенной на 2 или 3 приема. Доза может быть также введена от одного раза в течение нескольких дней до одного раза в течение нескольких недель.

[0202]

Раскрытые в изобретении соединения могут применяться в комбинации с другими лекарственными средствами с целью усиления их действия и/или снижения побочных эффектов. Далее в изобретении, лекарственное средство, которое может быть использовано в комбинации с раскрытым в изобретении соединением, будет сокращенно называться сопутствующим лекарственным средством.

[0203]

Конкретные примеры сопутствующих лекарственных средств включают антидепрессанты, анксиолитические лекарственные средства, лекарственные средства для лечения шизофрении, допамин-замещающие лекарственные средства, агонисты допаминовых рецепторов, лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, противоэпилептические лекарственные средства, анальгетики, гормональные препараты, средства от мигрени, антагонисты бета-адренергических рецепторов, лекарственные средства для лечения деменции, лекарственные средства для лечения расстройства настроения, противорвотные средства, снотворные лекарственные средства, противосудорожные средства и другие подобные лекарственные средства. Предпочтительно, когда сопутствующее лекарственное средство включает анксиолитическое лекарственное средство, такое как селективный ингибитор обратного захвата серотонина и другие подобные средства.

[0204]

На время введения раскрытого в изобретении соединения и сопутствующего лекарственного средства не накладываются конкретные ограничения, и они могут быть введены субъекту одновременно или в различные моменты времени. Кроме того, может быть введена комбинация раскрытого в изобретении соединения и сопутствующего лекарственного средства. Доза сопутствующего препарата может быть соответствующим образом подобрана на основе используемых в клинике доз. Кроме того, соотношение раскрытого в изобретении соединения и сопутствующего лекарственного средства в комбинации может быть выбрано в зависимости от субъекта, которого подвергают введению, способа введения, подвергаемого лечению заболевания, симптомов, комбинации и других подобных факторов. Например, когда субъектом введения является человек, то на 1 часть по массе раскрытого в изобретении соединения может быть использовано от 0,01 до 100 частей по массе сопутствующего лекарственного средства. Кроме того, с целью подавления побочных эффектов, соединение по изобретению может быть использовано в комбинации с такими лекарственными средствами (сопутствующими лекарственными средствами), как противорвотные средства, снотворные средства, противосудорожные средства и другие подобные лекарственные средства.

#### ПРИМЕРЫ

[0205]

Далее настоящее изобретение более подробно разъясняется путем ссылок на справочные примеры, примеры и примеры экспериментов, но настоящее изобретение не ограничивается приведенными далее справочными примерами, примерами и примерами экспериментов, включая и те, которые были описаны выше. Поэтому объем настоящего изобретения не ограничивается ни конкретно описанными в изобретении вариантами осуществления, ни примерами, а ограничивается только формулой изобретения. Названия соединений, приведенные далее в справочных примерах и примерах, не всегда основаны на номенклатуре IUPAC. Идентификацию соединений

проводили методом протонного ядерного магнитного резонанса ( $^1\text{H}$ -ЯМР), жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS) и другими подобными методами. Анализ методом LC-MS проводили при различных условиях, представленных в следующей таблице. Время удерживания (R.T.) означает время, в течение которого появляется масс-спектральный пик при проведении анализа методом LC-MS..

Таблица 1

Аналитический прибор	Shimadzu LCMS-2020
Колонка	Phenomenex Kinetex 1,7 мкм C18 (50 мм × 2,10 мм)
Элюент	раствор А: 0,05% TFA/H <sub>2</sub> O, раствор В: MeCN
Условия градиента	0,0-1,70 мин (линейный градиент от В 10% до 99%); 1,70-1,90 мин (В 99%) 1,90-3,00 мин (В 10%)
Расход	0,5 мл/мин
Длина волны (УФ)	220 нм
Температура колонки	40°C

[0206]

В изобретении могут использоваться следующие сокращенные условные названия.

Me: метил

Et: этил

DMF: N,N-диметилформамид

THF: тетрагидрофуран

трет-: третичный

TBS: третбутилдиметилсилил

CDCl<sub>3</sub>: дейтерохлороформDMSO-D<sub>6</sub>: дейтеродиметилсульфоксидCD<sub>3</sub>OD: дейтерометанол

[0207]

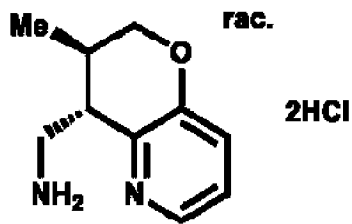
Спектры протонного ядерного магнитного резонанса регистрировали на спектрометре FT-ЯМР (400 МГц, JEOL). Химические сдвиги представлены в виде величин  $\delta$  (ppm). Символы, используемые в ЯМР, означают следующее: с - синглет, д - дублет, дд - двойной дублет, дт - двойной триплет, т - триплет, кварт - квартет, м - мультиплет, уш - уширенный, уш.с - уширенный синглет, J - константа взаимодействия.

[0208]

Пример 1

рац-1-[(3R,4S)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ил]метанамин дигидрохлорид

[Химическая формула 11]



К смеси соединения (461 мг) справочного примера 1-1, метанола (4,4 мл) и воды (2,2 мл) добавляли гидроксид натрия (235 мг) при комнатной температуре. После перемешивания при 60°C в течение 5 часов, к водному слою добавляли 3 моль/л хлористоводородной кислоты до тех пор, пока величина рН водного слоя не достигала рН 5. Реакционный раствор концентрировали, и концентрированный остаток растворяли в метаноле. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали.

[0209]

К толуольному раствору (28 мл) полученного концентрированного остатка (406 мг) добавляли триэтиламин (0,819 мл) и дифенилфосфорилазид (0,842 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, реакционный раствор нагревали до 100°C. После перемешивания при 100°C в течение 1 часа, реакционный раствор концентрировали. К смеси концентрированного остатка и тетрагидрофурана (20 мл) добавляли 5 моль/л водного раствора гидроксида натрия (6,66 мл) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли дитретбутилдикарбонат (1,28 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 часов, к реакционной смеси добавляли воду (20 мл), реакционную смесь подвергали экстракции хлороформом (20 мл × три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат).

[0210]

К смеси полученного очищенного продукта (31 мг) и этилацетата (1,0 мл) добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (1,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром (1,0 мл), и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (26 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,31 (1H, дд, J=5,5, 1,2 Гц), 7,74 (1H, дд, J=8,6, 1,2 Гц), 7,65 (1H, дд, J=8,6, 5,5 Гц), 4,36 (1H, дд, J=11,0, 3,1 Гц), 4,21 (1H, дд, J=11,0, 6,7

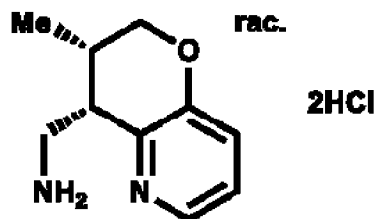
Гц), 3,72-3,66 (1H, м), 3,48-3,36 (2H, м), 2,55-2,45 (1H, м), 1,12 (3H, д) J=7,3 Гц).

[0211]

Пример 2

рац-1-[(3S,4S)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 12]



Используя такой же метод, как в примере 1, названное соединение получали из соединения справочного примера 1-2.

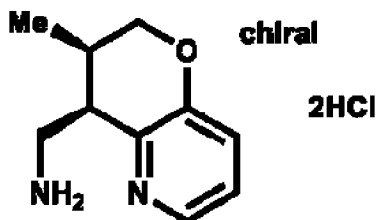
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): 8,46 (1H, дд, J=5,5, 1,2 Гц), 8,00 (1H, дд, J=7,9, 1,2 Гц), 7,85 (1H, дд, J=7,9, 5,5 Гц), 4,40 (1H, дд, J=11,6, 2,4 Гц), 4,27 (1H, дд, J=11,6, 3,7 Гц), 3,53-3,43 (3H, м), 2,50-2,40 (1H, м), 1,15 (3H, д) J=6,7 Гц).

[0212]

Пример 3

рел-1-[(3R,4R)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ил]метанамин дигидрохлорид

[Химическая формула 13]



Соединение справочного примера 5 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого первым пиком. К этилацетатному раствору (1,0 мл) этого соединения (48,0 мг) добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (0,43 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC 4,6 см x 25 см

Растворитель: гексан (90%) - IPA (10%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=3,8 мин (первый пик)

$[\alpha]_D^{22,4}$  -10,4 (с 0,1, MeOH)

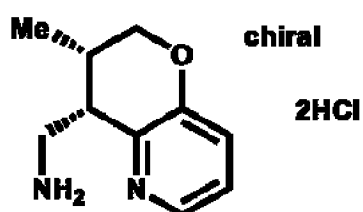
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 8,21 (3H, уш.с), 8,21 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,40 (1H, уш.д,  $J=7,9$  Гц), 7,35 (1H, дд,  $J=7,9, 4,6$  Гц), 4,20 (1H, дд,  $J=11,6, 3,0$  Гц), 3,93 (1H, дд,  $J=11,3, 7,0$  Гц), 3,33-3,27 (1H, м), 3,18-3,11 (1H, м), 2,98-2,92 (1H, м), 2,23-2,15 (1H, м), 1,01 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

[0213]

#### Пример 4

рел-1-[(3S,4S)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 14]



Соединение справочного примера 5 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. К этилацетатному раствору (1,0 мл) этого соединения (44,8 мг) добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (0,40 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC 4,6 см x 25 см

Растворитель: гексан (90%) - IPA (10%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=4,5 мин (второй пик)

$[\alpha]_D^{22,7}$  +14,4 (с 0,1, MeOH)

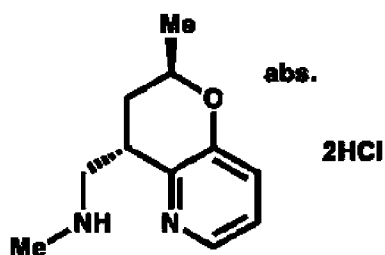
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 8,21 (3H, уш.с), 8,21 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,40 (1H, уш.д,  $J=7,9$  Гц), 7,35 (1H, дд,  $J=7,9, 4,6$  Гц), 4,20 (1H, дд,  $J=11,6, 3,0$  Гц), 3,93 (1H, дд,  $J=11,3, 7,0$  Гц), 3,33-3,27 (1H, м), 3,18-3,11 (1H, м), 2,98-2,92 (1H, м), 2,23-2,15 (1H, м), 1,01 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

[0214]

#### Пример 5

N-метил-1-[(2R,4S)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 15]



К смеси соединения (203 мг, 0,728 ммоль) справочного примера 6-1 и тетрагидрофурана (10,0 мл) добавляли 55% гидрид натрия (95,0 мг) при охлаждении льдом. После перемешивания при охлаждении льдом в течение 30 минут, добавляли йодметан (0,453 мл, 7,28 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл), смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), затем концентрировали.

[0215]

К смеси полученного продукта (192 мг) и этилацетата (3,0 мл) добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (3,0 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (142 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 9,56 (1H, уш.с), 9,13 (1H, уш.с), 8,29 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 7,62 (1H, д)  $J=7,9$  Гц), 7,52 (1H, дд,  $J=7,9, 4,9$  Гц), 4,41-4,35 (1H, м), 3,56-3,54 (1H, м), 3,40-3,29 (2H, м), 2,61 (3H, т,  $J=4,9$  Гц), 2,45-2,35 (1H, м), 1,88-1,80 (1H, м), 1,38 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

[0216]

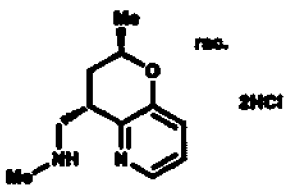
#### Примеры 6-7

Используя метод, описанный в примере 5, соединения примеров 6-7 получали из соответствующих соединений справочных примеров, соответственно.

Таблица 2

Номер примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
6		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 9,14 (1H, уш.с), 9,02 (1H, уш.с), 8,12 (1H, т, $J=3,0$ Гц), 7,28 (2H, д) $J=2,4$ Гц), 4,36-4,28 (1H, м), 3,52-3,39 (2H, м), 3,18-3,09 (1H, м), 2,63 (3H, т, $J=5,2$ Гц), 2,24 (1H, дд, $J=12,8, 4,9$ Гц), 1,62-1,52 (1H, м), 1,37 (3H, д) $J=6,1$



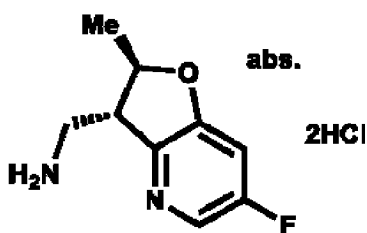
		Гц).
7		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9,18 (2H, уш.с), 8,27-8,11 (1H, м), 7,51-7,22 (2H, м), 4,42-4,27 (1H, м), 3,73-3,17 (3H, м), 2,67-2,59 (3H, м), 2,36-2,15 (1H, м), 1,94-1,83 (1H, м), 1,40-1,33 (3H, м).

[0217]

Пример 8

1-[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-3-ил]метанамин дигидрохлорид

[Химическая формула 16]



К смеси соединения (98 мг, 3,47 ммоль) справочного примера 13 и 2-пропанола (3,5 мл) добавляли 4 моль/л хлористый водород-циклопентилметилловый эфир (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционный раствор концентрировали, и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из 2-пропанола с получением названного соединения (39,7 мг).

[α]<sub>D</sub><sup>25,8</sup> +46,8 (с 0,005, MeOH)

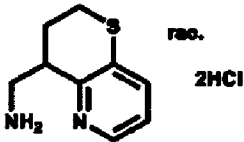
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,12-8,02 (4H, м), 7,30-7,25 (1H, м), 5,01-4,95 (1H, м), 3,41-3,31 (1H, м), 3,22-3,08 (2H, м), 1,46 (3H, д) J=6,7 Гц).

[0218]

Примеры 9-25

Используя метод, описанный в примере 8, соединения примеров 9-25 получали из соответствующих соединений справочных примеров, соответственно.

Таблица 3-1

Номер примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
9		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,32-8,31 (1H, м), 8,23 (3H, с), 7,74-7,72 (1H, м), 7,30-7,29 (1H, м), 3,31-3,28 (2H, м), 3,18-3,08 (3H, м), 2,34-2,25 (1H, м), 2,12-2,11 (1H, м).

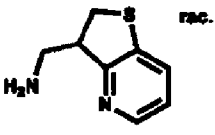
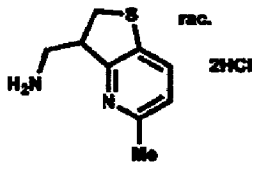
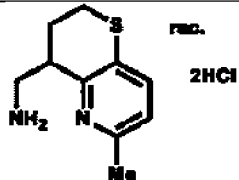
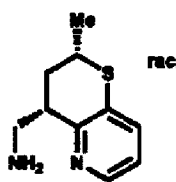
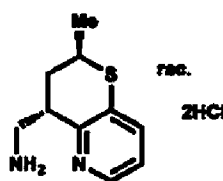
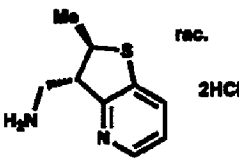
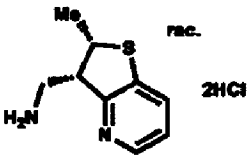
10		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,13 (1H, дд) $J=4,9, 1,5$ Гц), 7,40 (1H, дд) $J=7,6, 1,5$ Гц), 6,95 (1H, дд) $J=7,6, 4,9$ Гц), 3,49-3,40 (2H, м), 3,25-3,18 (1H, м), 3,13-3,02 (2H, м).
11		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,42 (3H, с), 7,82 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 3,96-3,88 (1H, м), 3,64 (1H, дд) $J=11,0, 8,2$ Гц), 3,45 (1H, дд) $J=11,0, 7,9$ Гц), 3,41-3,31 (1H, м), 3,18-3,08 (1H, м), 2,51 (3H, с).
12		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,20 (3H, с), 7,69 (1H, уш.с), 7,25 (1H, уш.с), 3,43-3,20 (2H, м), 3,17-3,02 (3H, м), 2,61 (3H, с), 2,21-2,12 (2H, м).
13		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,18(1H, уш.с), 7,30 (1H, дд) $J=7,9, 1,2$ Гц), 6,91 (1H, дд) $J=7,9, 4,9$ Гц), 3,49-3,40 (1H, м), 3,25-3,10 (2H, уш.с), 2,94-2,85 (1H, м), 2,27 (1H, ддд) $J=13,4, 4,3, 3,1$ Гц), 1,75 (1H, ддд) $J=13,4, 11,9, 11,9$ Гц), 1,31 (3H, д, $J=6,7$ Гц).
14		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,30 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 8,15 (3H, с), 7,66 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,26 (1H, дд) $J=7,9, 4,9$ Гц), 3,57-3,49 (1H, м), 3,37-3,29 (1H, м), 3,25-3,19 (1H, м), 3,16-3,09 (1H, м), 2,25 (1H, ддд) $J=14,0, 5,5, 3,7$ Гц), 1,93 (1H, ддд) $J=14,0, 9,8, 4,9$ Гц), 1,35 (3H, д, $J=6,7$ Гц).
15		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,34 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 7,94 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,47-7,45 (1H, м), 3,96-3,89 (1H, м), 3,63-3,61 (1H, м), 3,41-3,35 (2H, м), 1,56 (3H, д, $J=6,7$ Гц).
16		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,16-8,15 (1H, м), 7,60-7,58 (1H, м), 7,14-7,12 (1H, м), 4,07-4,00 (1H, м), 3,44-3,42 (1H, м), 3,27-3,25 (1H, м), 3,03-2,99 (1H, м), 1,31 (3H, д, $J=7,3$ Гц).

Таблица 3-2

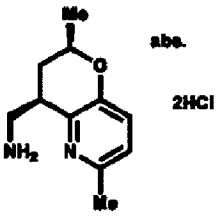
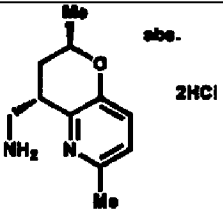
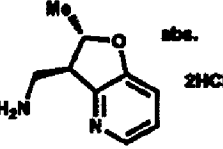
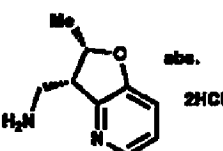
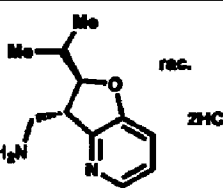
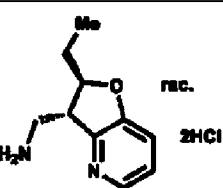
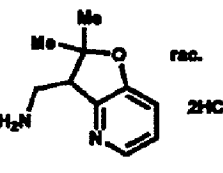
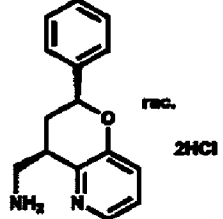
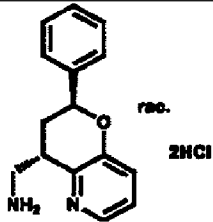
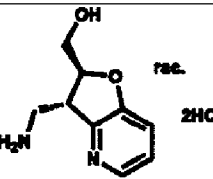
17		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,23 (3H, уш.с), 7,26 (1H, уш.с), 7,18 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,25 (1H, ддд) J=11,0, 6,1, 1,8 Гц), 3,44-3,32 (2H, м), 3,13-3,04 (1H, м), 2,46 (3H, с), 2,21 (1H, ддд) J=13,4, 4,3, 1,8 Гц), 1,64-1,53 (1H, м), 1,35 (3H, д, J=6,1 Гц).
18		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,27 (3H, уш.с), 7,53 (1H, уш.с), 7,37(1H, уш.с), 4,37-4,26 (1H, м), 3,45-3,30 (2H, м), 3,18-3,05 (1H, м), 2,53 (3H, с), 2,21 (1H, уш.д, J=14,6 Гц), 1,85-1,75 (1H, м), 1,36 (3H, д, J=6,1 Гц).
19		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,28 (3H, с), 8,09-8,08 (1H, м), 7,27 (2H, м), 4,95-4,94 (1H, м), 3,50-3,48 (1H, м), 3,24-3,19 (2H, м), 1,48 (3H, д, J=6,7 Гц).
20		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,13-7,99 (3H, уш.с), 8,04 (1H, дд) J=3,7, 2,4 Гц), 7,23-7,20 (2H, м), 5,15 (1H, кварт, J=9,2, 6,1 Гц), 3,77 (1H, дд) J=7,9, 7,9 Гц), 3,24-3,17 (2H, м), 1,34 (3H, д, J=6,1 Гц).
21		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,35 (3H, уш.с), 8,09-8,08 (1H, м), 7,33-7,29 (2H, м), 4,71-4,70 (1H, м), 3,70-3,68 (1H, м), 3,23-3,16 (2H, м), 2,00-1,97 (1H, м), 0,99-0,92 (6H, м).
22		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,36-8,05 (4H, м), 7,35-7,25 (2H, м), 4,85-4,77 (1H, с), 3,59-3,55 (1H, м), 3,30-3,15 (2H, м), 1,85-1,70 (2H, м), 0,97 (3H, т, J=6,7 Гц).
23		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,14 (1H, Dd, J=5,2, 1,5 Гц), 7,43-7,35 (2H, м), 3,65 (1H, дд) J=9,8, 5,5 Гц), 3,49-3,35 (2H, м), 1,63 (3H, с), 1,45 (3H, с).
24		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,37-8,16 (4H, м), 7,48-7,34 (7H, м), 5,30 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,65-3,43 (2H, м), 3,12-3,06 (1H, м), 2,06-1,96 (2H, м).

Таблица 3-3

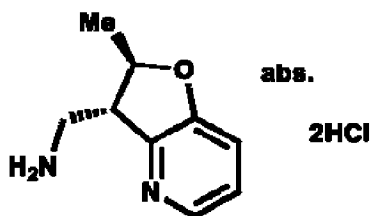
25		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,35-8,20 (4H, м), 7,57-7,48 (3H, м), 7,44-7,34 (4H, м), 5,40-5,34 (1H, м), 3,43-3,23 (3H, м), 2,43-2,27 (2H, м).
26		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,10-7,95 (4H, м), 7,21-7,18 (2H, м), 4,79-4,73 (1H, м), 3,76-3,61 (3H, м), 3,30-3,12 (2H, м).

[0219]

Пример 27

1-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-3-ил]-метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 17]



К смеси соединения (23,6 г, 79,0 ммоль) справочного примера 37 и метанола (158 мл) добавляли 10% палладий-уголь (8,00 г) в атмосфере азота. После перемешивания в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 5 часов, смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали.

К смеси концентрированного остатка и 2-пропанола (158 мл) добавляли 4 моль/л хлористый водород-циклопентилметилловый эфир (43,5 мл, 174 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционный раствор концентрировали, и полученные неочищенные кристаллы перекристаллизовывали из 2-пропанола и метанола с получением названного соединения (9,57 г).

 $[\alpha]_{\text{D}}^{25,3} +37,4$  (с 0,01, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,54-8,33 (3H, с), 8,11 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,37 (1H, дд,  $J=7,9, 1,5$  Гц), 7,33 (1H, дд,  $J=7,9, 4,6$  Гц), 5,03 (1H, кварт,  $J=6,7, 6,1$  Гц), 3,60-3,57 (1H, м), 3,32-3,29 (1H, м), 3,21-3,16 (1H, м), 1,47 (3H, д,  $J=6,1$  Гц).

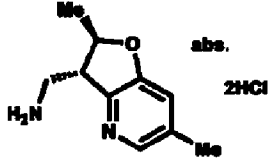
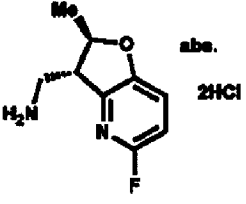
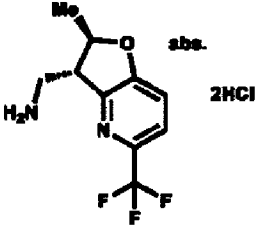
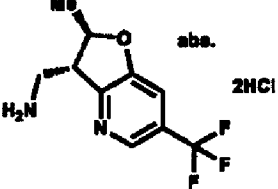
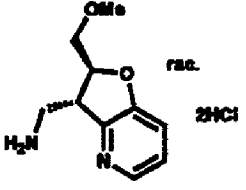
[0220]

Примеры 28-32

Используя метод, описанный в примере 27, соединения примеров 28-32 получали из соответствующих соединений справочных примеров, соответственно.

Таблица 4

Номер примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
---------------	----------------------	----------------------------------

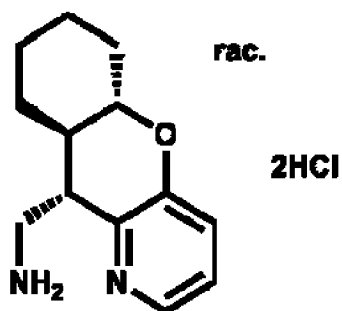
28		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,18 (3H, уш.с), 7,93 (1H, с), 7,12 (1H, с), 4,94-4,86 (1H, м), 3,44-3,36 (1H, м), 3,26-3,16 (1H, м), 3,16-3,07 (1H, м), 2,26 (3H, с), 1,44 (3H, д, J=6,1 Гц).
29		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,21 (3H, с), 7,39 (1H, дд, J=8,8, 6,4 Гц), 6,97 (1H, уш.д, J=8,8 Гц), 4,97 (1H, дкварт, J=6,4, 6,1 Гц), 3,45-3,39 (1H, м), 3,17 (1H, дд, J=12,8, 5,5 Гц), 3,11 (1H, дд, J=12,8, 8,2 Гц), 1,45 (3H, д, J=6,1 Гц).
30		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,13 (3H, с), 7,71 (1H, д, J=7,9 Гц), 7,39 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,07 (1H, дкварт, J=6,7, 6,7 Гц), 3,54-3,48 (1H, м), 3,26 (1H, дд, J=13,1, 4,9 Гц), 3,19 (1H, дд, J=13,1, 8,8 Гц), 1,50 (3H, д, J=6,7 Гц).
31		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,42 (1H, уш.с), 8,24 (3H, с), 7,62 (1H, д, J=1,8 Гц), 5,04 (1H, дкварт, J=6,1, 6,4 Гц), 3,57-3,50 (1H, м), 3,30-3,16 (2H, м), 1,50 (3H, д, J=6,1 Гц).
32		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,26 (1H, дд, J=5,5, 1,2 Гц), 7,69-7,60 (2H, м), 5,06 (1H, дд, J=11,0, 4,9 Гц), 4,11-4,03 (1H, м), 3,81-3,70 (2H, м), 3,58 (1H, дд, J=13,4, 5,5 Гц), 3,47-3,39 (4H, м).

[0221]

Пример 33

рац-1-[(5aS,9aR,10S)-6,7,8,9,9a,10-гексагидро-5aH-[1]бенз-пирано[3,2-b]пиридин-10-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 18]



К толуольному раствору (7,1 мл) соединения (123 мг, 0,497 ммоль) справочного примера 50 добавляли триэтиламин (0,208 мл, 1,49 ммоль) и дифенилфосфорилазид

(0,214 мл, 0,995 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли по каплям 5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (1,69 мл) при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 6 моль/л хлористоводородной кислоты до тех пор, пока величина рН смеси не достигала рН 2, и смесь концентрировали. К концентрированному остатку добавляли метанол, нерастворимый материал удаляли фильтрацией, и фильтрат концентрировали. К хлороформному раствору (10 мл) остатка добавляли триэтиламин (0,208 мл, 1,49 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (0,346 мл, 1,49 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли воду (30 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат). К этилацетатному раствору (1,0 мл) полученного продукта добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (1,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на аминированном силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (13 мг).

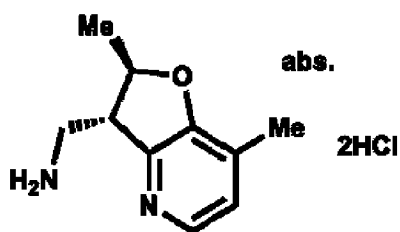
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,06 (1H, дд, J=4,6, 1,5 Гц), 7,03 (1H, дд, J=8,6, 1,5 Гц), 6,99 (1H, дд, J=8,6, 4,6 Гц), 3,62 (1H, дт, J=10,5, 4,5 Гц), 3,50 (1H, дд, J=12,5, 3,1 Гц), 2,90 (1H, дд, J=12,5, 6,4 Гц), 2,86 (2H, уш.с), 2,68 (1H, ддд) J=11,0, 6,1, 3,1 Гц), 2,17-2,08 (2H, м), 1,84-1,79 (1H, м), 1,74-1,68 (1H, м), 1,59 (1H, ддд) J=10,4, 10,4, 3,1 Гц), 1,47-1,18 (4H, м), 1,02 (1H, ддд) J=12,5, 12,5, 3,7 Гц).

[0222]

#### Пример 34

1-[(2R,3S)-2,7-диметил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]-метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 19]



Используя такой же метод, как в примере 33, названное соединение получали из соединения справочного примера 51.

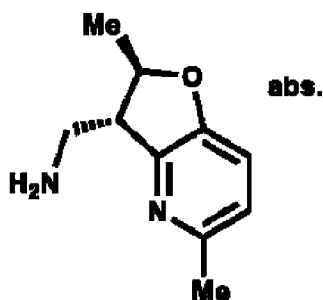
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,45 (3H, уш.с), 8,10 (1H, д) J=5,5 Гц), 7,37 (1H, д) J=5,5 Гц), 5,10 (1H, кварт, J=6,7, 6,7 Гц), 3,74-3,67 (1H, м), 3,43-3,37 (1H, м), 3,27-3,18 (1H, м), 2,25 (3H, с), 1,49 (3H, д) J=6,7 Гц).

[0223]

Пример 35

1-[(2R,3S)-2,5-диметил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]-метанамин

[Химическая формула 20]



К этилацетатному раствору (1,0 мл) соединения (24,4 мг, 0,0878 ммоль) справочного примера 52 добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (1,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили. К хлороформной суспензии (1,0 мл) полученного твердого вещества (20 мг) добавляли триэтиламин (0,039 мл, 0,279 ммоль) и ангидрид трифторуксусной кислоты (0,013 мл, 0,096 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат). К смеси полученного продукта, метанола (0,9 мл) и воды (0,1 мл) добавляли карбонат калия (55,0 мг, 0,398 ммоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на аминированном силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (8,2 мг).

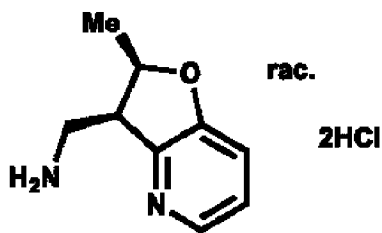
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,85 (1H, д)  $J=8,6$  Гц), 6,81 (1H, д)  $J=8,6$  Гц), 4,65-4,58 (1H, кварт,  $J=6,1$ , 6,1 Гц), 3,03-2,99 (3H, м), 2,40 (3H, с), 2,10 (2H, с), 1,43 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

[0224]

Пример 36

рац-1-[(2R,3R)-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]-метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 21]



К толуольному раствору (57,3 мл) диастереомерной смеси (10:1, 1,66 г, 8,59 ммоль) справочного примера 38 добавляли триэтиламин (3,59 мл, 25,8 ммоль) и дифенилфосфорилазид (3,69 мл, 17,2 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли по каплям 5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (29,2 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 2 часов, и к водному слою добавляли 6 моль/л хлористоводородной кислоты до тех пор, пока величина рН водного слоя не достигала рН 5. Реакционную смесь концентрировали, и концентрированный остаток растворяли в метаноле. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Затем, к смеси концентрированного остатка и хлороформа (100 мл) добавляли триэтиламин (3,59 мл, 25,8 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (5,63 г, 25,8 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли воду (100 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (50 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат). Часть (100 мг) полученного продукта затем отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с обращенной фазой (вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота) с получением продукта.

[0225]

К смеси полученного продукта (10 мг) и этилацетата (1,0 мл) добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (0,1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (7,0 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,13-7,99 (3H, уш.с), 8,04 (1H, дд, J=3,7, 2,4 Гц), 7,23-7,20 (2H, м), 5,15 (1H, кварт, J=9,2, 6,1 Гц), 3,77 (1H, дд, J=7,9, 7,9 Гц), 3,24-3,17 (2H, м), 1,34 (3H, д) J=6,1 Гц).

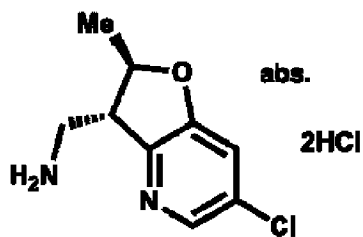
[0226]

### Пример 37

1-[(2R,3S)-6-хлор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамин дигидрохлорид

[Химическая формула 22]





К толуольному раствору (2,2 мл) соединения (342 мг, 1,50 ммоль) справочного примера 53 добавляли триэтиламин (0,314 мл, 2,25 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,388 мл, 1,80 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли по каплям 5 моль/л водного раствора гидроксида натрия (5,11 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 2 часов, и к водному слою добавляли 6 моль/л хлористоводородной кислоты до тех пор, пока величина рН водного слоя не достигала рН 5. Реакционную смесь концентрировали, и концентрированный остаток растворяли в метаноле. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Затем, к смеси концентрированного остатка и хлороформа (2,2 мл) добавляли триэтиламин (0,628 мл, 4,51 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (984 мг, 4,51 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли воду (4,0 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (4 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат).

[0227]

К смеси полученного соединения (219 мг) и 2-пропанола (1,5 мл) добавляли 4 моль/л хлористый водород-циклопентилметилловый эфир (1,83 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор концентрировали, и полученные неочищенные кристаллы перекристаллизовывали из 2-пропанола и метанола с получением названного соединения (66 мг).

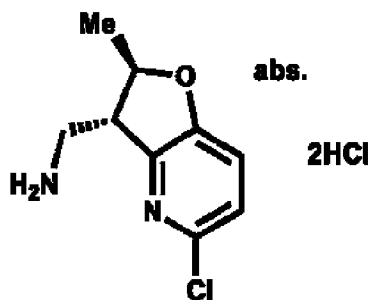
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,14 (3H, уш.с), 8,08 (1H, д) J=1,8 Гц), 7,44 (1H, д) J=1,8 Гц), 4,97 (1H, кварт, J=6,1, 6,1 Гц), 3,43-3,38 (1H, м), 3,23-3,11 (2H, м), 1,47 (3H, д) J=6,1 Гц).

[0228]

#### Пример 38

1-[(2R,3S)-5-хлор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 23]



Используя такой же метод, как в примере 37, названное соединение получали из соединения справочного примера 54.

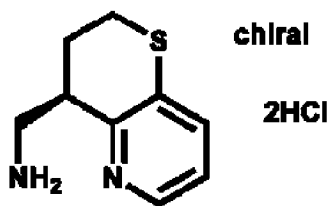
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,11 (3H, уш.с), 7,29 (2H, с), 5,01-4,92 (1H, м), 3,47-3,39 (1H, м), 3,20 (1H, дд,  $J=13,1, 5,2$  Гц), 3,14 (1H, дд,  $J=13,1, 8,2$  Гц), 1,45 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

[0229]

Пример 39

рел-1-[(4R)-3,4-дигидро-2H-тиопирано[3,2-b]пиридин-4-ил]-метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 24]



Соединение справочного примера 15 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицированного первым пиком. К этилацетатному раствору (1,0 мл) этого соединения (20,0 мг, 0,0713 ммоль) добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (0,178 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (12 мг).

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (90%) - IPA (10%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=7,7 мин (первый пик)

$[\alpha]_D^{24,0}$  -34,5 (с 0,1, MeOH)

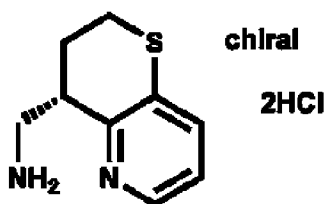
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,27 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 8,13 (3H, уш.с), 7,65 (1H, дд,  $J=7,9, 1,5$  Гц), 7,24 (1H, дд,  $J=7,9, 4,6$  Гц), 3,32-3,19 (2H, м), 3,16-3,07 (3H, м), 2,32-2,22 (1H, м), 2,09-2,00 (1H, м).

[0230]

Пример 40

рел-1-[(4S)-3,4-дигидро-2H-тиопирано[3,2-b]пиридин-4-ил]-метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 25]



Соединение справочного примера 15 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (90%) - IPA (10%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=9,2 мин (второй пик)

$[\alpha]_D^{24,3} +22,6$  (с 0,1, MeOH)

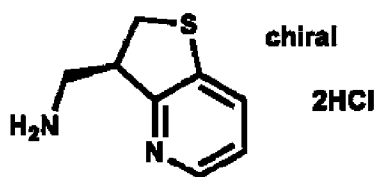
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $D_6$ )  $\delta$ : 8,27 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 8,13 (3H, уш.с), 7,65 (1H, дд,  $J=7,9, 1,5$  Гц), 7,24 (1H, дд,  $J=7,9, 4,6$  Гц), 3,32-3,19 (2H, м), 3,16-3,07 (3H, м), 2,32-2,22 (1H, м), 2,09-2,00 (1H, м).

[0231]

Пример 41

рел-1-[(3R)-2,3-дигидротиено[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 26]



Соединение справочного примера 18 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого первым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (90%) - IPA (10%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=7,67 мин (первый пик)

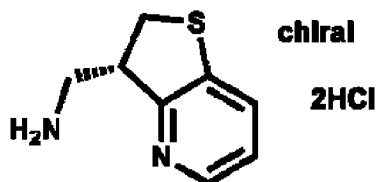
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,32 (3H, уш.с), 8,24-8,24 (1H, м), 7,80-7,78 (1H, м), 7,26-7,24 (1H, м), 3,84-3,81 (1H, м), 3,64-3,57 (1H, м), 3,40-3,34 (2H, м), 3,17-3,10 (1H, м).

[0232]

Пример 42

рел-1-[(3S)-2,3-дигидротиено[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 27]



Соединение справочного примера 18 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (90%) - IPA (10%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=9,19 мин (второй пик)

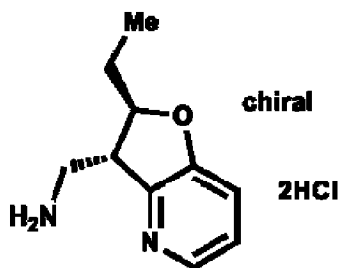
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,24-8,23 (1H, м), 8,21 (3H, уш.с), 7,76 (1H, д)  $J=7,3$  Гц), 7,24-7,22 (1H, м), 3,80-3,78 (1H, м), 3,62-3,59 (1H, м), 3,38-3,35 (2H, м), 3,17-3,11 (1H, м).

[0233]

Пример 43

рел-1-[(2R,3S)-2-этил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]-метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 28]



Соединение справочного примера 33 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого первым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное

соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (95%), содержащий диэтиламин (0,1%) - IPA (5%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=9,72 мин (первый пик)

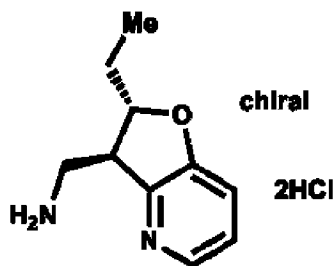
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,11-8,03 (4H, м), 7,25-7,15 (2H, м), 4,76-4,66 (1H, м), 3,53-3,44 (1H, с), 3,25-3,10 (2H, м), 1,85-1,67 (2H, м), 0,99 (3H, т, J=7,3 Гц).

[0234]

#### Пример 44

рел-1-[(2S,3R)-2-этил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]-метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 29]



Соединение справочного примера 33 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (95%), содержащий диэтиламин (0,1%) - IPA (5%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=12,64 мин (второй пик)

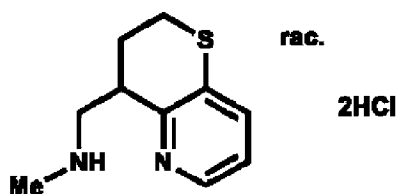
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,30-8,02 (4H, м), 7,24-7,19 (2H, м), 4,75-4,65 (1H, с), 3,53-3,48 (1H, м), 3,23-3,13 (2H, м), 1,81-1,70 (2H, м), 0,97 (3H, т, J=6,7 Гц).

[0235]

#### Пример 45

рац-1-(3,4-дигидро-2H-тиопирано[3,2-b]пиридин-4-ил)-N-метил-метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 30]



К смеси соединения (244 мг, 0,870 ммоль) справочного примера 15 и N,N-диметилформамида (2,2 мл) добавляли 55% гидрид натрия (144 мг) при охлаждении льдом. После перемешивания при охлаждении льдом в течение 10 минут, добавляли йодметан (0,544 мл, 8,70 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл), смесь подвергали экстракции с помощью 2:1 гексан/этилацетат (5 мл × три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат).

[0236]

К смеси полученного соединения (150 мг) и этилацетата (1,1 мл) добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (1,1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали диэтиловым эфиром (4,0 мл) и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (101 мг).

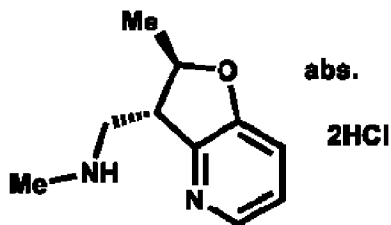
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,87 (2H, уш.с), 8,26 (1H, дд,  $J=4,6, 1,2$  Гц), 7,64 (1H, дд,  $J=7,9, 1,2$  Гц), 7,24 (1H, дд,  $J=7,9, 4,6$  Гц), 3,36-3,32 (2H, м), 3,23-3,10 (3H, м), 2,62 (3H, т,  $J=5,5$  Гц), 2,29-2,25 (1H, м), 2,04-2,02 (1H, м).

[0237]

#### Пример 46

N-метил-1-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 31]



К смеси соединения (10 мг, 0,042 ммоль) примера 27 и хлороформа (0,10 мл) добавляли триэтиламин (0,024 мл, 0,169 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (18 мг, 0,084 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционную смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат).

[0238]

К смеси полученного соединения (101 мг, 0,382 ммоль) и N,N-диметилформамида (0,764 мл) добавляли 55% гидрид натрия (50,0 мг) при охлаждении льдом. После перемешивания при охлаждении льдом в течение 10 минут, добавляли йодметан (0,239 мл, 3,82 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли воду (2 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (2 мл × три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат).

[0239]

К смеси полученного соединения (50 мг) и этилацетата (1,0 мл) добавляли 4 моль/л хлористый водород-этилацетат (0,955 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (45 мг).

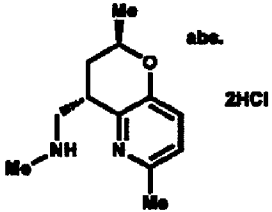
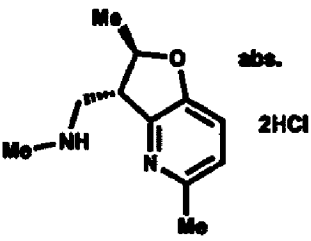
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 9,42 (2H, уш.с), 8,12 (1H, дд, J=4,6, 1,5 Гц), 7,38 (1H, дд, J=8,5, 1,5 Гц), 7,34 (1H, дд, J=8,5, 4,6 Гц), 5,11 (1H, кварт, J=6,7, 6,1 Гц), 3,72-3,67 (1H, м), 3,42-3,25 (2H, м), 2,59 (3H, т, J=5,2 Гц), 1,48 (3H, д) J=6,7 Гц).

[0240]

#### Примеры 47-48

Используя метод, описанный в примере 46, соединения примеров 47-48 получали из соответствующих соединений примеров, соответственно.

Таблица 5

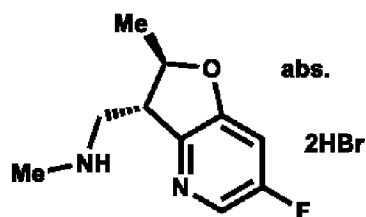
Номер примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
47		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,99 (2H, уш.с), 7,49 (1H, уш.с), 7,33 (1H, уш.с), 4,37-4,27 (1H, м), 3,49-3,34 (2H, м), 3,34-3,22 (1H, м), 2,65 (3H, т, J=5,5 Гц), 2,51 (3H, с), 2,33-2,22 (1H, м), 1,86-1,76 (1H, м), 1,36 (3H, д, J=6,1 Гц).
48		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 6,88 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,84 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,68 (1H, дд, J=6,4, 6,1 Гц), 3,15 (1H, дт, J=6,7, 6,4 Гц), 2,95 (1H, дд, J=11,6, 6,7 Гц), 2,87 (1H, дд, J=11,6, 6,7 Гц), 2,47 (3H, с), 2,44 (3H, с), 1,47 (3H, д, J=6,1 Гц).

[0241]

#### Пример 49

1-[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]-N-метилметанамина дигидробромид

[Химическая формула 32]



Смесь соединения (39,5 г, 120 ммоль) справочного примера 55 и 30% бромистоводородная кислота/уксусная кислота (117 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем, смесь концентрировали. К концентрированному остатку добавляли этилацетат, и после перемешивания, твердое вещество собирали фильтрацией. Смесь полученного твердого вещества и этанола (211 мл) перемешивали при нагревании при 75°C. После подтверждения полного растворения твердого вещества, раствор охлаждали до 60°C. После подтверждения осаждения твердого вещества, добавляли по каплям гексан (633 мл). Затем, смесь постепенно охлаждали до 0°C, и твердое вещество собирали фильтрацией, промывали смесью гексан/этанол=9/1 (60 мл), охлажденной до 0°C, и сушили с получением названного соединения (34,2 г).

$[\alpha]_D^{23,7} +33,4$  (с 0,01, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 8,62 (3H, уш.с), 8,04 (1H, дд,  $J=2,4$ , 1,2 Гц), 7,30 (1H, дд,  $J=9,8$ , 2,4 Гц), 5,04-4,96 (1H, м), 3,51-3,43 (1H, м), 3,35-3,22 (2H, м), 2,64 (3H, т,  $J=5,5$  Гц), 1,48 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

[0242]

Примеры 50-51

Используя метод, описанный в примере 46, соединения примеров 50-51 получали из соответствующих соединений примеров, соответственно.

Таблица 6

Номер примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
50		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,85 (3H, уш.с), 8,10-8,08 (1H, м), 7,47-7,44 (1H, м), 5,09-4,92 (1H, м), 3,33-3,21 (2H, м), 2,67-2,58 (4H, м), 1,47 (3H, д, $J=6,7$ Гц).
51		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,27 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=5,5$ Гц), 5,32-5,25 (1H, м), 4,12-4,05 (1H, м), 3,65-3,52 (2H, м), 2,83 (3H, с), 2,48 (3H, с), 1,62 (3H, д, $J=6,1$ Гц).

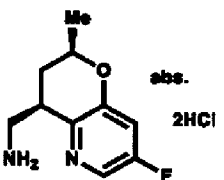
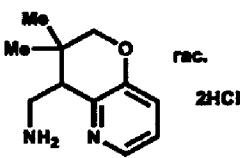
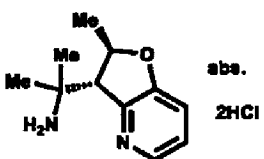
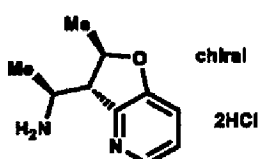
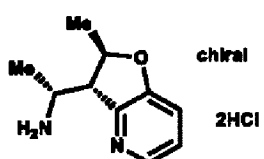
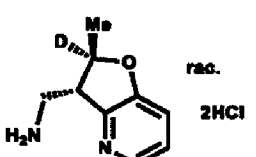
[0243]



## Примеры 52-61

Используя метод, описанный в примере 27, соединения примеров 52-61 получали из соответствующих соединений справочных примеров, соответственно.

Таблица 7-1

Номер примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
52		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8,06 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,08 (1H, дд, J=9,6, 2,4 Гц), 4,43-4,34 (1H, м), 3,40-3,22 (3H, м), 2,28-2,19 (1H, м), 1,67-1,58 (1H, м), 1,46 (3H, д, J=7,0 Гц).
53		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,29-8,18 (1H, м), 7,51-7,43 (2H, м), 4,01-3,92 (2H, м), 3,51-3,40 (1H, м), 3,21-3,12 (2H, м), 1,12 (3H, с), 1,03 (3H, с).
54		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,36 (1H, дд, J=5,5, 1,2 Гц), 7,82 (1H, дд, J=8,5, 1,2Hz), 7,77 (1H, дд, J=8,5, 5,5 Гц), 5,36 (1H, дкварт, J=6,1, 3,0 Гц), 3,78 (1H, д, J=3,0 Гц), 1,52 (3H, д, J=6,1 Гц), 1,47 (3H, с), 1,43 (3H, с).
55		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8, 25 (3H, уш.с), 8,09 (1H, дд, J=3,7, 2,4 Гц), 7,28-7,24 (2H, м), 5,01 (1H, дкварт, J=6,1, 6,1 Гц), 3,60 (1H, дкварт, J=6,7, 5,8 Гц), 3,41 (1H, дд, J=6,1, 5,8 Гц), 1,41 (3H, д, J=6,1 Гц), 1,23 (3H, д, J=6,7 Гц).
56		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,30 (3H, уш.с), 8,07 (1H, дд, J=3,0, 3,0 Гц), 7,28-7,22 (2H, м), 5,06-4,96 (1H, м), 3,65-3,56 (1H, м), 3,44-3,36 (1H, м), 1,43 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,10 (3H, д, J=6,7 Гц).
57		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,29 (3H, с), 8,08-8,07 (1H, м), 7,30-7,24 (2H, м), 3,50-3,48 (1H, м), 3,27-3,24 (1H, м), 3,17-3,14 (1H, м), 1,47 (3H, с).

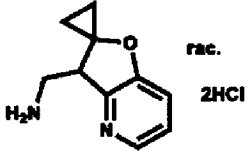
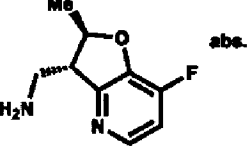
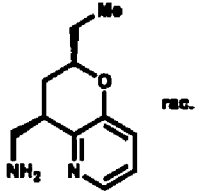
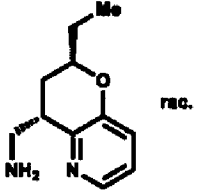
58		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,28 (1H, дд, J=3,4, 3,4 Гц), 7,54 (2H, д, J=3,7 Гц), 3,95-3,93 (1H, м), 3,43-3,40 (1H, м), 3,35-3,28 (1H, м), 1,33-1,26 (2H, м), 1,23-1,17 (1H, м), 0,94-0,89 (1H, м).
59		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,99 (1H, дд, J=6,4, 6,4 Гц), 6,88 (1H, дд, J=10,4, 6,4 Гц), 4,83 (1H, dg, J=6,1, 6,1 Гц), 3,18-3,05 (3H, м), 1,57 (3H, д, J=6,1 Гц).

Таблица 7-2

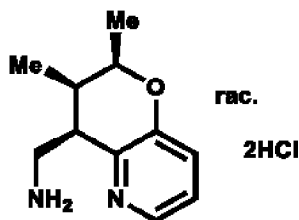
60		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,10-8,09 (1H, м), 7,23-7,23 (2H, м), 4,13-4,10 (1H, м), 3,23-3,20 (3H, м), 2,23-2,18 (1H, м), 1,84-1,74 (2H, м), 1,61-1,58 (1H, м), 1,10-1,08 (3H, м).
61		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,13-8,10 (1H, м), 7,27-7,23 (2H, м), 4,12-4,09 (1H, м), 3,29-3,13 (3H, м), 2,04-2,02 (2H, м), 1,78-1,69 (2H, м), 1,09-1,07 (3H, м).

[0244]

Пример 62

рац-1-[(2R,3R,4R)-2,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 33]



К метанольному раствору (1,2 мл) соединения (120 мг, 0,368 ммоль) справочного примера 88-1 добавляли 10% палладий-уголь (60 мг). После перемешивания в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 часов, смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. К концентрированному остатку добавляли 4 моль/л хлористоводородная кислота-этилацетат (0,5 мл), и смесь растирали с диэтиловым эфиром с получением гидрохлорида названного соединения в

виде смеси с примесями. К тетрагидрофурановой суспензии (3,68 мл) смеси добавляли триэтиламин (0,154 мл) и дитретбутилдикарбонат (96 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли воду, смесь подвергали экстракции этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением очищенного продукта (38,7 мг). К этилацетатному раствору (0,4 мл) этого очищенного продукта (38,7 мг) добавляли 4 моль/л хлористоводородная кислота-этилацетат (0,331 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и сушили при пониженном давлении с получением гидрохлорида названного соединения (24,2 мг) в виде белого твердого вещества.

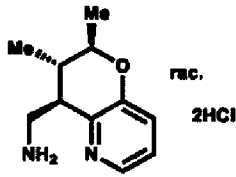
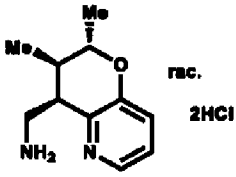
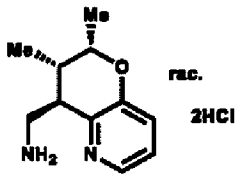
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,31-8,26 (1H, м), 7,75-7,60 (2H, м), 4,57-4,54 (1H, м), 3,80-3,76 (2H, м), 3,36-3,33 (1H, м), 2,33 (1H, с), 1,48-1,47 (3H, м), 0,92-0,89 (3H, м).

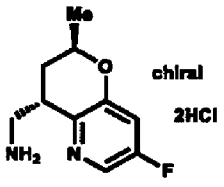
[0245]

#### Примеры 63-66

Используя метод, описанный в примере 62, соединения примеров 63-66 получали из соответствующих соединений справочных примеров, соответственно.

Таблица 8

Номер примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
63		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,24-8,22, (1H, м), 7,49-7,47 (1H, м), 7,44-7,42 (1H, м), 3,93-3,95 (1H, м), 3,64-3,60 (1H, м), 3,26-3,22 (1H, м), 3,06-3,00 (1H, м), 1,76-1,73 (1H, м), 1,48 (3H, д, $J=6,1$ Гц), 1,17 (3H, д, $J=6,1$ Гц).
64		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,22-8,20 (4H, м), 7,41-7,38 (2H, м), 4,31-4,30 (1H, м), 3,43-3,40 (1H, м), 3,29-3,26 (1H, м), 3,15-3,13 (1H, м), 2,16-2,14 (1H, м), 1,28 (3H, д, $J=6,1$ Гц), 0,93 (3H, д, $J=7,3$ Гц).
65		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,43-8,22 (1H, м), 7,92 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,79-7,77 (1H, м), 4,50-4,43 (1H, м), 3,48-3,45 (1H, м), 3,42-3,40 (1H, м), 3,36-3,35 (1H, м), 2,29-2,27 (1H, м), 1,48 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,02, (3H, д, $J=6,7$ Гц).

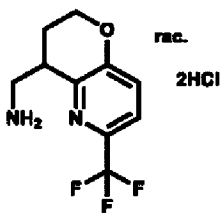
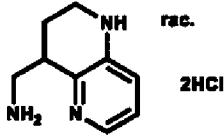
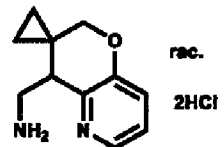
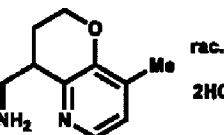
66		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,13 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,19 (1H, дд, J=9.8, 2,4 Гц), 4,43-4,39 (1H, м), 3,30-3,25 (3H, м), 2,09-1,97 (2H, м), 1,43 (3H, д, J=7,0 Гц).
----	---	--

[0246]

Примеры 67-79

Используя метод, описанный в примере 8, соединения примеров 67-79 получали из соответствующих соединений справочных примеров, соответственно.

Таблица 9-1

Номер примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
67		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9,15-8,85 (2H, м), 7,53-7,47 (1H, м), 7, 33-7,25 (1H, м), 4,52-4,42 (1H, м), 4,30-4,19 (1H, м), 3,82-3,52 (2H, м), 3,40-3,23 (1H, м), 2,59-2,26 (1H, м), 2,05-1,85 (1H, м).
68		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8,34 (3H, уш.с), 7,88 (1H, д, J=3,7 Гц), 7,48-7,46 (2H, м), 3,0-3,50 (2H, уш.с), 3,28-3,19 (3H, м), 3,16-3,06 (1H, м), 2,09-1,99 (1H, м), 1,87-1,77 (1H, м).
69		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 7,81 (3H, уш.с), 7,78 (1H, дд, J=4,9, 2,4 Гц), 7,12 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,02 (1H, дд, J=8,5, 4,9 Гц), 4,01 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,08 (1H, дд, J=11,6, 1,2 Гц), 2,83-2,77 (2H, м), 2,31 (1H, т, J=7,3 Гц), 0,61-0,56 (1H, м), 0,30-0,25 (1H, м), 0,16-0,11 (1H, м), 0,04-0,02 (1H, м).
70		<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ: 8,27 (1H, д, J=5,5 Гц), 7,71 (1H, д, J=5,5 Гц), 4,58-4,51 (1H, м), 4,46-4,38 (1H, м), 3,72-3,64 (1H, м), 3,57-3,50 (1H, м), 3,40-3,37 (1H, м), 2,44, (3H, с), 2,36-2,18 (2H, м).

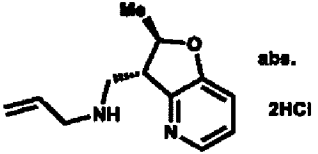
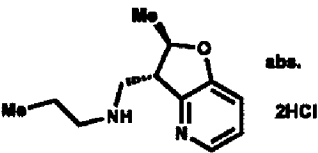
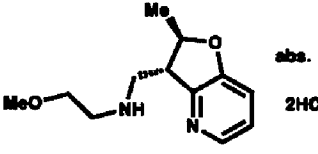
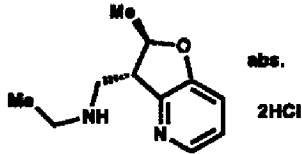
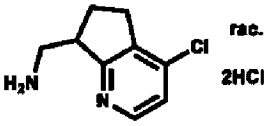
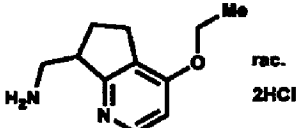
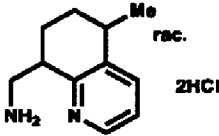
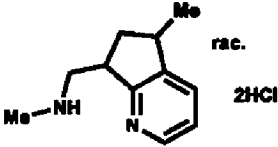
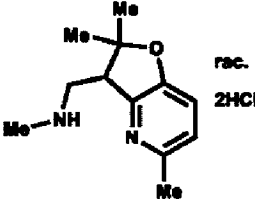
71		$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,20-8,19 (1H, м), 7,49-7,48 (2H, м), 6,05-5,95 (1H, м), 5,63-5,54 (2H, м), 4,98-4,93 (1H, м), 3,79 (2H, д, $J=6,1$ Гц), 3,73-3,71 (1H, м), 3,48-3,46 (2H, м), 1,58 (3H, д, $J=6, 7$ Гц).
72		$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,79 (2H, с), 7,98-7,97 (1H, м), 7,15-7,12 (2H, м), 4,87-4,86 (1H, м), 3,46-3,44 (1H, м), 3,22-3,16 (2H, м), 2,89-2,83 (2H, м), 1,61-1,57 (2H,м), 1,39 (3H, д, $J=6,1$ Гц), 0,84 (3H, т, $J=7,6$ Гц).
73		$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 9,12 (2H, с), 8,06-8,05 (1H, м), 7,26-7,21 (2H, м), 5,02-4,95 (1H, м), 3,70-3,64 (2H, м), 3,62-3,56 (1H, м), 3,34-3,20 (7H, м), 1,46 (3H, д, $J=6,1$ Гц).

Таблица 9-2

74		$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,99 (2H, с), 8,07-8,06 (1H, м), 5,00-4,99 (1H, м), 3,56-3,53 (1H, м), 3,30-3,23 (2H, м), 3,05-2,99 (2H, м), 1,47 (3H, д, $J=6,1$ Гц), 1,25-1,23 (3H, м).
75		$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,34 (1H, д, $J=5,5$ Гц), 8,02 (3H, с), 7,39 (1H, д, $J=5,5$ Гц), 3,52-3,50 (1H, м), 3,30-3,24 (1H, м), 3,05-2,88 (3H, м), 2,38-2,35 (1H, м), 1,90-1,87 (1H, м).
76		$^1\text{H-ЯМР}$ (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,55 (1H, д, $J=6, 7$ Гц), 7,46 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 4,47-4,45 (2H, м), 3,93 (1H, уш.с), 3,61-3,53 (1H, м), 3,26-3,19 (1H, м), 3,12-3,03 (2H, м), 2,61-2,58 (1H, м), 2,20-2,19 (1H, м), 1,52-1,50 (3H, м).

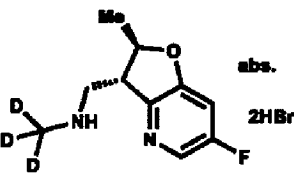
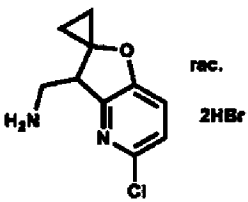
77		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,56-8,51 (1H, м), 8,28 (3H, уш.с), 8,09 (1H, уш.с). 7,58 (1H, уш.с), 3,41-3,30 (2H, м), 3,17-2,97 (2H, м), 2,08-1,44 (4H, м), 1,30-1,26 (3H, м).
78		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 9,10 (2H, уш.с), 8,46 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 7,93 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,49-7,46 (1H, м), 3,68-3,59 (2H, м), 3,28-3,13 (2H, м), 2,68-2,62 (4H, м), 1,48 (1H, дд, $J=22,3, 10,1$ Гц), 1,33 (3H, д, $J=6,7$ Гц).
79		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 7,56-7,52 (2H, м), 3,88 (1H, м), 3,56-3,53 (2H, м), 3,34 (3H, с), 2,86 (3H, с), 2,65 (3H, д, $J=10,0$ Гц), 1,63 (3H, с).

[0247]

Примеры 80-87

Используя метод, описанный в примере 49, соединения примеров 80-87 получали из соответствующих соединений справочных примеров, соответственно.

Таблица 10-1

Номер примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
80		$[\alpha]_{\text{D}}^{25,7} +36,0$ (с 0,01, MeOH) $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,57 (2H, уш.с), 8,04 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,31-7,29 (1H, м), 5,03-4,96 (1H, м), 3,47-3,45 (1H, м), 3,31-3,22 (2H, м), 1,48 (3H, д, $J=6,1$ Гц).
81		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,87 (3H, с), 7,36 (2H, с), 3,69 (1H, с), 3,20-3,17 (1H, м), 3,10-3,07 (1H, м), 1,21-1,06 (3H, м), 0,84 (1H, дд, $J=10,7, 5,8$ Гц).

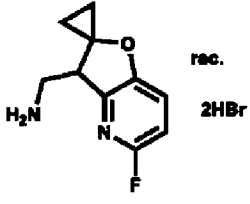
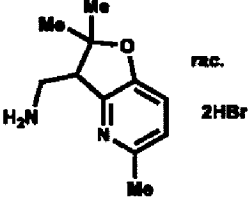
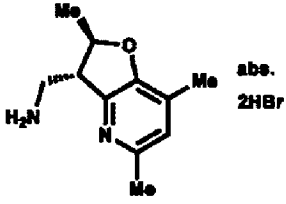
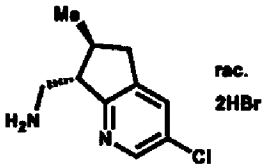
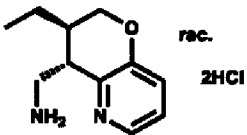
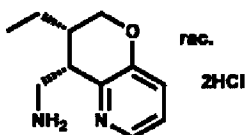
82		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,89 (3H, с), 7,47-7,45 (1H, м), 7,04 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 3,68-3,64 (1H, м), 3,20-3,14 (1H, м), 3,08-3,05 (1H, м), 1,20-1,17 (1H, м), 1,10-1,05 (2H, м), 0,84-0,81 (1H, м).
83		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 7,98 (3H, уш.с), 7,11 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 7,06 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 3,43-3,41 (1H, м), 3,30-3,20 (2H, м), 2,41 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,32 (3H, с).
84		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 8,15 (3H, уш.с), 7,35 (1H, уш.с), 5,09-5,07 (1H, м), 3,76-3,73 (1H, м), 3,40-3,38 (1H, м), 3,29-3,27 (1H, м), 2,52 (3H, с), 2,25 (3H, с), 1,47 (3H, д, $J=6,1$ Гц).
85		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,35 (1H, с), 7,72 (1H, с), 3,42-3,33 (1H, м), 3,25-3,11 (2H, м), 3,02-3,00 (1H, м), 2,72-2,60 (1H, м), 2,43-2,25 (1H, м), 1,34-1,27 (3H, м).
86		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,37 (1H, дд, $J=5,5, 1,2$ Гц). 7,91 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,78 (1H, дд, $J=8,5, 5,5$ Гц), 4,44 (1H, дд, $J=11,6, 3,0$ Гц), 4,28 (1H, дд, $J=11,9, 9, 4$ Гц), 3,86-3,79 (1H, м), 3,47-3,34 (2H, м), 2,35-2,24 (1H, м), 1,64-1,52 (1H, м), 1,51-1,38 (1H, м), 1,11 (3H, т, $J=7,6$ Гц).

Таблица 10-2

87		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 8,41 (1H, д, $J=4,3$ Гц), 7,90 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 7,76 (1H, дд, $J=8,5, 5,5$ Гц), 4,42-4,31 (2H, м), 3,50-3,34 (3H, м), 2,16-2,07 (1H, м), 1,54-1,40 (2H, м), 1,08
----	---	--

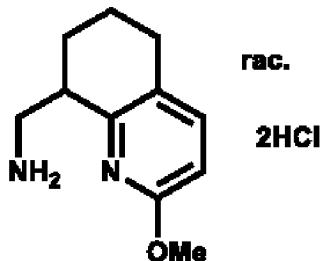
(3H, т, J=7,3 Гц).

[0248]

Пример 88

рац-1-(2-метокси-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 34]



К метанольному раствору (0,28 мл) соединения (9 мг, 0,028 ммоль) справочного примера 91 добавляли моногидрат гидразина (0,007 мл, 0,140 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 50°C в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали. К концентрированному остатку добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты, осажденное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой, и фильтрат концентрировали. Концентрированный остаток промывали диэтиловым эфиром и сушили при пониженном давлении с получением названного соединения (7 мг).

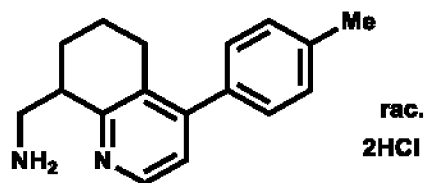
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,82 (1H, д) J=8,5 Гц), 7,03 (1H, д) J=8,5 Гц), 4,04 (3H, с), 3,35-3,24 (3H, м), 2,81-2,79 (2H, м), 2,05-2,02 (1H, м), 1,95-1,91 (1H, м), 1,84-1,83 (2H, м).

[0249]

Пример 89

рац-1-[4-(4-метилфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил]-метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 35]



Используя такой же метод, как в примере 88, названное соединение получали из соединения справочного примера 101.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,62 (1H, д) J=5,5 Гц), 7,67 (1H, д) J=6,1 Гц), 7,39-7,33 (4H, м), 3,67-3,64 (1H, м), 3,53-3,48 (1H, м), 3,37-3,34 (1H, м), 2,86-2,84 (2H, м), 2,43 (3H, с), 2,19-2,11 (1H, м), 2,01-1,82 (3H, м).

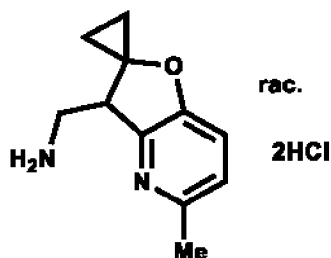
[0250]



Пример 90

рац-1-(5'-метил-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-*b*]-пиридин]-3'-ил)метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 36]



К смеси соединения (300 мг, 0,870 ммоль) справочного примера 95, карбоната цезия (850 мг, 2,61 ммоль), триметилбороксина (0,365 мл), толуола (2,9 мл) и воды (1,45 мл) добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (73,6 мг, 0,087 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 5 часов, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл). Смесь подвергали экстракции этилацетатом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением очищенного продукта (128 мг). К этому очищенному продукту (128 мг) добавляли 5,1 моль/л бромистоводородная кислота-уксусная кислота (0,387 мл) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, реакцию смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на аминированном силикагеле (хлороформ/метанол). К 2-пропанольному раствору (1,0 мл) полученного очищенного продукта добавляли 4 моль/л хлористоводородная кислота-этилацетат (3,0 мл), и осажденное твердое вещество собирали фильтрацией с получением названного соединения (44,4 мг).

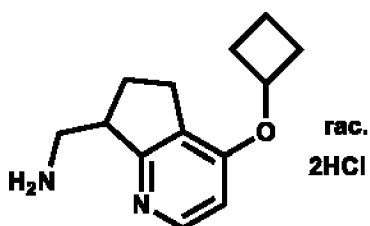
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7,03-7,02 (2H, м), 3,39-3,27 (1H, м), 3,04-3,00 (1H, м), 2,88-2,85 (1H, м), 2,47 (3H, с), 1,13-1,08 (3H, м), 0,91-0,89 (1H, м).

[0251]

Пример 91

рац-1-[4-(циклобутилокси)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*b*]-пиридин-7-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 37]



К толуольному раствору (1,89 мл) соединения (50,0 мг, 0,189 ммоль) справочного примера 100 и циклобутанола (0,045 мл, 0,567 ммоль) добавляли цианометилентрибутилфосфоран (0,149 мл, 0,567 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли воду (30 мл), смесь подвергали экстракции этилацетатом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат). К полученному очищенному продукту добавляли 4 моль/л бромистоводородная кислота-уксусная кислота (0,500 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с обращенной фазой (вода/ацетонитрил). К 2-пропанольному раствору (1,0 мл) полученного очищенного продукта добавляли 4 моль/л хлористоводородная кислота-этилацетат (1,0 мл), и смесь концентрировали с получением названного соединения (8,2 мг).

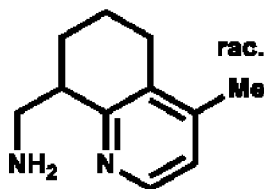
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,51 (1H, д)  $J=6,7$  Гц), 7,29 (1H, д)  $J=6,7$  Гц), 5,14-5,07 (1H, м), 3,94-3,90 (1H, м), 3,59-3,56 (1H, м), 3,24-3,21 (1H, м), 3,16-2,98 (2H, м), 2,64-2,55 (3H, м), 2,27-2,21 (3H, м), 1,99-1,94 (1H, м), 1,86-1,78 (1H, м).

[0252]

#### Пример 92

рац-1-(4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)метанамин

[Химическая формула 38]



К тетрагидрофурановому раствору (1,2 мл) соединения (40,2 мг, 0,233 ммоль) справочного примера 104 добавляли 0,91 моль/л тетрагидрофурановый раствор комплекса боран—тетрагидрофуран (0,769 мл, 0,700 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли метанол (1,0 мл), и затем добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (1,0 мл). После перемешивания при 50°C в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия, смесь подвергали экстракции хлороформом/метанол=4/1 (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на аминированном силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (33,5 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,26 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 6,90 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 3,13

(1H, дд, J=12,8, 5,5 Гц), 3,01 (1H, дд, J=12,8, 6,7 Гц), 2,90-2,84 (1H, м), 2,63 (2H, т, J=6,1 Гц), 2,20 (3H, с), 1,98-1,74 (4H, м).

[0253]

Пример 93-1, пример 93-2

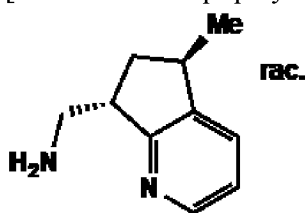
Пример 93-1

рац-1-[(5R,7S)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил]метанамин

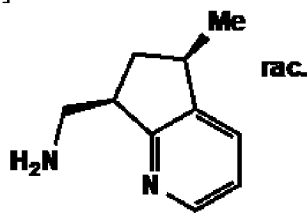
Пример 93-2

рац-1-[(5R,7R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил]метанамин

[Химическая формула 39]



**Example 93-1**



**Example 93-2**

Используя такой же метод, как в примере 92, получали названные соединения в форме диастереомерной смеси (1:1) соединения примера 93-1 и соединения примера 93-2 из соединения справочного примера 108.

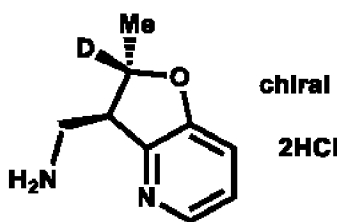
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,37-8,36 (1H, м), 7,47-7,44 (1H, м), 7,10-7,06 (1H, м), 3,31-1,85 (6H, м), 1,40-1,26 (3H, м).

[0254]

Пример 94

рел-1-[(2S,3R)-2-метил(2-<sup>2</sup>H)-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 40]



**chiral**

**2HCl**

К тетрагидрофурановому раствору (2,4 мл) соединения примера 57 (112 мг, 0,470 ммоль) и триэтиламина (0,328 мл, 2,35 ммоль) добавляли дитретбутилдикарбонат (113 мг, 0,517 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 часов, к реакционной смеси добавляли воду (30 мл), смесь подвергали экстракции этилацетатом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением очищенного продукта (120 мг). Полученный очищенный продукт подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением

соединения (48,7 мг), идентифицируемого первым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение (42,9 мг).

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (90%), содержащий диэтиламин (0,1%) - IPA (10%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=6,80 мин (первый пик)

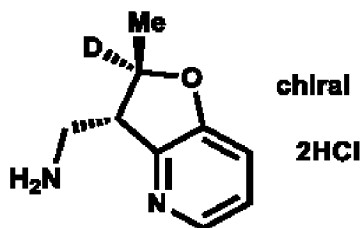
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,23 (3H, c), 8,07-8,06 (1H, м), 7,27-7,22 (2H, м), 3,47-3,45 (1H, м), 3,28-3,12 (2H, м), 1,47 (3H, c).

[0255]

### Пример 95

рел-1-[(2R,3S)-2-метил(2-<sup>2</sup>H)-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 41]



Получали соответствующую Вос-форму из соединения примера 57, используя такой же метод, как в примере 94, и проводили оптическое разделение методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (90%), содержащий диэтиламин (0,1%) - IPA (10%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=8,43 мин (второй пик)

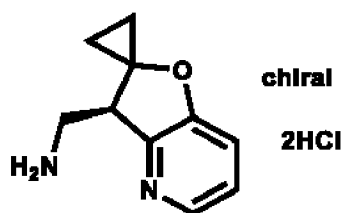
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,27 (3H, c), 8,08-8,07 (1H, м), 7,28-7,25 (2H, м), 3,49-3,47 (1H, м), 3,29-3,12 (2H, м), 1,46 (3H, c).

[0256]

### Пример 96

рел-1-[(3'R)-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]пиридин]-3'-ил]метанамин дигидрохлорид

[Химическая формула 42]



Получали соответствующую Вос-форму из соединения примера 58, используя такой же метод, как в примере 94, и проводили оптическое разделение методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого первым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (90%) - IPA (10%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=7,41 мин (первый пик)

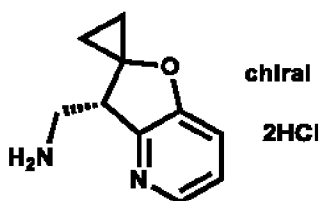
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,34-8,34 (1H, м), 7,67-7,65 (2H, м), 4,06-4,04 (1H, м), 3,48-3,45 (1H, м), 3,37-3,33 (1H, м), 1,37-1,21 (3H, м), 0,95-0,93 (1H, м).

[0257]

#### Пример 97

рел-1-[(3'S)-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]пиридин]-3'-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 43]



Получали соответствующую Вос-форму из соединения примера 58, используя такой же метод, как в примере 94, и проводили оптическое разделение методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (90%) - IPA (10%), содержащий диэтиламин (0,1%)

Расход: 1,0 мл/мин

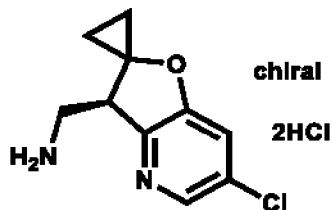
Время удерживания=8,21 мин (второй пик)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,34-8,34 (1H, м), 7,67-7,64 (2H, м), 4,05-4,04 (1H, м), 3,49-3,45 (1H, м), 3,38-3,33 (1H, м), 1,37-1,22 (3H, м), 0,95-0,93 (1H, м).

[0258]

#### Пример 98

рел-1-[(3'R)-6'-хлор-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамина дигидрохлорид  
[Химическая формула 44]



Соединение справочного примера 89 подвергли оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого первым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: АУ-Н

Растворитель: Гексан (90%) - IPA (10%)

Расход: 1,0 мл/мин

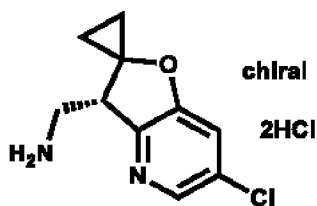
Время удерживания=5,04 мин (первый пик)

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8,12-8,12 (1H, м), 7,29-7,29 (1H, м), 3,70-3,69 (1H, м), 3,30-3,29 (1H, м), 3,20-3,18 (1H, м), 1,26-1,24 (1H, м), 1,20-1,08 (2H, м), 0,87-0,86 (1H, м).

[0259]

Пример 99

рел-1-[(3'S)-6'-хлор-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамина дигидрохлорид  
[Химическая формула 45]



Соединение справочного примера 89 подвергли оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: АУ-Н

Растворитель: Гексан (90%) - IPA (10%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=7,34 мин (второй пик)

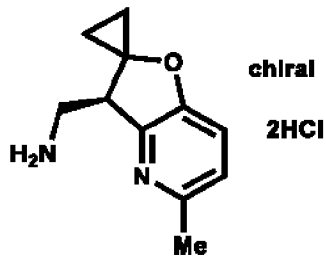
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8,13 (1H, д)  $J=1,8$  Гц), 7,30 (1H, д)  $J=1,8$  Гц), 3,72-3,70 (1H, м), 3,34-3,27 (1H, м), 3,21-3,18 (1H, м), 1,29-1,24 (1H, м), 1,17-1,13 (2H, м), 0,90-0,86 (1H, м).

[0260]

Пример 100

рел-1-[(3'R)-5'-метил-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 46]



Получали соответствующую Вос-форму из соединения примера 90 используя такой же метод, как в примере 94, и проводили оптическое разделение методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого первым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: АУ-Н

Растворитель: гексан (95%) - IPA (5%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=5,09 мин (первый пик)

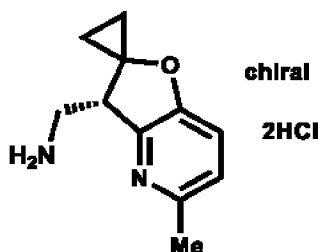
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,60 (1H, д)  $J=8,5$  Гц), 7,51 (1H, д)  $J=8,5$  Гц), 3,98-3,97 (1H, м), 3,47-3,45 (1H, м), 3,35-3,33 (1H, м), 2,67 (3H, с), 1,38-1,34 (1H, м), 1,27-1,24 (2H, м), 0,92-0,90 (1H, м).

[0261]

Пример 101

рел-1-[(3'S)-5'-метил-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 47]



Получали соответствующую Вос-форму из соединения примера 90, используя такой же метод, как в примере 94, и проводили оптическое разделение методом

хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: АУ-Н

Растворитель: гексан (95%) - IPA (5%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=6,03 мин (второй пик)

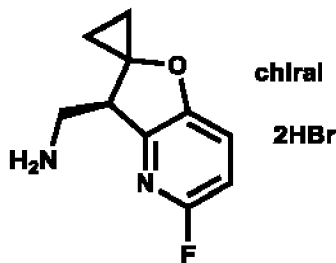
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7,49 (1H, д)  $J=8,5$  Гц), 7,42 (1H, д)  $J=9,2$  Гц), 3,91-3,88 (1H, м), 3,45-3,41 (2H, м), 2,64 (3H, с), 1,29-1,21 (3H, м), 0,92-0,89 (1H, м).

[0262]

### Пример 102

рел-1-[(3'R)-5'-фтор-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамина дигидробромид

[Химическая формула 48]



Соединение справочного примера 96 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого первым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 49, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IG

Растворитель: гексан (50%) - EtOH (50%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=5,36 мин (первый пик)

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 7,85 (3H, с), 7,46 (1H, дд,  $J=8,8$ , 6,4 Гц), 7,05 (1H, дд,  $J=8,8$ , 1,5 Гц), 3,64 (1H, дд,  $J=8,2$ , 5,2 Гц), 3,17-3,15 (1H, м), 3,07-3,05 (1H, м), 1,19-1,05 (3H, м), 0,83-0,80 (1H, м).

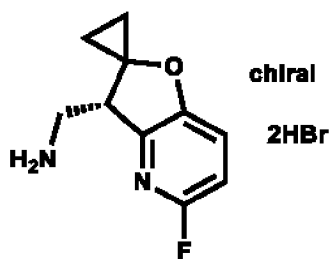
[0263]

### Пример 103

рел-1-[(3'S)-5'-фтор-3'H-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамина дигидробромид

[Химическая формула 49]





Соединение справочного примера 96 подвергали оптическому разделению методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 49, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IG

Растворитель: гексан (50%) - EtOH (50%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=7,14 мин (первый пик)

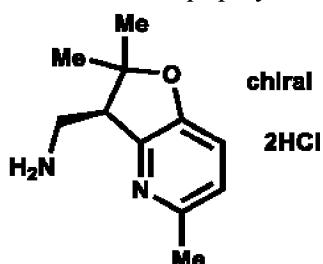
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 7,86 (3H, с), 7,46 (1H, дд,  $J=8,5, 6,1$  Гц), 7,04 (1H, дд,  $J=8,5, 1,8$  Гц), 3,64 (1H, дд,  $J=7,9, 5,5$  Гц), 3,17-3,14 (1H, м), 3,07-3,04 (1H, м), 1,20-1,05 (3H, м), 0,83-0,81 (1H, м).

[0264]

Пример 104

рел-1-[(3R)-2,2,5-триметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 50]



Получали соответствующую Вос-форму из соединения примера 83, используя такой же метод, как в примере 94, и проводили оптическое разделение методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого первым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (95%) - IPA (5%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=5,575 мин (первый пик)

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$ : 8,11 (3H, уш.с), 7,08-7,06 (2H, м), 3,44-3,42 (1H,

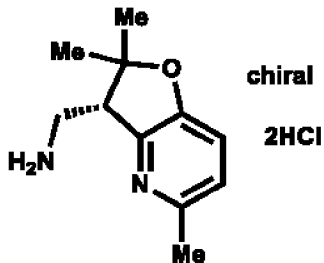
м), 3,25-3,24 (2H, м), 2,41 (3H, с), 1,53 (3H, с), 1,32 (3H, с).

[0265]

Пример 105

рел-1-[(3S)-2,2,5-триметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамина дигидрохлорид

[Химическая формула 51]



Получали соответствующую Вос-форму из соединения примера 83, используя такой же метод, как в примере 94, и проводили оптическое разделение методом хиральной HPLC с получением соединения, идентифицируемого вторым пиком. Затем, используя такой же метод, как в примере 39, получали названное соединение.

[Условия проведения хиральной HPLC]

Колонка: IC

Растворитель: гексан (95%) - IPA (5%)

Расход: 1,0 мл/мин

Время удерживания=6,539 мин (второй пик)

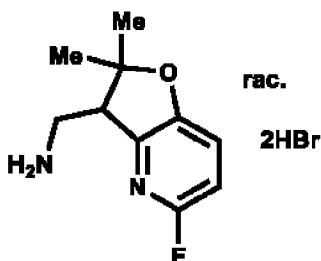
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8,03 (3H, уш.с), 7,08-7,04 (2H, м), 3,42-3,40 (1H, м), 3,24-3,20 (2H, м), 2,40 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,32 (3H, с).

[0266]

Пример 106

рац-1-(5-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил)метанамина дигидробромид

[Химическая формула 52]



Используя такой же метод, как в примере 49, названное соединение получали из соединения справочного примера 118.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 7,95 (3H, уш.с), 7,39-7,37 (1H, м), 6,99-6,97 (1H, м), 3,45-3,43 (1H, м), 3,21-3,18 (2H, м), 1,52 (3H, с), 1,36 (3H, с).

[0267]

Справочный пример 1-1, справочный пример 1-2

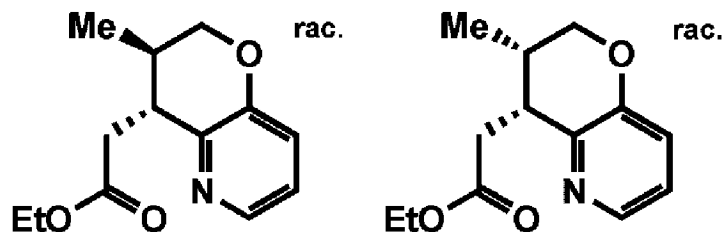
Справочный пример 1-1

рац-этил [(3R,4R)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]ацетат

Справочный пример 1-2

рац-этил [(3S,4R)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]ацетат

[Химическая формула 53]



Справочный пример 1-1

Справочный пример 1-2

К толуольному раствору (26,0 мл) соединения (1,64 г, 5,22 ммоль) справочного примера 2 добавляли гидрид трибутиллолова (2,58 мл, 8,87 ммоль) и азобисизобутиронитрил (0,086 г, 0,522 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, реакционную смесь концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названных соединений справочного примера 1-1 (0,461 г) и справочного примера 1-2 (0,624 г), соответственно.

Справочный пример 1-1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,09 (1H, дд, J=3,7, 2,4 Гц), 7,04-7,02 (2H, м), 4,24-4,15 (3H, м), 4,03 (1H, дд, J=10,7, 4,6 Гц), 3,65 (1H, дт, J=10,2, 4,3 Гц), 3,13 (1H, дд, J=15,8, 6,1 Гц), 2,41 (1H, дд, J=15,8, 8,8 Гц), 2,39-2,32 (1H, м), 1,27 (3H, т, J=7,3 Гц), 0,97 (3H, д) J=7,3 Гц).

Справочный пример 1-2

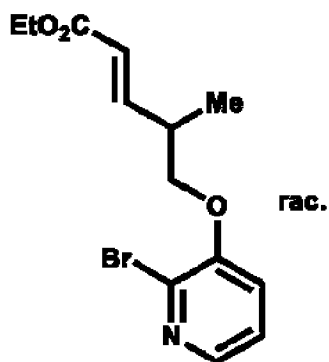
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,12 (1H, дд, J=4,6, 1,5 Гц), 7,07 (1H, дд, J=8,2, 1,5 Гц), 7,02 (1H, дд, J=8,2, 4,6 Гц), 4,19-4,08 (3H, м), 3,85 (1H, дд, J=11,0, 6,7 Гц), 3,10 (1H, дт, J=8,5, 5,5 Гц), 2,93 (1H, дд, J=16,1, 5,2 Гц), 2,67 (1H, дд, J=16,1, 8,2 Гц), 2,11 (1H, кварт, J=13,4, 3,3 Гц), 1,23 (3H, т, J=7,0 Гц), 1,08 (3H, д) J=6,7 Гц).

[0268]

Справочный пример 2

рац-этил (2E)-5-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]-4-метилпент-2-еноат

[Химическая формула 54]



К смеси соединения (1,72 г, 7,05 ммоль) справочного примера 3 и толуола (23,5 мл) добавляли этил(трифенилфосфораниден)ацетат (2,58 г, 7,40 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 2 часов, реакционный раствор концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,64 г).

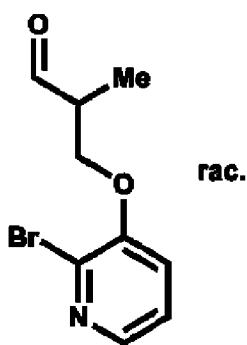
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,98 (1H, дд,  $J=4,6, 1,2$  Гц), 7,18 (1H, дд,  $J=8,2, 4,6$  Гц), 7,08 (1H, дд,  $J=8,2, 1,2$  Гц), 6,99 (1H, дд,  $J=15,8, 7,3$  Гц), 5,95 (1H, дд,  $J=15,8, 1,2$  Гц), 4,19 (2H, кварт,  $J=7,1$  Гц), 3,97 (1H, дд,  $J=8,8, 6,4$  Гц), 3,91 (1H, дд,  $J=8,8, 6,4$  Гц), 2,97-2,86 (1H, м), 1,28 (3H, т,  $J=7,1$  Гц), 1,26 (3H, д)  $J=7,3$  Гц).

[0269]

Справочный пример 3

рац-3-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]-2-метилпропаналь

[Химическая формула 55]



К смеси соединения (3,65 г, 14,8 ммоль) справочного примера 4 и хлороформа (49,4 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (3,59 г, 8,45 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (30 мл) и насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (30 мл) при охлаждении льдом, смесь подвергали экстракции хлороформом (50 мл  $\times$  два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,72 г).

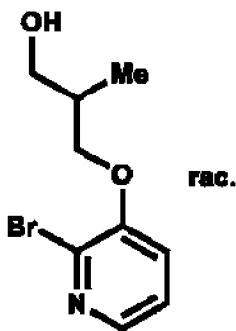
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,83 (1H, т,  $J=2,4$  Гц), 8,00 (1H, дд,  $J=4,9, 1,8$  Гц), 7,21 (1H, дд,  $J=7,9, 4,9$  Гц), 7,16 (1H, дд,  $J=7,9, 1,8$  Гц), 4,25 (1H, дд,  $J=9,1, 5,5$  Гц), 4,16 (1H, дд,  $J=9,1, 5,5$  Гц), 2,94 (1H, кварт,  $J=7,3, 5,5$  Гц), 1,35 (3H, д)  $J=7,3$  Гц).

[0270]

Справочный пример 4

рац-3-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]-2-метилпропан-1-ол

[Химическая формула 56]



К смеси 2-метил-1,3-пропандиола (1,13 г, 12,6 ммоль), 2-бром-3-гидроксипиридина (2,19 г, 12,6 ммоль), трифенилфосфина (3,30 г, 12,6 ммоль) и  $N,N$ -диметилформамида (9,75 мл) добавляли диизопропил азодикарбоксилат (2,45 мл, 12,6 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов, добавляли метанол, и смесь концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (3,65 г).

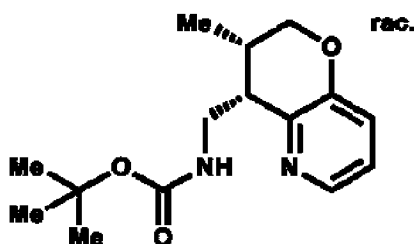
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,96 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,19 (1H, дд,  $J=7,9, 4,6$  Гц), 7,13 (1H, дд,  $J=7,9, 1,5$  Гц), 4,05 (1H, дд,  $J=8,8, 5,2$  Гц), 3,98 (1H, дд,  $J=8,8, 6,7$  Гц), 3,78-3,69 (2H, м), 2,32-2,21 (1H, м), 1,30-1,20 (1H, м), 1,07 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

[0271]

Справочный пример 5

рац-третбутил {[[(3S,4S)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 57]



К хлороформенному раствору (1,0 мл) соединения (22,0 мг) примера 2 добавляли триэтиламин (0,049 мл) и дитретбутилдикарбонат (0,041 мл). После

перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, смесь разделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (20,4 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,30-7,15 (2H, м), 5,71 (1H, уш.с), 4,30-4,20 (1H, м), 3,96-3,86 (1H, м), 3,82-3,73 (1H, м), 3,49-3,40 (1H, м), 2,90-2,79 (1H, м), 2,15-2,08 (1H, м), 1,42 (9H, с), 1,12 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

[0272]

Справочный пример 6-1, справочный пример 6-2

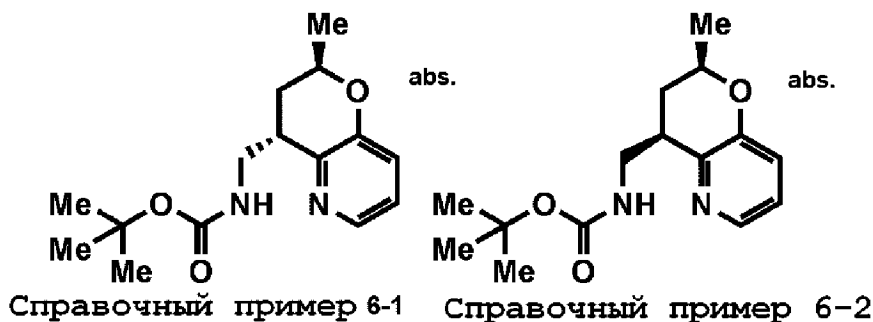
Справочный пример 6-1

третбутил {[(2R,4S)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

Справочный пример 6-2

третбутил {[(2R,4R)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 58]



К смеси соединения (5,37 г, 24,3 ммоль) справочного примера 7, метанола (53,9 мл) и воды (27,0 мл) добавляли гидроксид натрия (1,94 г, 48,5 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 60°C в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли 3 моль/л хлористоводородную кислоту до тех пор, пока величина pH водного слоя не достигала pH 5. Реакционный раствор концентрировали, и концентрированный остаток растворяли в метаноле. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали.

[0273]

К толуольному раствору (400 мл) полученного остатка (5,79 г) добавляли триэтиламин (11,7 мл, 84,0 ммоль) и дифенилфосфорилазид (12,0 мл, 55,9 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли по каплям 5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (84,0 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь подогрели в течение 2 часов до комнатной температуры, довели величину pH до 7 с помощью 6 моль/л хлористоводородной кислоты и концентрировали. Концентрированный остаток растворяли в метаноле. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. К смеси концентрированного остатка и хлороформа (100 мл) добавляли триэтиламин (11,7 мл,

84,0 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (18,3 г, 84,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли воду (100 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (100 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названных соединений справочного примера 6-1 (1,32 г) и справочного примера 6-2 (3,34 г), соответственно.

Справочный пример 6-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06 (1H, дд,  $J=4,3, 1,2$  Гц), 7,04 (1H, дд,  $J=8,3, 1,2$  Гц), 6,98 (1H, дд,  $J=8,3, 4,3$  Гц), 5,35 (1H, уш.с), 4,27-4,20 (1H, м), 3,56-3,50 (1H, м), 3,36-3,30 (1H, м), 2,94-2,88 (1H, м), 1,94 (1H, ддд)  $J=14,8, 6,0, 2,4$  Гц), 1,79 (1H, ддд)  $J=14,8, 7,2, 6,4$  Гц), 1,38 (9H, с), 1,32 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

Справочный пример 6-2

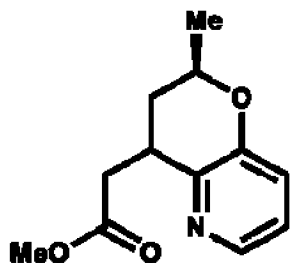
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,11 (1H, дд,  $J=3,7, 2,4$  Гц), 7,07-7,06 (2H, м), 5,95 (1H, уш.с), 4,23 (1H, ддд)  $J=11,6, 6,7, 1,6$  Гц), 3,79-3,73 (1H, м), 3,37-3,31 (1H, м), 3,16-3,08 (1H, м), 2,10 (1H, ддд)  $J=13,4, 5,5, 1,8$  Гц), 1,69-1,60 (1H, м), 1,45 (9H, с), 1,41 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

[0274]

Справочный пример 7

метил [(2R)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ил]ацетат

[Химическая формула 59]



К толуольному раствору (132 мл) соединения (7,90 г, 26,3 ммоль) справочного примера 8 добавляли гидрид трибутилолова (11,7 мл, 44,7 ммоль) и азобисизобутиронитрил (0,432 г, 2,63 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, реакционную смесь концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (5,37 г) в форме диастереомерной смеси (3:1).

Мажорный диастереомер

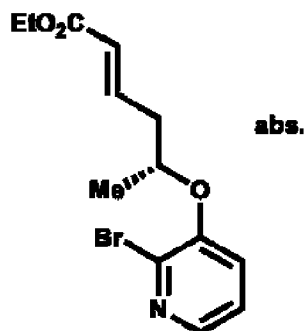
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,09 (1H, дд,  $J=4,3, 1,8$  Гц), 7,09-7,03 (2H, м), 4,27-4,18 (1H, м), 3,70 (3H, с), 3,53-3,45 (1H, м), 3,36 (1H, дд,  $J=16,2, 4,6$  Гц), 2,26 (1H, ддд)  $J=13,4, 6,1, 1,8$  Гц), 2,00-1,96 (1H, м), 1,64-1,53 (1H, м), 1,40 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

[0275]

Справочный пример 8

этил (2E,5R)-5-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]гекс-2-еноат

[Химическая формула 60]



К смеси соединения (8,91 г, 36,2 ммоль) справочного примера 9 и хлороформа (120 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (21,5 г, 50,7 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (75 мл) и насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (75 мл) при охлаждении льдом, смесь подвергали экстракции хлороформом (75 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. К смеси концентрированного остатка и толуола (100 мл) добавляли этил(трифенилфосфоранилиден)ацетат (12,7 г, 38,0 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 80°C в течение 2 часов, реакционную смесь концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (7,90 г).

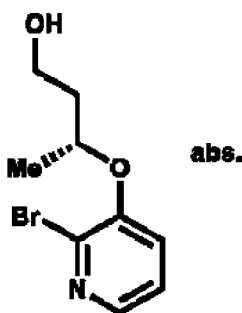
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,98 (1H, дд, J=4,6, 1,8 Гц), 7,18 (1H, дд, J=7,9, 4,6 Гц), 7,11 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 7,02-6,94 (1H, м), 5,95-5,91 (1H, м), 4,52-4,48 (1H, м), 4,17 (2H, кварт, J=7,1 Гц), 2,71-2,64 (1H, м), 2,60-2,53 (1H, м), 1,37 (3H, д) J=6,1 Гц), 1,27 (3H, т, J=7,3 Гц).

[0276]

Справочный пример 9

(3R)-3-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]бутан-1-ол

[Химическая формула 61]



К смеси соединения (13,5 г, 37,5 ммоль) справочного примера 10 и метанола



(135 мл) добавляли 6 моль/л хлористоводородную кислоту (18,7 мл) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (250 мл) при охлаждении льдом, смесь подвергали экстракции хлороформом (150 мл × три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (8,91 г).

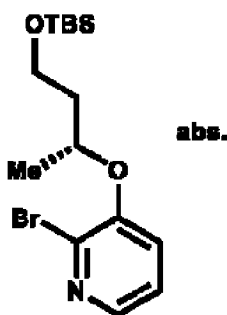
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,90 (1H, дд,  $J=4,0, 2,1$  Гц), 7,17-7,11 (2H, м), 4,60-4,58 (1H, м), 3,84-3,71 (2H, м), 2,01-1,83 (2H, м), 1,30 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

[0277]

Справочный пример 10

2-бром-3-[[ $(2R)$ -4-{[третбутил(диметил)силил]окси}бутан-2-ил]окси]пиридин

[Химическая формула 62]



К смеси ( $S$ )-4-((третбутилдиметилсилил)окси)-2-бутанола (8,22 г, 40,2 ммоль), 2-бром-3-гидроксипиридина (7,00 г, 40,2 ммоль), трифенилфосфина (11,6 г, 44,3 ммоль) и тетрагидрофурана (134 мл) добавляли диизопропил азодикарбоксилат (8,60 мл, 44,3 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 часов, к реакционной смеси добавляли метанол, и смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), затем концентрировали с получением названного соединения (13,5 г).

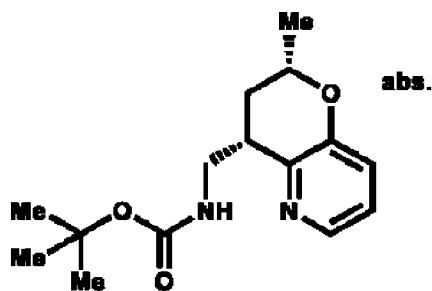
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,93 (1H, дд,  $J=4,6, 1,8$  Гц), 7,21 (1H, дд,  $J=8,2, 1,8$  Гц), 7,15 (1H, дд,  $J=8,2, 4,6$  Гц), 4,65-4,57 (1H, м), 3,83-3,69 (2H, м), 2,05-1,95 (1H, м), 1,85-1,77 (1H, м), 1,37 (3H, д)  $J=6,1$  Гц), 0,84 (9H, с), 0,00 (3H, с), -0,04 (3H, с).

[0278]

Справочный пример 11

третбутил                    {[( $2S,4S$ )-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2- $b$ ]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 63]



Названное соединение получали из (R)-4-((третбутил-диметилсилил)окси)-2-бутанола, используя такие же методы, как в справочном примере 6-2 - справочном примере 10.

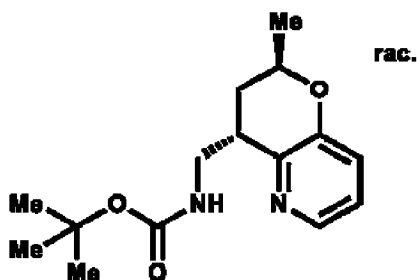
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,13-8,09 (1H, м), 7,10-7,04 (2H, м), 5,92 (1H, уш.с), 4,26-4,16 (1H, м), 3,80-3,71 (1H, м), 3,40-3,30 (1H, м), 3,16-3,07 (1H, м), 2,13-2,06 (1H, м), 1,70-1,57 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,40 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

[0279]

Справочный пример 12

рац-третбутил {[(2R,4S)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 64]



Названное соединение получали из 4-((третбутил-диметилсилил)окси)-2-бутанола, используя такие же методы, как в справочном примере 6-1 - справочном примере 10.

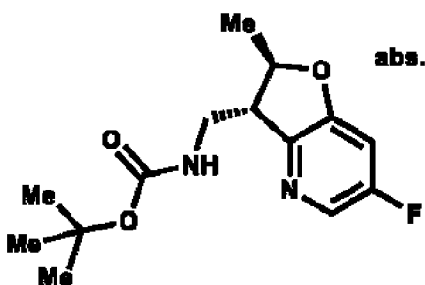
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,12 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,22-7,09 (2H, м), 5,54 (1H, уш.с), 4,39-4,28 (1H, м), 3,64-3,54 (1H, м), 3,46-3,36 (1H, м), 3,14-3,03 (1H, м), 2,04-1,97 (1H, м), 1,88-1,79 (1H, м), 1,42 (9H, с), 1,40 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

[0280]

Справочный пример 13

третбутил {[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]-пиридин-3-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 65]



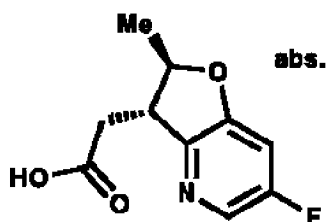
К толуольному раствору (13 мл) соединения (282 мг, 1,33 ммоль) справочного примера 14 добавляли триэтиламин (0,56 мл, 4,00 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,57 мл, 2,67 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли 5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (4,0 мл, 20,0 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, смесь нейтрализовывали с помощью 12 моль/л хлористоводородной кислоты (1,7 мл). Добавляли 2-пропанол (10 мл), и смесь концентрировали. Концентрированный остаток растворяли в метаноле. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. К смеси концентрированного остатка и хлороформа (5,0 мл) добавляли триэтиламин (0,56 мл, 4,0 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (873 мг, 4,0 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов, реакционную смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (98 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,91 (1H, с), 6,80-6,75 (1H, м), 5,33-5,23 (1H, м), 4,79-4,72 (1H, м), 3,69-3,59 (1H, м), 3,405-3,35 (1H, м), 3,19-3,12 (1H, м), 1,54 (3H, д)  $J=6,7$ ).

[0281]

Справочный пример 14

[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]-уксусная кислота  
[Химическая формула 66]



К смеси соединения (375 мг, 2,6 ммоль) справочного примера 40, 2-бром-5-фторпиридин-3-ола (500 мг, 2,60 ммоль), трифенилфосфина (751 мг, 2,86 ммоль) и тетрагидрофурана (8,7 мл) добавляли бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (671 мг, 2,86 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли метанол, и смесь концентрировали.

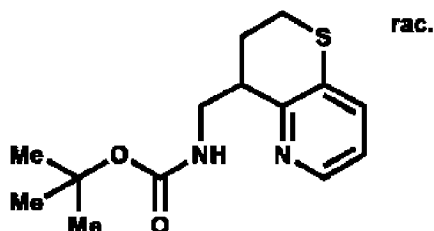
К концентрированному остатку добавляли толуол (500 мл), смесь промывали водой (200 мл × три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. К толуольному раствору (9,0 мл) концентрированного остатка добавляли гидрид трибутиллолова (1,16 мл, 4,42 ммоль) и азобисизобутиронитрил (42,7 мг, 0,26 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, реакцию смесь концентрировали. К смеси концентрированного остатка и тетрагидрофурана (10 мл) добавляли 4 моль/л водный раствор гидроксида натрия (2,08 мл, 10,4 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 60°C в течение 4 часов, к реакционной смеси добавляли воду (10 мл), и водный слой промывали диэтиловым эфиром (10 мл × два раза). Затем, к водному слою добавляли 4 моль/л хлористоводородную кислоту (10,4 мл) до тех пор, пока величина pH водного слоя не достигала pH 5, и смесь подвергали экстракции хлороформом (200 мл × пять раз). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением названного соединения (281 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,91 (1H, с), 6,88-6,84 (1H, м), 4,75-4,67 (1H, м), 3,50-3,42 (1H, м), 2,94 (1H, дд, J=16,0, 8,0 Гц), 2,68 (1H, дд, J=16,0, 6,4 Гц), 1,37 (3H, д) J=6,7 Гц).

[0282]

Справочный пример 15

рац-третбутил [(3,4-дигидро-2H-тиопирано[3,2-b]пиридин-4-ил)-метил]карбамат  
[Химическая формула 67]



К смеси соединения (980 мг, 4,39 ммоль) справочного примера 16, метанола (9,8 мл) и воды (4,9 мл) добавляли гидроксид натрия (351 мг, 8,78 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 60°C в течение 2 часов, к водному слою добавляли 3 моль/л хлористоводородную кислоту при охлаждении льдом до тех пор, пока величина pH водного слоя не достигала pH 5. Реакционную смесь концентрировали, и концентрированный остаток растворяли в метаноле. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали.

[0283]

К толуольному раствору (35,0 мл) полученного соединения (1,10 г) добавляли триэтиламин (2,20 мл, 15,8 ммоль) и дифенилфосфорилазид (2,26 мл, 10,5 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

30 минут. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли по каплям 5 моль/л водный раствор гидроксида натрия (17,9 мл) при охлаждении льдом. Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 2 часов, нейтрализовывали с помощью 6 моль/л хлористоводородной кислоты и концентрировали. Концентрированный остаток растворяли в метаноле. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. К смеси концентрированного остатка и хлороформа (30 мл) добавляли триэтиламин (2,20 мл, 15,8 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (3,66 г, 15,8 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли воду (50 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (50 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (560 мг).

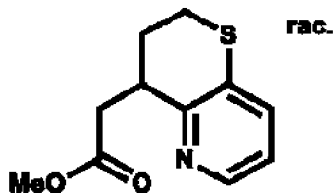
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,17 (1H, дд, J=4,9, 1,8 Гц), 7,34 (1H, дд, J=7,9, 1,8 Гц), 6,94 (1H, дд, J=7,9, 4,9 Гц), 5,46 (1H, уш.с), 3,65-3,61 (1H, м), 3,37-3,34 (1H, м), 3,06-2,88 (3H, м), 2,24-2,19 (1H, м), 2,04-2,00 (1H, м), 1,37 (9H, с).

[0284]

Справочный пример 16

рац-метил (3,4-дигидро-2H-тиопирано[3,2-b]пиридин-4-ил)ацетат

[Химическая формула 68]



К смеси соединения (1,66 г, 6,69 ммоль) справочного примера 17 и хлороформа (22,3 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,98 г, 7,02 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при охлаждении льдом в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли метил(трифенилфосфоранилиден)ацетат (2,46 г, 7,36 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (15 мл) и насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (15 мл) при охлаждении льдом, смесь подвергали экстракции хлороформом (20 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), затем концентрировали.

[0285]

К толуольному раствору (26,8 мл) полученного соединения (1,62 г, 5,36 ммоль) добавляли гидрид трибутиллолова (2,39 мл, 9,11 ммоль) и азобисизобутиронитрил

(0,088 г, 0,536 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, реакционную смесь концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (0,980 г).

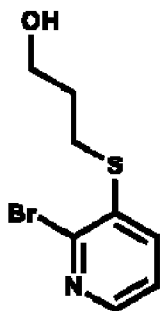
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,21 (1H, дд, J=4,6, 1,5 Гц), 7,43-7,37 (1H, м), 7,02-6,96 (1H, м), 3,69 (3H, с), 3,09 (1H, дд, J=15,8, 5,5 Гц), 3,06-3,01 (3H, м), 2,60-2,57 (1H, м), 2,32-2,30 (1H, м), 2,15-2,12 (1H, м).

[0286]

Справочный пример 17

3-[(2-бромпиридин-3-ил)сульфанил]пропан-1-ол

[Химическая формула 69]



К смеси 2-бром-3-фторпиридина (3,00 г, 17,1 ммоль), 3-меркапто-1-пропанола (1,43 г, 15,5 ммоль) и N,N-диметилформамида (15,5 мл) добавляли карбонат калия (8,00 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов, смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,66 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,13 (1H, дд, J=4,6, 1,5 Гц), 7,51 (1H, дд, J=7,9, 4,6 Гц), 7,22 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 3,81 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,06 (2H, т, J=7,3 Гц), 1,98-1,92 (2H, м).

[0287]

Справочные примеры 18-22

Используя методы, описанные в справочных примерах 15-17, соединения справочных примеров 18-22 получали из соответствующих соединений, соответственно.

Таблица 11.

Номер справочного примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
---------------------------	----------------------	----------------------------------

18		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ $\delta$ : 18,17 (1H, дд, $J=4,9, 1,2$ Гц), 7,45 (1H, дд, $J=7,9, 1,8$ Гц), 7,01 (1H, дд, $J=7,9, 4,9$ Гц), 5,47 (1H, уш.с.), 3,76-3,66 (1H, м), 3,61-3,46 (2H, м), 3,43 (1H, дд, $J=11,0, 8,5$ Гц), 3,19 (1H, дд, $J=11,3, 8,8$ Гц), 1,43 (9H, с).
19		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ $\delta$ : 7,36 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 6,90 (1H, дм, $J=7,9$ Гц), 5,46 (1H, уш.с), 3,76-3,65 (1H, м), 3,59-3,43 (3H, м), 3,20 (1H, дд, $J=11,0, 7,9$ Гц), 2,49 (3H, с), 1,47 (9H, с).
20		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ $\delta$ : 7,23 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 6,81 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 5,51 (1H, уш.с), 3,64-3,55 (1H, м), 3,37-3,28 (1H, м), 3,05-2,83 (3H, м), 2,39 (3H, с), 2,23-2,13 (1H, м), 2,07-1,99 (1H, м), 1,38 (9H, с).
21		LC-MS: R.T.=1,612 мин, наблюдаемый MS=281 [M-13]
22		LC-MS: R.T.=1,32 мин, наблюдаемый MS=295 [M+1]
23		LC-MS: R.T.=1,61 мин, наблюдаемый MS=281 [M+1]
24		LC-MS: R.T.=1,62 мин, наблюдаемый MS=281 [M+1]

[0288]

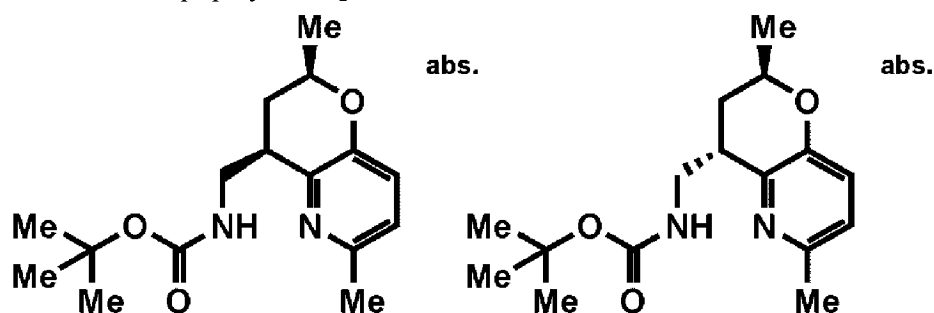
Справочный пример 25-1, справочный пример 25-2

Справочный пример 25-1

третбутил  $\{[(2R,4R)\text{-}2,6\text{-диметил-}3,4\text{-дигидро-}2\text{H-пирано}[3,2\text{-}b]\text{-пиридин-}4\text{-ил}]\text{метил}\}$  карбамат

Справочный пример 25-2  
 третбутил {[(2R,4S)-2,6-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 70]



Справочный пример 25-1

Справочный пример 25-2

Используя такие же методы, как описанные в справочных примерах 6-1 и 6-2 - справочном примере 10, названные соединения справочного примера 25-1 и справочного примера 25-2 получали из 2-бром-3-гидрокси-6-метилпиридина, соответственно.

Справочный пример 25-1

LC-MS: R.T.=0,745 мин, наблюдаемый MS=293,0 [M+1]

Справочный пример 25-2

LC-MS: R.T.=0,650 мин, наблюдаемый MS=294,3 [M+2]

[0289]

Справочный пример 26-1, справочный пример 26-2

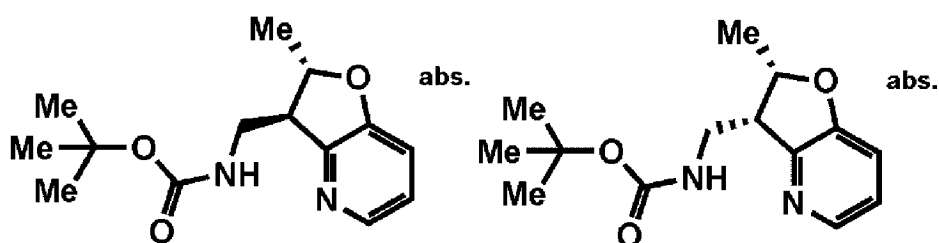
Справочный пример 26-1

третбутил {[(2S,3R)-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метил}карбамат

Справочный пример 26-2

третбутил {[(2S,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 71]



Справочный пример 26-1

Справочный пример 26-2

Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 6-1 и справочном примере 6-2 - справочном примере 7, названные соединения справочного примера 26-1 и справочного примера 26-2 получали из соединения справочного примера 27, соответственно.



## Справочный пример 26-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06-8,04 (1H, м), 7,11-7,08 (2H, м), 5,48-5,46 (1H, м), 4,75-4,72 (1H, м), 3,72-3,48 (2H, м), 3,26-3,23 (1H, м), 1,55 (3H, д)  $J=6,1$  Гц), 1,44 (9H, с).

## Справочный пример 26-2

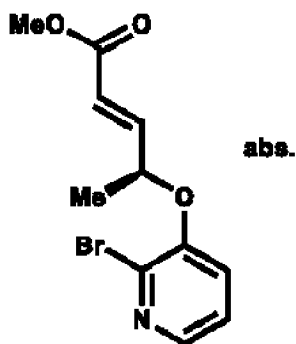
LC-MS: R.T.=1,42 мин, наблюдаемый MS=265 [M+1]

[0290]

Справочный пример 27

метил (2E,4S)-4-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]пент-2-еноат

[Химическая формула 72]



К смеси соединения (1,56 г, 6,00 ммоль) справочного примера 28 и дихлорметана (12,0 мл) добавляли толуольный раствор 1,03 моль/л гидроксида диизобутилалюминия (17,47 мл, 17,99 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . После перемешивания при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 2 часов, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл), и нерастворимый материал удаляли фильтрацией через целит. Смесь подвергали экстракции этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. К смеси концентрированного остатка и толуола добавляли этил(трифенилфосфораниден)ацетат (2,005 г, 6,00 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционную смесь концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (0,54 г).

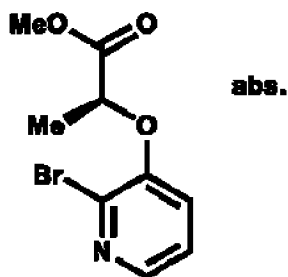
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97-7,96 (1H, м), 7,17-7,14 (2H, м), 6,29-6,26 (1H, м), 6,07-6,06 (1H, м), 5,90 (1H, д)  $J=11,6$  Гц), 3,78 (3H, с), 1,57 (5H, д)  $J=6,1$  Гц).

[0291]

Справочный пример 28

метил (2S)-2-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]пропаноат

[Химическая формула 73]



К смеси (R)-(+)-метиллактата (1,20 г, 11,5 ммоль), 2-бром-3-гидроксипиридина (2,00 г, 11,5 ммоль), трифенилфосфина (3,32 г, 12,6 ммоль) и тетрагидрофурана (38 мл) добавляли диизопропил азодикарбоксилат (1,83 мл, 12,6 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 часов, к реакционной смеси добавляли метанол, и смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), затем концентрировали с получением названного соединения (13,5 г).

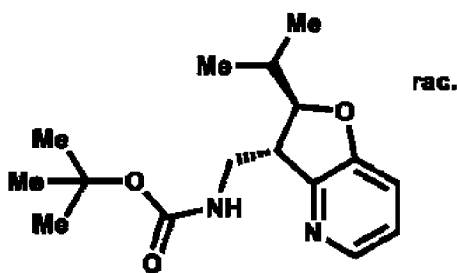
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05-8,03 (1H, м), 7,18-7,17 (1H, м), 7,09-7,08 (1H, м), 4,78-4,76 (1H, м), 3,77 (3H, с), 1,72 (3H, д)  $J=7,3$  Гц).

[0292]

Справочный пример 29

рац-третбутил {[[(2R,3S)-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 74]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 6-1, справочном примере 6-2 и справочном примере 7, названное соединение получали из соединения справочного примера 30.

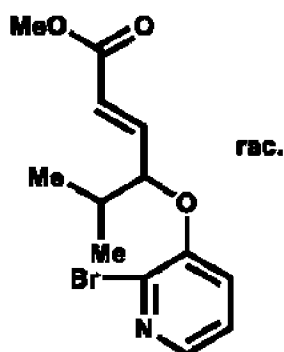
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06-8,04 (1H, м), 7,11-7,08 (2H, м), 5,48-5,46 (1H, м), 4,75-4,72 (1H, м), 3,72-3,48 (2H, м), 3,26-3,23 (1H, м), 1,55 (3H, д)  $J=6,1$  Гц), 1,44 (9H, с).

[0293]

Справочный пример 30

рац-метил (2E)-4-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]-5-метилгекс-2-еноат

[Химическая формула 75]



К смеси соединения (1,18 г, 4,54 ммоль) справочного примера 31 и диметилсульфоксида (15,0 мл) добавляли триэтиламин (1,90 мл, 13,6 ммоль) и комплекс триоксида серы и пиридина (2,17 г, 13,6 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли воду (200 мл), и смесь подвергали экстракции этилацетатом (200 мл × два раза). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. К смеси концентрированного остатка и толуола (15 мл) добавляли этил(трифенилфосфоранилиден)ацетат (1,72 г, 5,16 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 часов, реакционный раствор концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (0,77 г).

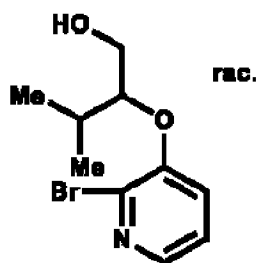
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,92-7,91 (1H, м), 7,16-7,14 (1H, м), 7,11-7,09 (1H, м), 6,17-6,14 (1H, м), 6,00-5,97 (1H, м), 5,76-5,75 (1H, м), 3,77 (3H, с), 2,14-2,10 (1H, м), 1,10 (3H, д)  $J=7,3$  Гц), 1,05 (3H, д)  $J=7,3$  Гц).

[0294]

Справочный пример 31

рац-2-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]-3-метилбутан-1-ол

[Химическая формула 76]



К смеси соединения (1,34 г, 4,43 ммоль) справочного примера 32 и тетрагидрофурана (15,0 мл) добавляли толуольный раствор 1,0 моль/л гидроксида диизобутилалюминия (4,88 мл, 4,88 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, добавляли толуольный раствор 1,0 моль/л гидроксида диизобутилалюминия (4,88 мл, 4,88 ммоль) при охлаждении льдом. После

перемешивания при охлаждении льдом в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и 10% водный раствор гидросульфата калия (30 мл), и смесь подвергали экстракции этилацетатом (50 мл × два раза). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,19 г).

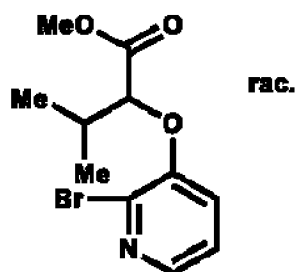
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97-7,96 (1H, м), 7,30-7,28 (1H, м), 7,18-7,16 (1H, м), 4,17-4,16 (1H, м), 3,87-3,81 (2H, м), 2,14-2,06 (1H, м), 1,05 (3H, д)  $J=7,3$  Гц), 1,00 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

[0295]

Справочный пример 32

рац-метил 2-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]-3-метилбутаноат

[Химическая формула 77]



К смеси 2-бром-3-гидроксипиридина (2,00 г, 11,5 ммоль) и N, N-диметилформамида (30 мл) добавляли карбонат калия (1,91 г, 13,8 ммоль) и этил 2-бром-3-метилбутират (2,25 мл, 13,8 ммоль). После перемешивания при 50°C в течение 4 часов, к реакционной смеси добавляли воду (200 мл), смесь подвергали экстракции этилацетатом (200 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), затем концентрировали с получением названного соединения (1,36 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,99-7,97 (1H, м), 7,15-7,13 (1H, м), 6,96-6,94 (1H, м), 4,39 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 4,22-4,19 (2H, м), 2,39-2,37 (1H, м), 1,23-1,22 (3H, м), 1,13-1,11 (6H, м).

[0296]

Справочные примеры 33-34

Используя методы, описанные в справочных примерах 29-32, получали соединения справочных примеров 33-34 из соответствующих соединений, соответственно.

Таблица 12.

Номер справочного	Химическая структура	Данные инструментального анализа
-------------------	----------------------	----------------------------------

примера		
33		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 8,36-8,05 (4H, м), 7,35-7,25 (2H, м), 4,85-4,77 (1H, с), 3,59-3,55 (1H, м), 3,30-3,15 (2H, м), 1,85-1,70 (2H, м), 0,97 (3H, т, $J=6,7$ Гц).
34		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,02 (1H, дд, $J=4,9, 1,2$ Гц), 7,16-7,02 (2H, м), 6,12 (1H, уш.с), 3,80-3,67 (1H, м), 3,34-3,19 (2H, м), 1,53 (3H, с), 1,44 (9H, с), 1,39 (3H, с).

[0297]

Справочный пример 35-1, справочный пример 35-2

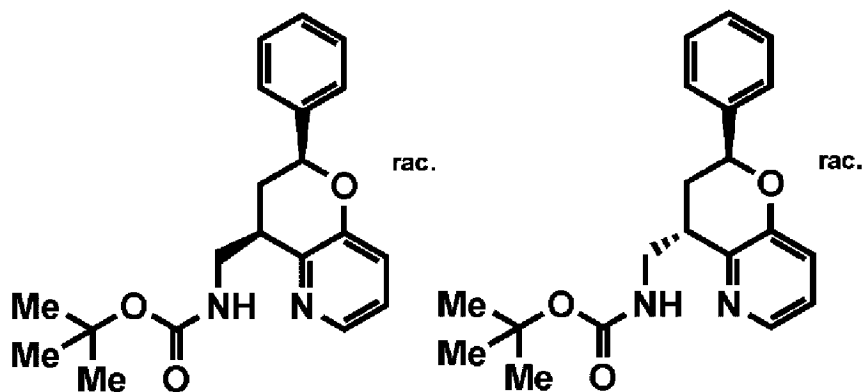
Справочный пример 35-1

рац-третбутил {[ $(2S,4R)$ ]-2-фенил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

Справочный пример 35-2

рац-третбутил {[ $(2S,4S)$ ]-2-фенил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 78]



Справочный пример 35-1 Справочный пример 35-2

Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 6-1 и справочном примере 6-2 - справочном примере 10, названные соединения справочного примера 35-1 и справочного примера 35-2 получали из 3-((третбутилдиметилсилил)окси)-1-фенил-1-пропанола, соответственно.

Справочный пример 35-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,22-8,18 (1H, м), 7,46-7,31 (5H, м), 7,26-7,12 (2H, м), 6,01 (1H, уш.с), 5,14 (1H, дд,  $J=11,6, 1,8$  Гц), 3,87-3,76 (1H, м), 3,51-3,40 (1H, м), 3,40-3,31 (1H, м), 2,40-2,32 (1H, м), 2,07-1,96 (1H, м), 1,44 (9H, с).

Справочный пример 35-2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,23-8,18 (1H, м), 7,53-7,30 (7H, м), 5,68-5,47 (1H,

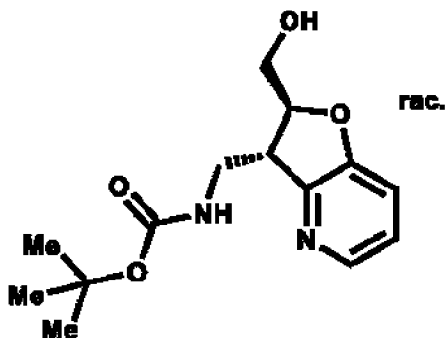
м), 5,44-5,30 (1H, м), 3,81-3,71 (1H, м), 3,69-3,51 (1H, м), 3,44-3,09 (1H, м), 2,34-2,25 (1H, м), 2,22-2,11 (1H, м), 1,45-1,41 (9H, м).

[0298]

Справочный пример 36

рац-третбутил {[[(2S,3S)-2-(гидроксиметил)-2,3-дигидрофуоро-[3,2-b]пиридин-3-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 79]



К дихлорметановой суспензии (2,0 мл) соединения (42,0 мг, 0,157 ммоль) примера 32 добавляли триэтиламин (0,044 мл, 0,314 ммоль) и 1,0 моль/л дихлорметанового раствора триборида бора (0,330 мл, 0,330 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов, к реакционной смеси добавляли метанол (2,0 мл) при охлаждении льдом. После перемешивания при охлаждении льдом в течение 10 минут, реакционную смесь концентрировали. К смеси концентрированного остатка, тетрагидрофурана (1,0 мл) и воды (1,0 мл) добавляли карбонат калия (217 мг, 1,57 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (51,5 мг, 0,236 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли воду (30 мл), смесь подвергали экстракции этилацетатом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (22,9 мг).

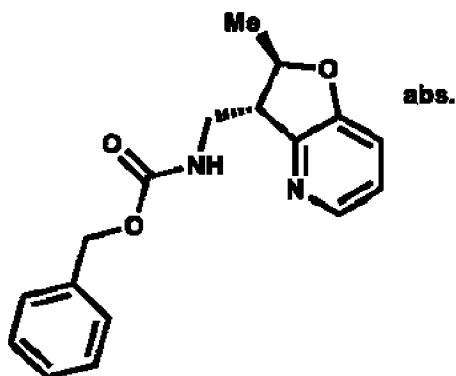
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,06 (1H, дд, J=4,3, 2,4 Гц), 7,19-7,13 (2H, м), 5,44 (1H, уш.с), 4,79 (1H, м), 3,98 (1H, дд, J=12,5, 3,4 Гц), 3,86 (1H, дд, J=12,2, 4,9 Гц), 3,79-3,69 (1H, м), 3,67-3,53 (2H, м), 1,41 (9H, с).

[0299]

Справочный пример 37

бензил {[[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]-метил}карбамат

[Химическая формула 80]



К толуольному раствору (208 мл) соединения (28,1 г, 145 ммоль) справочного примера 38 добавляли триэтиламин (30,4 мл, 218 ммоль) и дифенилфосфорилазид (37,5 мл, 175 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли бензиловый спирт (22,5 мл, 218 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (250 мл) при охлаждении льдом, смесь подвергали экстракции этилацетатом (150 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), затем концентрировали с получением названного соединения (23,6 г) в форме диастереомерной смеси (10:1).

Мажорный диастереомер

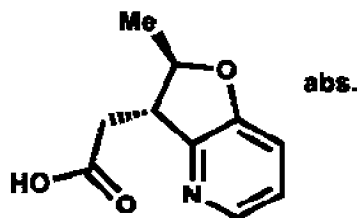
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,00 (1H, дд, J=4,6, 1,5 Гц), 7,40-7,29 (5H, м), 7,17-7,05 (2H, м), 5,84 (1H, уш.с), 5,09 (2H, с), 4,76-4,68 (1H, м), 3,84-3,76 (1H, м), 3,54-3,46 (1H, м), 3,31-3,25 (1H, м), 1,52 (3H, д) J=6,1 Гц).

[0300]

Справочный пример 38

третбутил                    {[(2S,4S)-2-фенил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 81]



К толуольному раствору (499 мл) соединения (45,0 г, 150 ммоль) справочного примера 39 добавляли гидрид трибутиллолова (66,8 мл, 255 ммоль) и азобисизобутиронитрил (2,46 г, 15,0 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, реакционную смесь концентрировали. К

смеси концентрированного остатка, тетрагидрофурана (333 мл) и воды (167 мл) добавляли гидроксид натрия (24,0 г, 599 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 60°C в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли воду (333 мл), и водный слой промывали диэтиловым эфиром (167 мл × два раза). Затем, к водному слою добавляли 5 моль/л хлористоводородной кислоты (120 мл) до тех пор, пока величина рН водного слоя не достигала рН 5, и смесь подвергали экстракции хлороформом (200 мл × пять раз). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением названного соединения (28,1 г) в форме диастереомерной смеси (10:1).

Мажорный диастереомер

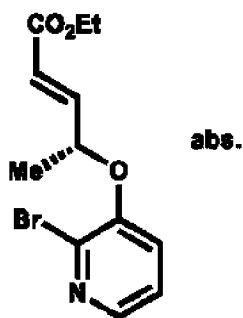
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,02 (1H, дд,  $J=4,9, 1,2$  Гц), 7,18-7,11 (2H, м), 4,61-4,53 (1H, м), 3,51 (1H, дт,  $J=9,4, 4,9$  Гц), 2,89 (1H, дд,  $J=15,8, 9,4$  Гц), 2,71 (1H, дд,  $J=15,8, 4,9$  Гц), 1,61 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

[0301]

Справочный пример 39

этил (2E,4R)-4-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]пент-2-еноат

[Химическая формула 82]



К смеси соединения (26,0 г, 180 ммоль) справочного примера 40, 2-бром-3-гидроксипиридина (31,4 г, 180 ммоль), трифенилфосфина (52,0 г, 198 ммоль) и тетрагидрофурана (515 мл) добавляли бис(2-метоксиэтил)азодикарбоксилат (46,5 г, 198 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли метанол, и смесь концентрировали. К концентрированному остатку добавляли толуол (500 мл), смесь промывали водой (200 мл × три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. К концентрированному остатку добавляли гексан/диэтиловый эфир (4/1, 250 мл), осажденное твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), затем концентрировали с получением названного соединения (45,0 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,99 (1H, дд,  $J=4,9, 1,8$  Гц), 7,16 (1H, дд,  $J=8,2, 4,9$  Гц), 7,06 (1H, дд,  $J=8,2, 1,8$  Гц), 6,96 (1H, дд,  $J=15,2, 4,9$  Гц), 6,06 (1H, дд,  $J=15,2, 1,8$  Гц), 4,96-4,92 (1H, м), 4,18 (2H, кварт,  $J=7,0, 1,2$  Гц), 1,55 (3H, д)  $J=6,1$  Гц), 1,27 (3H, т,



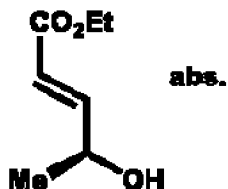
$J=7,0$  Гц).

[0302]

Справочный пример 40

этил (2E,4S)-4-гидроксипент-2-еноат

[Химическая формула 83]



К смеси соединения (23,8 г, 167 ммоль) справочного примера 41 и метанола (478 мл) добавляли боргидрид натрия (7,59 г, 201 ммоль) при  $-35^{\circ}\text{C}$ . Смесь подогрели до  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, и к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (500 мл) при охлаждении льдом. Смесь подвергали экстракции этилацетатом (500 мл  $\times$  три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), затем концентрировали с получением названного соединения (17,0 г).

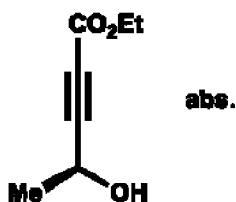
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,78 (1H, дд,  $J=15,8,4,9$  Гц), 5,84 (1H, дд,  $J=15,8, 1,5$  Гц), 4,35-4,26 (1H, м), 4,02 (2H, кварт,  $J=7,0$  Гц), 1,16 (3H, д)  $J=6,7$  Гц), 1,11 (3H, т,  $J=7,0$  Гц).

[0303]

Справочный пример 41

этил (4S)-4-гидроксипент-2-иноат

[Химическая формула 84]



К смеси (S)-(-)-3-бутин-2-ола (14,5 г, 207 ммоль), бис(триметилсилил)амин (18,4 г, 114 ммоль) и тетрагидрофурана (104 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (0,110 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при  $65^{\circ}\text{C}$  в течение 3 часов, реакционную смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Добавляли по каплям 2,69 моль/л н-бутиллития (100 мл, 269 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, добавляли по каплям тетрагидрофурановый раствор (59 мл) хлорэтилформиата (26,6 мл, 279 ммоль). После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 1 часа. К

реакционной смеси добавляли 6 моль/л серной кислоты (108 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. К реакционной смеси добавляли воду (300 мл), смесь подвергали экстракции этилацетатом (200 мл × три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), затем концентрировали с получением названного соединения (23,4 г).

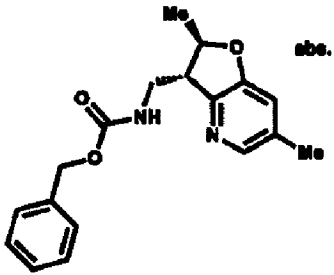
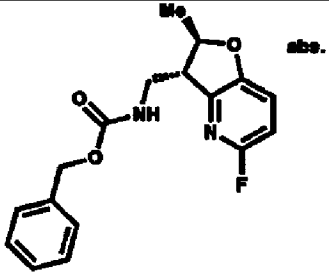
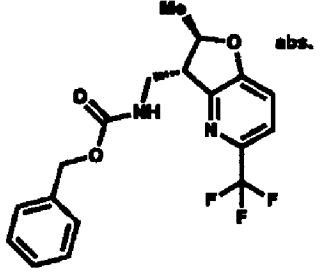
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,64 (1H, кварт,  $J=6,7$  Гц), 4,25 (2H, кварт,  $J=7,0$  Гц), 1,52 (3H, д,  $J=6,7$  Гц), 1,32 (3H, т,  $J=7,0$  Гц).

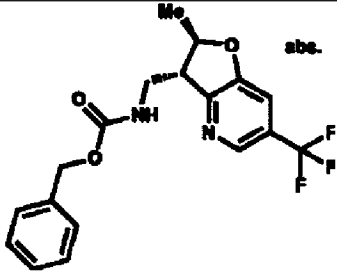
[0304]

#### Справочные примеры 42-45

Используя методы, описанные в справочных примерах 37-39, получали соединения справочных примеров 42-45 из соответствующих соединений, соответственно.

Таблица 13.

Номер справочного примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
42		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,82 (1H, с), 7,37-7,26 (5H, м), 7,02 (1H, уш.с), 5,93 (1H, уш.с), 5,07 (2H, с), 4,85-4,67 (1H, м), 3,88-3,77 (1H, м), 3,60-3,50 (1H, м), 3,39-3,28 (1H, м), 2,32 (3H, с), 1,52 (3H, д, $J=6,1$ Гц).
43		LC-MS: R.T.=0,953 мин, наблюдаемый MS=317,2 [M+1]
44		LC-MS: R.T.=2,005 мин, наблюдаемый MS =367,2 [M+1]

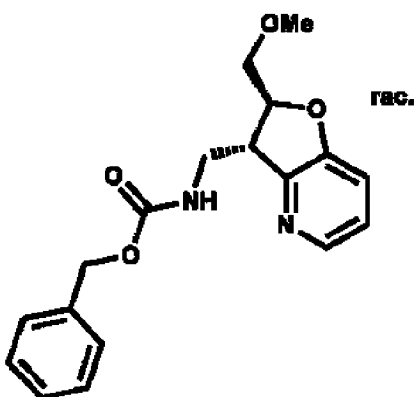
45		LC-MS: R.T.=2,024 мин, наблюдаемый MS =367,2 [M+1]
----	---	---

[0305]

Справочный пример 46

рац-бензил {[[(2S,3S)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]-пиридин-3-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 85]



Используя такой же метод, как описанный в справочном примере 37, названное соединение получали из соединения справочного примера 47.

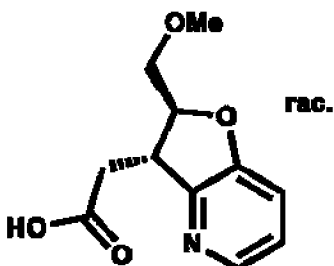
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,02 (1H, дд, J=3,4, 3,4 Гц), 7,36-7,26 (5H, м), 7,10-7,06 (2H, м), 5,75 (1H, уш.с), 5,09 (2H, с), 4,78-4,70 (1H, м), 3,83-3,72 (1H, м), 3,69-3,62 (2H, м), 3,60-3,47 (2H, м), 3,40 (3H, с).

[0306]

Справочный пример 47

рац-[(2S,3S)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-3-ил]уксусная кислота

[Химическая формула 86]



К метанольному раствору (5,0 мл) соединения (324 мг, 1,37 ммоль) справочного примера 48 добавляли воду (5,0 мл) и гидроксид натрия (546 мг, 13,7 ммоль), и смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем, к реакционной смеси добавляли 6 моль/л хлористоводородную кислоту до тех пор, пока величина рН смеси не достигала рН 4, и смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (258 мг).

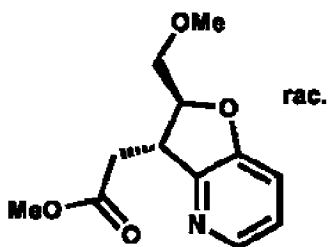
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05-7,98 (1H, м), 7,23-7,16 (2H, м), 4,69-4,64 (1H, м), 3,89-3,83 (1H, м), 3,79 (1H, дд,  $J=11,0,3,0$  Гц), 3,70 (1H, дд,  $J=11,0, 5,5$  Гц), 3,42 (3H, с), 2,99 (1H, дд,  $J=16,5, 8,5$  Гц), 2,86 (1H, дд,  $J=16,1, 5,2$  Гц).

[0307]

Справочный пример 48

рац-метил [(2S,3S)-2-(метоксиметил)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]-пиридин-3-ил]ацетат

[Химическая формула 87]



Используя такой же метод, как описанный в справочном примере 1-1, названное соединение получали из соединения справочного примера 49.

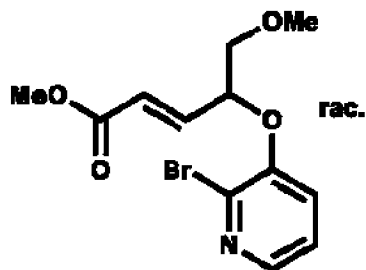
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,04 (1H, дд,  $J=4,3, 1,8$  Гц), 7,06-7,00 (2H, м), 4,71 (1H, тд,  $J=6,7, 3,0$  Гц), 3,78-3,72 (1H, м), 3,70 (3H, с), 3,69-3,60 (2H, м), 3,42 (3H, с), 3,08 (1H, дд,  $J=16,8, 4,0$  Гц), 2,64 (1H, дд,  $J=16,8, 10,1$  Гц).

[0308]

Справочный пример 49

рац-метил (2E)-4-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]-5-метоксипент-2-еноат

[Химическая формула 88]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 30 - справочном примере 32, получали названное соединение из метил 2-бром-3-метоксипропаноата.

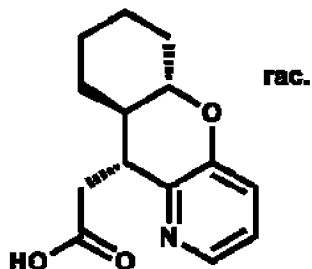
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,00 (1H, дд,  $J=4,3, 1,8$  Гц), 7,18-7,12 (2H, м), 6,97 (1H, дд,  $J=15,8, 4,9$  Гц), 6,17 (1H, дд,  $J=15,8, 1,8$  Гц), 5,00-4,94 (1H, м), 3,73 (3H, с), 3,70 (2H, дд,  $J=5,5, 3,7$  Гц), 3,43 (3H, с).

[0309]

Справочный пример 50

рац-[(5aS,9aR,10R)-6,7,8,9,9a,10-гексагидро-5aH-[1]бенз-пирано[3,2-b]пиридин-10-ил]уксусная кислота

[Химическая формула 89]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 8 - справочном примере 10 и справочном примере 14, получали названное соединение из 2-(((третбутилдиметилсилил)окси)метил)циклогексан-1-ола.

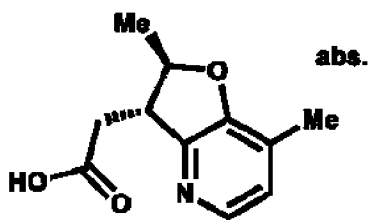
LC-MS: R.T.=1,353 мин, наблюдаемый MS=248,4 [M+1]

[0310]

Справочный пример 51

[(2R,3S)-2,7-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]-уксусная кислота

[Химическая формула 90]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 38 и справочном примере 39, получали названное соединение из 2-бром-3-гидрокси-4-метилпиридина.

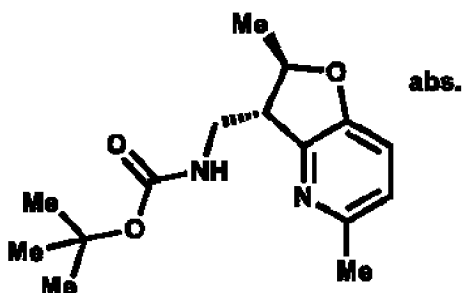
LC-MS: R.T.=0,449 мин, наблюдаемый MS=208,1 [M+1]

[0311]

Справочный пример 52

третбутил {[(2R,3S)-2,5-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]-пиридин-3-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 91]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 13 и справочном примере 14, получали названное соединение из 2-бром-3-гидрокси-6-метилпиридина.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,91-6,84 (2H, м), 5,37 (1H, уш.с), 4,66-4,58 (1H, м), 3,71-3,58 (1H, м), 3,45-3,34 (1H, м), 3,10 (1H, дд,  $J=12,8, 7,3$  Гц), 2,45 (3H, с), 1,49 (3H, д)  $J=6,1$  Гц), 1,43 (9H, с).

[0312]

#### Справочные примеры 53-54

Используя методы, описанные в справочных примерах 38 и 39, получали соединения справочных примеров 53 и 54 из соответствующих соединений, соответственно.

Таблица 14.

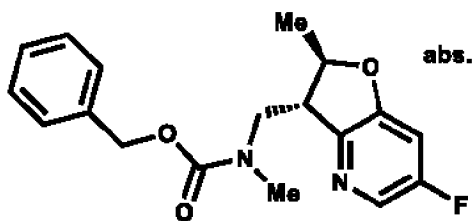
Номер справочного примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
53		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,99 (1H, д, $J=2,4$ Гц), 7,15 (1H, д, $J=1,8$ Гц), 4,76-4,68 (1H, м), 3,50 (1H, кварт, $J=7,1$ Гц), 2,94 (1H, дд, $J=16,5, 7,3$ Гц), 2,81 (1H, дд, $J=15,8, 6,7$ Гц), 1,58 (3H, д, $J=6,1$ Гц).
54		LC-MS: R.T.=1,537 мин наблюдаемый MS=228,3 [M+1]

[0313]

#### Справочный пример 55

бензил {[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]-пиридин-3-ил]метил} метилкарбамат

[Химическая формула 92]



К суспензии 55% гидрида натрия (12,0 г, 276 ммоль) в N-метилпирролидоне (491 мл) добавляли N-метилпирролидоновый раствор (123 мл) соединения (58,2 г, 184 ммоль) справочного примера 56 при охлаждении льдом. После перемешивания в течение 30 минут, к реакционной смеси добавляли метилиодид (23,0 мл, 368 ммоль) при охлаждении льдом, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем, к реакционной смеси добавляли воду (500 мл) при охлаждении льдом, смесь подвергали экстракции этилацетатом (1000 мл), и органический слой промывали водой (200 мл × два раза), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат) с получением названного соединения (39,5 г).

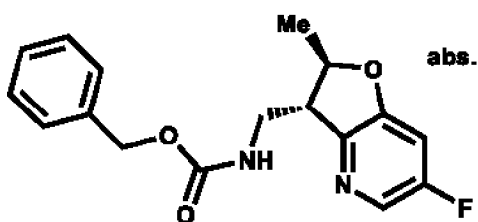
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,87 (1H, дд,  $J=2,4, 1,2$  Гц), 7,33-7,31 (5H, м), 6,75-6,72 (3H, м), 5,12 (2H, с), 4,92-4,74 (1H, м), 3,80-3,65 (2H, м), 3,25 (1H, br s), 2,92 (3H, д)  $J=14,6$  Гц), 1,40-1,35 (3H, м).

[0314]

Справочный пример 56

бензил                                {[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]-пиридин-3-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 93]



К толуольному раствору (227 мл) соединения (33,6 г, 159 ммоль) справочного примера 14 добавляли триэтиламин (33,2 мл, 239 ммоль) и дифенилфосфорилазид (41,0 мл, 191 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, реакционный раствор нагревали до 90°C. После перемешивания при 90°C в течении 20 минут, к реакционному раствору добавляли бензиловый спирт (18,0 мл, 175 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 3,5 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (400 мл) при охлаждении льдом, и смесь подвергали экстракции этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали водой (400 мл), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением названного соединения (52 г).

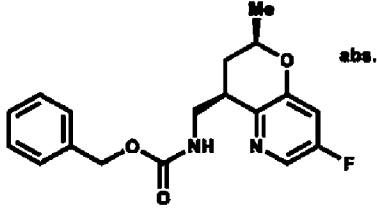
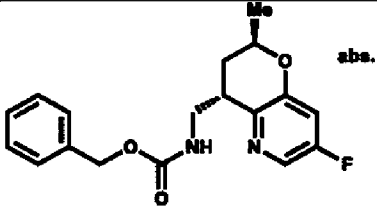
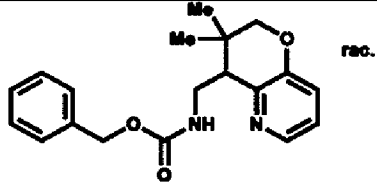
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,86-7,86 (1H, м), 7,32 (5H, м), 6,75 (1H, дд,  $J=9,1,2,4$  Гц), 5,60 (1H, с), 5,11-5,09 (2H, м), 4,74-4,72 (1H, м), 3,73-3,72 (1H, м), 3,46-3,44 (1H, м), 3,16-3,15 (1H, м), 1,52 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

[0315]

Справочные примеры 57-59

Используя методы, описанные в справочном примере 7 - справочном примере 10, справочном примере 37 и справочном примере 47, получали соединения справочных примеров 57-59 из соответствующих соединений, соответственно.

Таблица 15.

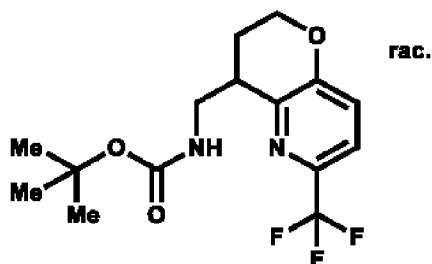
Номер справочного примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
57		LC-MS: R.T.=1,042 мин наблюдаемый MS=331,2 [M+1]
58		LC-MS: R.T.=0,998 мин наблюдаемый MS=331,2 [M+1]
59		LC-MS: R.T.=0,813 мин наблюдаемый MS=327,2 [M+1]

[0316]

Справочный пример 60

рац-третбутил {[6-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 94]





Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 1 - справочном примере 4 и справочном примере 6, получали названное соединение из пропан-1,3-диола и 2-бром-6-(трифторметил)пиридин-3-ола.

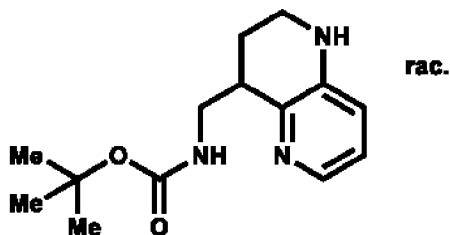
LC-MS: R.T.=1,133 мин наблюдаемый MS=333,2 [M+1]

[0317]

Справочный пример 61

рац-третбутил [(1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин-4-ил)-метил]карбамат

[Химическая формула 95]



К смеси соединения (261 мг, 1,01 ммоль) справочного примера 62 и тетрагидрофурана (5,0 мл) добавляли тетрагидрофурановый раствор 0,90 моль/л тетрагидрофуран-боран (2,24 мл, 2,01 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли метанол (2,5 мл), и смесь перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь концентрировали, концентрированный остаток растворяли в 2,0 моль/л хлористоводородной кислоте (2,52 мл, 5,03 ммоль), и раствор перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, концентрированный остаток растворяли в хлороформе (5,0 мл), и добавляли триэтиламин (0,701 мл, 5,03 ммоль) и дитретбутилдикарбонат (330 мг, 1,51 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 дня, к реакционной смеси добавляли воду (5,0 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (3,0 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (100 мг).

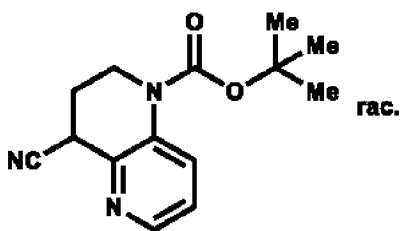
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,87 (1H, дд, J=4,6, 1,5 Гц), 6,92 (1H, дд, J=7,9, 4,6 Гц), 6,74 (1H, дд, J=7,9, 1,5 Гц), 5,75 (1H, уш.с), 3,84 (1H, уш.с), 3,72-3,62 (1H, м), 3,40-3,27 (3H, м), 3,02-2,95 (1H, м), 2,08-1,99 (1H, м), 1,92-1,83 (1H, м), 1,44 (9H, с).

[0318]

Справочный пример 62

рац-третбутил 4-циано-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат

[Химическая формула 96]



К смеси соединения (660 мг, 2,11 ммоль) справочного примера 63, триметилсилилцианида (0,523 мл, 4,21 ммоль) и ацетонитрила (14 мл) добавляли 1,0 моль/л тетрабутиламмония фторида (4,21 мл, 4,21 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (261 мг) в виде белого твердого вещества.

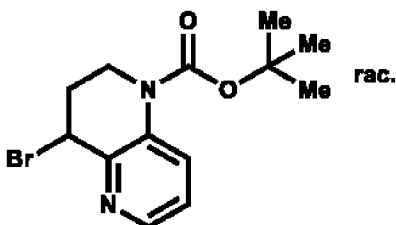
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,31 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 8,22 (1H, дд,  $J=8,5, 1,5$  Гц), 7,23 (1H, дд,  $J=8,5, 4,6$  Гц), 4,16 (1H, т,  $J=6,4$  Гц), 3,92-3,87 (2H, м), 2,38-2,33 (2H, м), 1,54 (9H, с).

[0319]

Справочный пример 63

рац-третбутил 4-бром-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2H)-карбоксилат

[Химическая формула 97]



К смеси 1,1-диметилэтил 3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2H)-карбоксилата (560 мг, 2,39 ммоль), N-бромсукцинимиды (510 мг, 2,87 ммоль) и тетрахлорида углерода (12 мл) добавляли азобисизобутиронитрил (7,85 мг, 0,0480 ммоль), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осажденное твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (510 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,33 (1H, дд,  $J=8,8, 1,5$  Гц), 8,27 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,20 (1H, дд,  $J=8,8, 4,6$  Гц), 5,53 (1H, т,  $J=3,0$  Гц), 4,32-4,27 (1H, м), 3,88-3,81 (1H, м), 2,50 (1H, дд)  $J=15,1, 3,3, 3,3$  Гц), 2,44-2,35 (1H, м), 1,55 (9H, с).

[0320]

Справочные примеры 64-65

Используя методы, описанные в справочном примере 37 - справочный примере 39, получали соединения справочных примеров 64-65 из соответствующих соединений, соответственно.

Таблица 16.

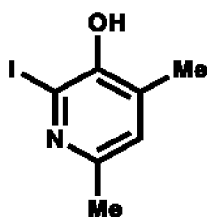
Номер справочного примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
64		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,97 (1H, дд, $J=6,1, 6,1$ Гц), 7,40-7,29 (5H, м), 6,89 (1H, дд, $J=10,4, 6,1$ Гц), 5,69 (1H, уш.с), 5,11 (2H, с), 4,81-4,71 (1H, м), 3,77-3,72 (1H, м), 3,52-3,43 (1H, м), 3,30-3,24 (1H, м), 1,58 (3H, д, $J=6,1$ Гц).
65		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,33-7,35 (5H, м), 6,73 (1H, с), 5,79 (1H, уш.с), 5,11 (2H, с), 4,61-4,59 (1H, м), 3,79-3,73 (1H, м), 3,47-3,40 (1H, м), 3,16-3,14 (1H, м), 2,42 (3H, м), 2,16 (3H, с), 1,51 (3H, д, $J=6,7$ Гц).

[0321]

Справочный пример 66

2-йод-4,6-диметилпиридин-3-ол

[Химическая формула 98]



К смеси 4,6-диметил-3-гидроксипиридина (99,8 мг, 0,810 ммоль), воды (12 мл) и тетрагидрофурана (2,0 мл) добавляли йод (247 мг, 0,972 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 25 часов, к реакционной смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты (4 мл), смесь подвергали экстракции этилацетатом (10 мл  $\times$  три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Органический слой промывали 0,1 моль/л водным раствором тиосульфата натрия (10 мл  $\times$  три раза), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле

(гексан/этилацетат) с получением названного соединения (140 мг).

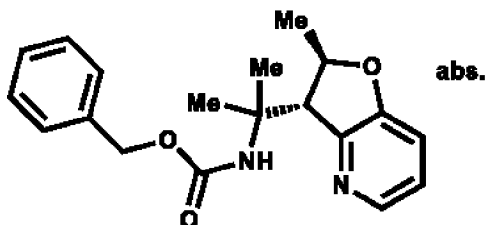
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,82 (1H, с), 2,42 (3H, с), 2,27 (3H, с).

[0322]

Справочный пример 67

бензил {2-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-*b*]пиридин-3-ил]пропан-2-ил}карбамат

[Химическая формула 99]



К смеси соединения (78,0 мг, 0,313 ммоль) справочного примера 68, метанола (0,70 мл) и воды (0,35 мл) добавляли гидроксид натрия (37,5 мг, 0,939 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 60°C в течение 2 часов, к водному слою добавляли 3,0 моль/л хлористоводородной кислоты до тех пор, пока величина рН водного слоя не достигала рН 5. Реакционный раствор концентрировали, и концентрированный остаток растворяли в метаноле. Нерастворимый материал отфильтровывали, и фильтрат концентрировали.

К толуольному раствору (0,45 мл) полученного концентрированного остатка (69,0 мг) добавляли триэтиламин (0,130 мл, 0,936 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,0800 мл, 0,374 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут, реакционный раствор нагревали до 90°C. После перемешивания при 90°C в течение 1 часа, к реакционному раствору добавляли бензиловый спирт (0,0482 мл, 0,468 ммоль). После перемешивания при 90°C в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (1,0 мл) при охлаждении льдом, смесь подвергали экстракции этилацетатом (1,0 мл  $\times$  два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (53,0 мг).

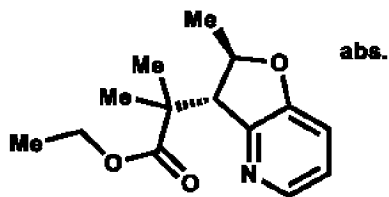
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,00 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,40-7,29 (5H, м), 7,06 (1H, дд,  $J=8,2, 4,6$  Гц), 7,01 (1H, дд,  $J=8,2, 1,5$  Гц), 6,18 (1H, уш.с), 5,11 (1H, д)  $J=12,8$  Гц), 5,07 (1H, д)  $J=12,8$  Гц), 4,80 (1H, кварт,  $J=6,7, 4,3$  Гц), 3,42 (1H, д)  $J=4,3$  Гц), 1,39 (3H, д)  $J=6,7$  Гц), 1,33 (3H, с), 1,31 (3H, с).

[0323]

Справочный пример 68

этил 2-метил-2-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-*b*]-пиридин-3-ил]пропаноат

[Химическая формула 100]



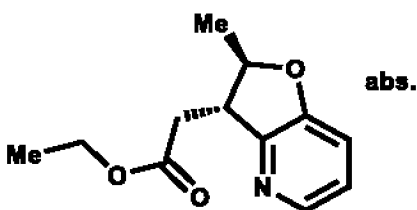
К тетрагидрофурановому раствору (1,7 мл) соединения (150 мг, 0,678 ммоль) справочного примера 69 добавляли по каплям толуольный раствор 1,0 моль/л бис(триметилсилил)амида лития (1,63 мл, 1,63 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, добавляли йодметан (1,63 мл, 1,63 ммоль). После перемешивания в течение еще 1 часа, реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (3,4 мл) при охлаждении льдом, смесь подвергли экстракции этилацетатом (1,7 мл  $\times$  два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (78,0 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,04 (1H, дд,  $J=7,9, 4,6$  Гц), 6,99 (1H, дд,  $J=7,9, 1,5$  Гц), 4,67 (1H, кварт,  $J=6,0, 3,7$  Гц), 4,69-4,63 (2H, м), 3,34 (1H, д)  $J=3,7$  Гц), 1,59 (2H, д)  $J=7,3$  Гц), 1,41 (3H, д)  $J=6,0$  Гц), 1,40 (3H, с), 1,26 (3H, т,  $J=7,3$  Гц), 1,05 (3H, с).

[0324]

Справочный пример 69этил [(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]пиридин-3-ил]-ацетат

[Химическая формула 101]



К толуольному раствору (73 мл) соединения (6,58 г, 21,9 ммоль) справочного примера 39 добавляли гидрид трибутиллолова (9,77 мл, 37,3 ммоль) и азобисизобутиронитрил (0,360 г, 2,19 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при  $90^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, реакционную смесь концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (3,87 г) в форме диастереомерной смеси (5:1).

Мажорный диастереомер

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05-8,01 (1H, м), 7,13-7,01 (2H, м), 4,76-4,67 (1H,

м), 4,21-4,09 (2H, м), 3,58-3,48 (1H, м), 3,07 (1H, дд, J=16,5, 3,7 Гц), 2,75-2,62 (1H, м), 1,53 (3H, д) J=6,1 Гц), 1,24 (3H, т, J=6,7 Гц).

[0325]

Справочный пример 70-1, справочный пример 70-2

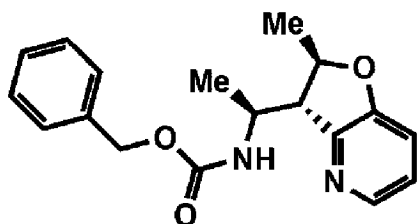
Справочный пример 70-1

бензил                                    {(1S)-1-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофууро[3,2-b]-пиридин-3-ил]этил} карбамат

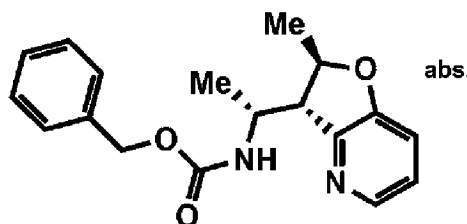
Справочный пример 70-2

бензил                                    {(1R)-1-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофууро[3,2-b]-пиридин-3-ил]этил} карбамат

[Химическая формула 102]



**Справочный пример 70-1**



**Справочный пример 70-2**

Используя такой же метод, как описанный в справочном примере 67, получали названные соединения справочного примера 70-1 и справочного примера 70-2 из соединения справочного примера 71, соответственно.

Справочный пример 70-1

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,03 (1H, д) J=3,7 Гц), 7,40-7,30 (5H, м), 7,10-7,00 (2H, м), 6,29 (1H, д) J=8,5 Гц), 5,14 (1H, д) J=12,2 Гц), 5,09 (1H, д) J=12,2 Гц), 4,67 (1H, кварт, J=6,7, 4,3 Гц), 4,12-4,07 (1H, м), 3,32-3,29 (1H, м), 1,49 (4H, д) J=6,7 Гц), 1,03 (3H, д) J=6,7 Гц).

Справочный пример 70-2

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01 (1H, д) J=4,9 Гц), 7,38-7,28 (5H, м), 7,08-6,99 (2H, м), 5,08 (1H, д) J=12,2 Гц), 5,03 (1H, д) J=12,2 Гц), 4,79-4,73 (1H, кварт, J=6,7,6,7 Гц), 4,13-4,03 (1H, м), 3,19 (1H, дд, J=5,5, 5,5 Гц), 1,47 (3H, д) J=6,7 Гц), 1,43 (3H, д) J=6,1 Гц).

[0326]

Справочный пример 71-1, справочный пример 71-2

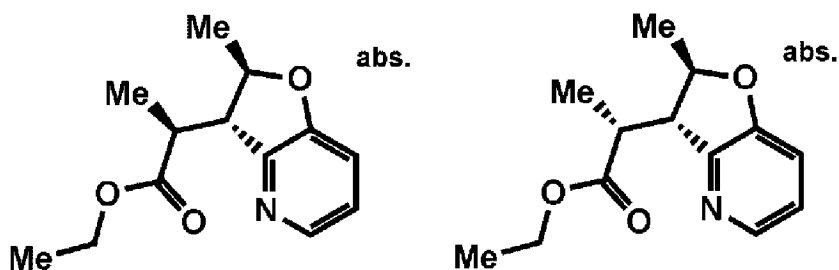
Справочный пример 71-1

этил (2S)-2-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-3-ил]пропаноат

Справочный пример 71-2

этил (2R)-2-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофууро[3,2-b]пиридин-3-ил]пропаноат

[Химическая формула 103]



Справочный пример 71-1      Справочный пример 71-2

К тетрагидрофурановому раствору (9,0 мл) соединения (800 мг, 3,62 ммоль) справочного примера 69 добавляли по каплям тетрагидрофурановый раствор 1,0 моль/л бис(триметилсилил)амида лития (3,80 мл, 3,80 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 минут, добавляли йодметан (0,270 мл, 4,34 ммоль). После перемешивания в течение еще 1 часа, реакционную смесь подогрели до комнатной температуры в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (18 мл) при охлаждении льдом, смесь подвергли экстракции этилацетатом (18 мл  $\times$  два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (826 мг) в форме диастереомерной смеси (1,4:1) справочного примера 71-1 и справочного примера 71-2.

Мажорный диастереомер

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,08-8,05 (1H, м), 7,07-7,00 (2H, м), 4,85 (1H, кварт,  $J=7,3, 5,5$  Гц), 4,20-4,17 (2H, м), 3,53-3,52 (1H, м), 3,16-3,14 (1H, м), 1,37 (3H, д)  $J=7,3$  Гц), 1,27 (3H, т,  $J=7,0$  Гц), 1,01 (3H, д)  $J=7,3$  Гц).

[0327]

#### Справочные примеры 72-73

Используя методы, описанные в справочном примере 1 - справочном примере 4 и справочном примере 6, получали соединения справочных примеров 72-73 из соответствующих соединений, соответственно.

Таблица 17.

Номер справочного примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
72		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,14 (1H, дд, $J=4,3, 1,2$ Гц), 7,18 (1H, уш.с, $J=7,3$ Гц), 7,12 (1H, дд, $J=8,2, 4,3$ Гц), 5,68 (1H, уш.с), 4,39 (1H, дд, $J=11,3, 1,5$ Гц), 3,73-3,66 (1H, м), 3,40-3,29 (2H, м), 2,35-2,28 (1H, м), 1,44 (9H, с),

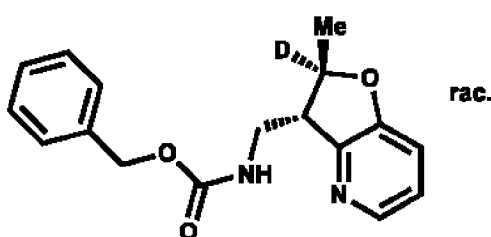
		0,91-0,85 (1H, м), 0,69-0,60 (2H, м), 0,57-0,52 (1H, м).
73		LC-MS: R.T.=1,675 мин наблюдаемый MS=278 [M]

[0328]

Справочный пример 74

рац-бензил {[(2R,3S)-2-метил(2-<sup>2</sup>H)-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]-пиридин-3-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 104]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 8 - справочном примере 10, справочном примере 37 и справочном примере 38, названное соединение получали из соединения справочного примера 75.

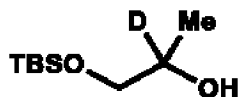
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,01-7,97 (1H, м), 7,37-7,27 (5H, м), 7,08-7,03 (2H, м), 5,79 (1H, с), 5,10 (2H, с), 3,81-3,77 (1H, м), 3,50-3,40 (1H, м), 3,23-3,19 (1H, м), 1,53 (3H, с).

[0329]

Справочный пример 75

рац-1-{[третбутил(диметил)силил]окси}(2-<sup>2</sup>H)пропан-2-ол

[Химическая формула 105]



К хлороформенному раствору (45 мл) пропан—2-d-1,2-диола (1,04 г, 13,5 ммоль) добавляли имидазол (0,919 г, 13,5 ммоль) и третбутилдиметилсила хлорид (1,83 г, 12,2 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли воду (200 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (200 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,51 г).



$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,64-3,58 (1H, м), 3,40-3,33 (1H, м), 1,15-1,10 (3H, м), 0,96-0,88 (9H, м), 0,13-0,05 (6H, м).

[0330]

Справочный пример 76-1, справочный пример 76-2

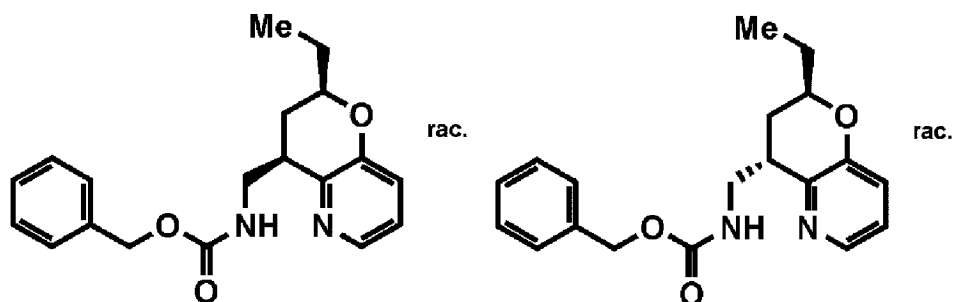
Справочный пример 76-1

рац-бензил {[ (2R,4R)-2-этил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

Справочный пример 76-2

рац-бензил {[ (2R,4S)-2-этил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 106]



Справочный пример 76-1

Справочный пример 76-2

Используя такие же методы, как описанные в справочном пример 8, справочном примере 37 и справочном примере 38, получали названные соединения справочного примера 76-1 и справочного примера 76-2 из соединения справочного примера 77, соответственно.

Справочный пример 76-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,13-8,10 (1H, м), 7,35-7,29 (5H, м), 7,13 (2H, д)  $J=8,5$  Гц), 6,33 (1H, с), 5,08 (2H, с), 3,99-3,95 (1H, м), 3,89-3,86 (1H, м), 3,46-3,44 (1H, м), 3,18-3,15 (1H, м), 2,14-2,12 (1H, м), 1,80-1,60 (3H, м), 1,04-1,02 (3H, м).

Справочный пример 76-2

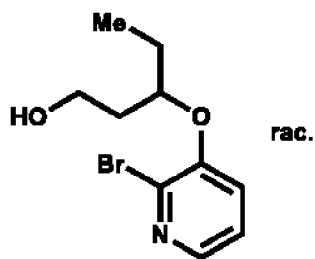
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,10 (1H, с), 7,35-7,34 (5H, м), 7,10-7,05 (2H, м), 5,93 (1H, с), 5,09 (2H, с), 4,04-4,01 (1H, м), 3,68-3,66 (1H, м), 3,42-3,39 (1H, м), 3,01-2,99 (1H, м), 1,91-1,66 (4H, м), 1,03-1,01 (3H, м).

[0331]

Справочный пример 77

рац-3-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]пентан-1-ол

[Химическая формула 107]



К хлороформенному раствору (13 мл) соединения (1,73 г, 6,31 ммоль) справочного примера 78 добавляли дихлорметановый раствор 1 моль/л трибромид бора (12,6 мл, 12,6 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (100 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (100 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (0,541 г).

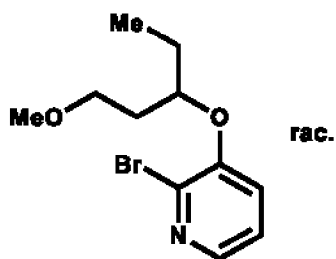
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,25 (1H, дд,  $J=8,2, 1,5$  Гц), 7,20 (1H, дд,  $J=7,9, 4,3$  Гц), 4,55-4,48 (1H, м), 3,90-3,79 (2H, м), 2,08-1,92 (2H, м), 1,82-1,72 (2H, м), 1,00 (3H, т,  $J=7,3$  Гц).

[0332]

Справочный пример 78

рац-2-бром-3-[(1-метоксипентан-3-ил)окси]пиридин

[Химическая формула 108]



Используя такой же метод, как описанный в справочном примере 10, получали названное соединение из 1-метоксипентан—3-ола.

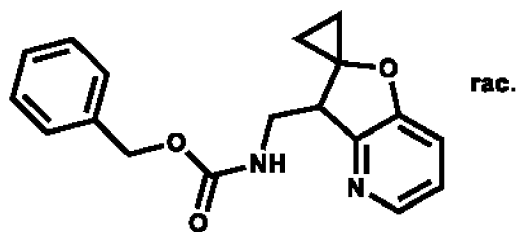
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97-7,93 (1H, м), 7,27-7,22 (1H, м), 7,21-7,16 (1H, м), 4,50-4,42 (1H, м), 3,50 (2H, т,  $J=5,5$  Гц), 3,30 (3H, с), 2,03-1,88 (2H, м), 1,80-1,70 (2H, м), 1,00 (3H, т,  $J=7,0$  Гц).

[0333]

Справочный пример 79

рац-бензил [(3'-Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-*b*]пиридин]-3'-ил)метил]карбамат

[Химическая формула 109]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 30, справочном примере 31, справочном примере 37 и справочном примере 38, названное соединение получали из соединения справочного примера 80.

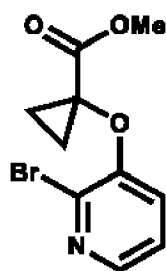
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,08-8,07 (1H, м), 7,35-7,33 (5H, м), 7,09-7,07 (1H, м), 7,02-7,00 (1H, м), 5,97 (1H, с), 5,14-5,10 (2H, м), 3,76-3,69 (1H, м), 3,51-3,49 (1H, м), 3,33-3,27 (1H, м), 1,24-1,19 (1H, м), 1,12-1,02 (2H, м), 0,76-0,70 (1H, м).

[0334]

Справочный пример 80

метил 1-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]циклопропан-1-карбоксилат

[Химическая формула 110]



К тетрагидрофурановому раствору (75 мл) соединения (2,65 г, 7,51 ммоль) справочного примера 81 добавляли третбутоксид калия (0,842 г, 7,51 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 минут, добавляли дополнительное количество третбутоксид калия (0,168 г, 1,50 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 минут, добавляли воду, смесь подвергали экстракции этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (1,69 г).

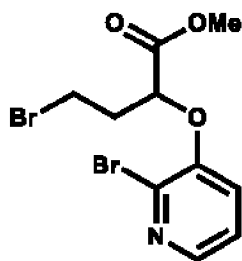
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05-8,04 (1H, м), 7,24-7,18 (2H, м), 3,76 (3H, с), 1,71-1,69 (2H, м), 1,42-1,40 (2H, м).

[0335]

Справочный пример 81

рац-метил 4-бром-2-[(2-бромпиридин-3-ил)окси]бутаноат

[Химическая формула 111]



К N, N-диметилформамидному раствору (48,1 мл) 2-бром-3-гидроксипиридина (1,67 г, 9,62 ммоль) добавляли карбонат калия (2,66 г, 19,24 ммоль) и метил 2,4-дибромбутират (3,0 г, 11,54 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли воду, и смесь подвергали экстракции этилацетатом. Органический слой промывали три раза водой, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (2,75 г).

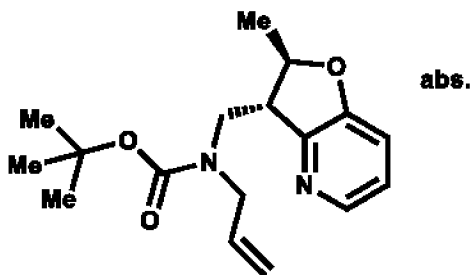
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,04-8,03 (1H, м), 7,20-7,15 (1H, м), 7,08-7,06 (1H, м), 4,91-4,88 (1H, м), 3,77 (3H, с), 3,75-3,61 (2H, м), 2,63-2,58 (1H, м), 2,51-2,46 (1H, м).

[0336]

Справочный пример 82

третбутил {[2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]метил}проп-2-ен-1-илкарбамат

[Химическая формула 112]



К тетрагидрофурановому раствору (48,1 мл) соединения (50 мг, 0,189 ммоль) справочного примера 83 добавляли 55% гидрид натрия (24,76 мг, 0,567 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 минут, добавляли аллилбромид (0,048 мл, 0,567 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 минут, добавляли воду, смесь подвергали экстракции этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (34,8 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,00-7,94 (1H, м), 6,99-6,89 (2H, м), 5,78-5,60 (1H, м), 5,13-4,98 (2H, м), 4,90-4,70 (1H, м), 3,86-3,51 (4H, м), 3,29-3,15 (1H, м), 1,43-1,37

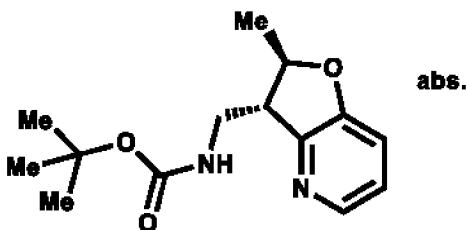
(12H, м).

[0337]

Справочный пример 83

третбутил {[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 113]



Используя такой же метод, как в примере 5, названное соединение получали из соединения примера 27.

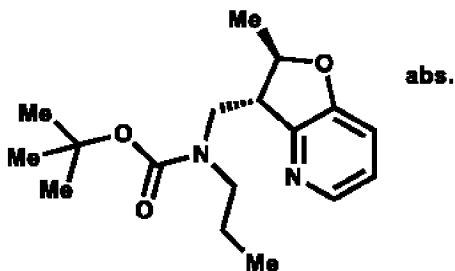
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,02 (1H, дд,  $J=4,6, 1,5$  Гц), 7,03 (1H, дд,  $J=8,2, 4,6$  Гц), 6,98 (1H, дд,  $J=7,9, 1,2$  Гц), 5,40 (1H, уш.с), 4,68-4,60 (1H, м), 3,73-3,62 (1H, м), 3,44-3,33 (1H, м), 3,19-3,13 (1H, м), 1,52 (3H, д)  $J=6,7$  Гц), 1,43 (9H, с).

[0338]

Справочный пример 84

третбутил {[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]метил}пропилкарбамат

[Химическая формула 114]



К метанольному раствору (1,0 мл) соединения (34,8 мг, 0,114 ммоль) справочного примера 82 добавляли 10% палладий/уголь (25 мг). После перемешивания в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 2 часов, смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (32,0 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,97 (1H, д)  $J=3,7$  Гц), 6,98-6,91 (2H, м), 4,83 (1H, уш.с), 3,73-3,58 (2H, м), 3,23-3,12 (3H, м), 1,53-1,41 (2H, м), 1,40 (3H, д)  $J=6,1$  Гц), 1,39 (9H, с), 0,78 (3H, т,  $J=7,3$  Гц).

[0339]

Справочные примеры 85-87

Используя метод, описанный в справочном примере 82, получали соединения справочных примеров 85-87 из соответствующих соединений, соответственно.

## Пример 18.

Номер справочного примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
85		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,05 (1H, д, $J=4,3$ Гц), 7,05-6,99 (2H, м), 4,86 (1H, с), 3,85-3,65 (2H, м), 3,56-3,43 (5H, м), 3,34 (3H, с), 1,48 (3H, д, $J=4,3$ Гц), 1,48 (9H, с).
86		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,98-7,97 (1H, м), 6,97-6,94 (2H, м), 4,84 (1H, уш.с), 3,71-3,59 (2H, м), 3,24-3,21 (3H, м), 1,41 (3H, д, $J=6,7$ Гц), 1,40 (9H, с), 1,02 (3H, уш.с).
87		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,87 (1H, дд, $J=2,4, 1,2$ Гц), 7,39-7,26 (6H, м), 6,77-6,69 (1H, м), 5,14-5,07 (2H, м), 4,96-4,70 (1H, м), 3,87-3,57 (2H, м), 3,29-3,19 (1H, м), 1,45-1,29 (3H, м).

[0340]

Справочный пример 88-1, справочный пример 88-2, справочный пример 88-3, справочный пример 88-4

Справочный пример 88-1

рац-бензил {[ $(2R,3R,4R)$ ]-2,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано-[3,2-b]пиридин-4-ил]метил}карбамат

Справочный пример 88-2

рац-бензил {[ $(2R,3S,4R)$ ]-2,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано-[3,2-b]пиридин-4-ил]метил}карбамат

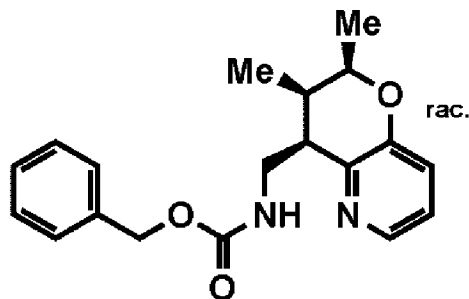
Справочный пример 88-3

рац-бензил {[ $(2S,3R,4R)$ ]-2,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано-[3,2-b]пиридин-4-ил]метил}карбамат

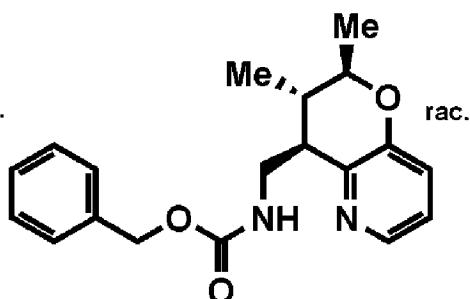
Справочный пример 88-4

рац-бензил {[ $(2S,3S,4R)$ ]-2,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано-[3,2-b]пиридин-4-ил]метил}карбамат

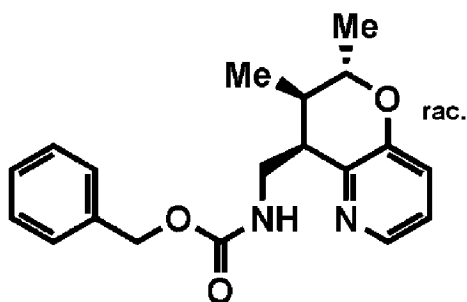
[Химическая формула 115]



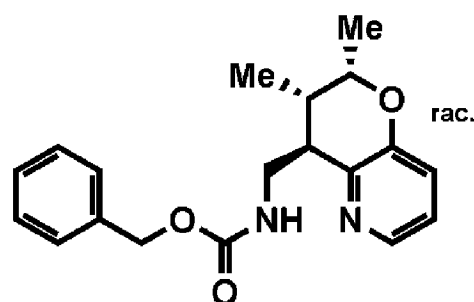
Справочный пример 88-1



Справочный пример 88-2



Справочный пример 88-3



Справочный пример 88-4

Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 8 - справочном примере 10, справочном примере 37, справочном примере 38 и справочном примере 75, получали названные соединения справочного примера 88-1, справочного примера 88-2, справочного примера 88-3 и справочного примера 88-4 из 2-метилбутан-1,3-диола, соответственно.

Справочный пример 88-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,05-8,05 (1H, м), 7,36-7,30 (5H, м), 7,05-6,98 (2H, м), 6,72 (1H, уш.с), 5,15-5,07 (2H, м), 4,31-4,30 (1H, м), 3,79-3,73 (1H, м), 3,37-3,34 (1H, м), 3,24-3,19 (1H, м), 2,11-2,09 (1H, м), 1,35 (3H, д)  $J=6,7$  Гц), 0,79 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

Справочный пример 88-2

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,09-8,08 (1H, м), 7,34-7,26 (5H, м), 7,06-7,03 (2H, м), 6,07 (1H, уш.с), 5,09-5,05 (2H, м), 4,03-3,99 (1H, м), 3,80-3,75 (1H, м), 3,43-3,37 (1H, м), 2,66-2,61 (1H, м), 1,65-1,60 (1H, м), 1,40 (3H, д)  $J=6,1$  Гц), 1,16 (3H, д)  $J=6,1$  Гц).

Справочный пример 88-3

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,02-8,01 (1H, м), 7,33-7,22 (5H, м), 7,02-7,00 (2H, м), 6,47 (1H, д)  $J=6,7$  Гц), 5,06-5,03 (2H, м), 4,08-4,04 (1H, м), 3,75-3,68 (1H, м), 3,22-3,16 (1H, м), 2,99-2,94 (1H, м), 2,02-1,98 (1H, м), 1,27 (3H, д)  $J=6,7$  Гц), 0,97 (3H, д)  $J=7,3$  Гц).

Справочный пример 88-4

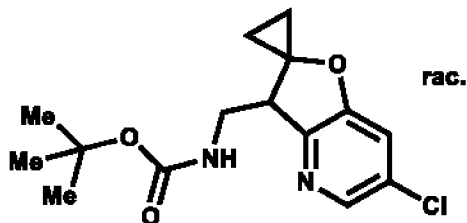
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,13-8,11 (1H, м), 7,37-7,27 (5H, м), 7,10-7,06 (2H, м), 5,88 (1H, с), 5,09 (2H, с), 4,30-4,28 (1H, м), 3,80-3,73 (1H, м), 3,43-3,37 (1H, м), 2,70-2,68 (1H, м), 2,00-1,97 (1H, м), 1,31 (3H, д)  $J=6,4$  Гц), 0,98 (3H, д)  $J=6,9$  Гц).

[0341]

Справочный пример 89

рац-третбутил [(6'-хлор-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фууро[3,2-в]пиридин]-3'-ил)метил]карбамат

[Химическая формула 116]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 6, справочном примере 7, справочном примере 30 и справочном примере 31, названное соединение получали из соединения справочного примера 90.

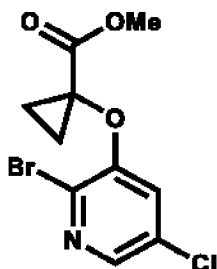
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,99 (1H, д)  $J=1,8$  Гц), 6,95 (1H, д)  $J=1,8$  Гц), 5,38 (1H, с), 3,58-3,52 (1H, м), 3,36-3,34 (1H, м), 3,16-3,12 (1H, м), 1,37 (9H, с), 1,22-1,11 (1H, м), 1,02-0,99 (2H, м), 0,69-0,63 (1H, м).

[0342]

Справочный пример 90

метил 1-[(2-бром-5-хлорпиридин-3-ил)окси]циклопропан-1-карбоксилат

[Химическая формула 117]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 80 и справочном примере 81, получали названное соединение из 2-бром-5-хлор-3-гидроксипиридина.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,00 (1H, д)  $J=1,8$  Гц), 7,16 (1H, д)  $J=1,8$  Гц), 3,74 (3H, с), 1,70-1,68 (2H, м), 1,40-1,39 (2H, м).

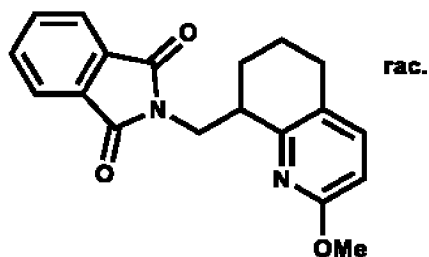
[0343]

Справочный пример 91

рац-2-[(2-метокси-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-8-ил)метил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

[Химическая формула 118]





К смеси соединения (110 мг, 0,337 ммоль) справочного примера 92, диметилсульфоксида (1,68 мл) и метанола (1,68 мл) добавляли метоксид натрия (364 мг, 6,73 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 100°C, к реакционной смеси добавляли воду, смесь подвергали экстракции этилацетатом, и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (9 мг).

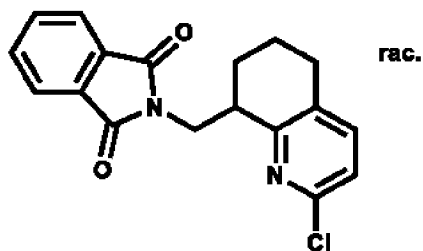
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,84-7,83 (2H, м), 7,70-7,69 (2H, м), 7,25-7,24 (1H, м), 6,49 (1H, д)  $J=8,5$  Гц), 4,41-4,37 (1H, м), 3,79-3,76 (1H, м), 3,66 (3H, с), 3,33 (1H, с), 2,68-2,66 (2H, м), 1,81-1,72 (4H, м).

[0344]

Справочный пример 92

рац-2-[(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)метил]-1H-изоиндол-1,3-дион

[Химическая формула 119]



К соединению (440 мг, 1,427 ммоль) справочного примера 93 добавляли хлористый фосфорил (2,0 мл, 21,46 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 4 часов, к реакционной смеси добавляли ледяную воду. Затем, добавляли 4 моль/л гидроксида натрия, смесь подвергали экстракции этилацетатом, и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (110 мг).

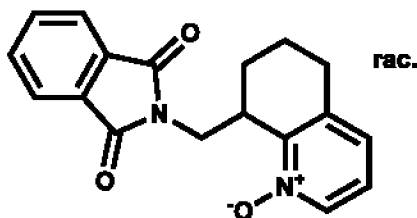
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,85-7,81 (2H, м), 7,72-7,68 (2H, м), 7,30 (1H, д)  $J=8,5$  Гц), 7,01 (1H, д)  $J=7,9$  Гц), 4,26-4,23 (1H, м), 3,82-3,78 (1H, м), 3,44-3,42 (1H, м), 2,75-2,70 (2H, м), 1,93-1,88 (2H, м), 1,75-1,66 (2H, м).

[0345]

Справочный пример 93

рац-2-[(1-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1 $\lambda^5$ -хинолин-8-ил)метил]-1H-изоиндол-1,3  
(2H)-дион

[Химическая формула 120]



К хлороформенному раствору (10,4 мл) соединения (608 мг, 2,080 ммоль) справочного примера 94 добавляли 70% 3-хлорпербензойную кислоту (564 мг, 2,29 ммоль) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 4 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, смесь подвергали экстракции хлороформом, и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением названного соединения (646 мг).

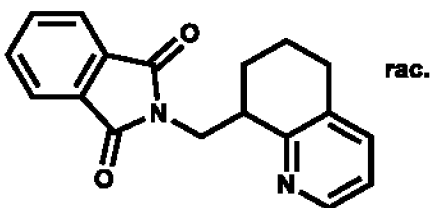
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,30-8,29 (1H, м), 7,86-7,83 (2H, м), 7,73-7,70 (2H, м), 7,18 (2H, д) J=4,3 Гц), 4,37-4,34 (1H, м), 4,15-4,14 (1H, м), 4,00-3,97 (1H, м), 2,93-2,88 (1H, м), 2,83-2,74 (1H, м), 2,03-1,93 (2H, м), 1,83-1,74 (2H, м).

[0346]

Справочный пример 94

рац-2-[(5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)метил]-1H-изоиндол-1,3 (2H)-дион

[Химическая формула 121]



К хлороформенному раствору (25 мл) 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-илметанамина (400 мг, 2,47 ммоль) добавляли фталевый ангидрид (548 мг, 3,70 ммоль). После перемешивания при 70°C в течение 5 часов, реакционную смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (608 мг).

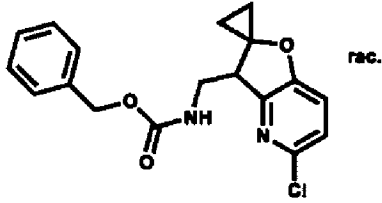
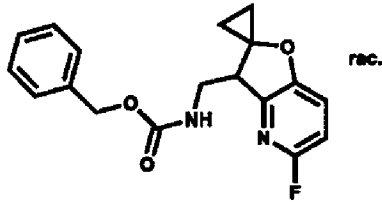
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,31 (1H, д) J=4,3 Гц), 7,84-7,83 (2H, м), 7,71-7,68 (2H, м), 7,38 (1H, д) J=7,3 Гц), 7,05-7,03 (1H, м), 4,34-4,30 (1H, м), 3,87-3,84 (1H, м), 3,47-3,44 (1H, м), 2,85-2,70 (2H, м), 2,00-1,82 (2H, м), 1,77-1,68 (2H, м).

[0347]

Справочные примеры 95-96

Используя методы, описанные в справочном примере 79 - справочном примере 81, получали соединения справочных примеров 95-96 из соответствующих соединений, соответственно.

Таблица 19.

Номер справочного примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
95		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,39-7,27 (5H, м), 7,08 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,96 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 5,47 (1H, с), 5,09 (2H, с), 3,68-3,65 (1H, м), 3,45-3,43 (1H, м), 3,35-3,29 (1H, м), 1,20-1,18 (1H, м), 1,08-1,05 (2H, м), 0,72-0,68 (1H, м).
96		$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,37-7,27 (5H, м), 7,09-7,06 (1H, м), 6,70-6,68 (1H, м), 5,49 (1H, с), 5,08 (2H, с), 3,69-3,63 (1H, м), 3,44-3,42 (1H, м), 3,32-3,26 (1H, м), 1,19-1,16 (1H, м), 1,07-1,04 (2H, м), 0,72-0,66 (1H, м).

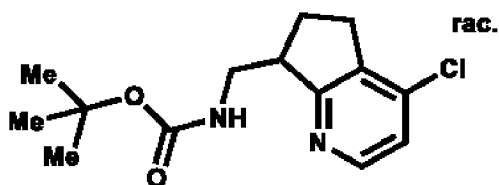
[0348]

Справочный пример 97

рац-третбутил  
ил)метил]карбамат

[(4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-

[Химическая формула 122]



К толуольному раствору (1,374 мл) соединения (49,1 мг, 0,275 ммоль) справочного примера 98 добавляли толуольный раствор 1 моль/л гидрид диизобутилалюминия (0,825 мл, 0,825 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли 30% водный раствор тартрат калия-натрия, насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и этилацетат. К этому смешанному раствору добавляли дитретбутилдикарбонат (90 мг,

0,412 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли воду, и смесь подвергали экстракции этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (30,9 мг) в виде бледно-желтого масла.

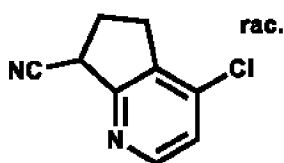
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,24 (1H, д)  $J=5,5$  Гц), 7,08 (1H, д)  $J=5,5$  Гц), 5,64 (1H, с), 3,68-3,65 (1H, м), 3,34-3,29 (2H, м), 3,01-2,97 (1H, м), 2,92-2,84 (1H, м), 2,33-2,30 (1H, м), 1,84-1,79 (1H, м), 1,43 (9H, с).

[0349]

Справочный пример 98

рац-4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-карбонитрил

[Химическая формула 123]



К толуольному раствору (1,965 мл) 4-хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента[B]пиридин-7-ола (100 мг, 0,590 ммоль) и ацетонцианогидрина (0,081 мл, 0,884 ммоль) добавляли цианометилтрибутилфосфоран (0,464 мл, 1,769 ммоль). После перемешивания при 60°C в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли воду, смесь подвергали экстракции этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (49,1 мг).

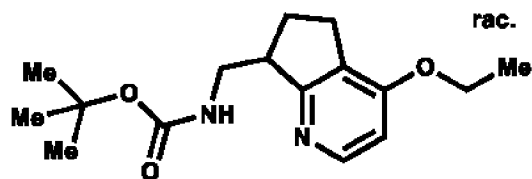
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,33 (1H, д)  $J=5,5$  Гц), 7,17 (1H, д)  $J=5,5$  Гц), 4,20-4,18 (1H, м), 3,20-3,09 (1H, м), 3,00-2,94 (1H, м), 2,65-2,55 (1H, м), 2,42 (1H, ддт,  $J=17,0, 9,4, 3,1$  Гц).

[0350]

Справочный пример 99

рац-третбутил [(4-этокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)метил]карбамат

[Химическая формула 124]



К толуольному раствору (1,89 мл) соединения (50 мг, 0,189 ммоль) справочного

примера 100, этанола (0,055 мл, 0,946 ммоль) и трифенилфосфина (74,4 мг, 0284 ммоль) добавляли бис(2-метоксиэтил) азодикарбоксилат при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, к реакционной смеси добавляли метанол, и смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (35 мг).

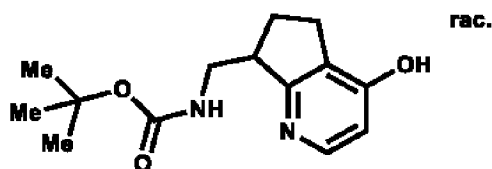
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,23 (1H, д) J=5,5 Гц), 6,56 (1H, д) J=5,5 Гц), 5,79 (1H, с), 4,10-4,06 (2H, м), 3,67-3,65 (1H, м), 3,27-3,22 (2H, м), 2,89-2,85 (1H, м), 2,78-2,69 (1H, м), 2,28-2,25 (1H, м), 1,80-1,73 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,41 (3H, т, J=6,6 Гц).

[0351]

Справочный пример 100

рац-третбутил [(4-гидрокси-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]-пиридин-7-ил)метил]карбамат

[Химическая формула 125]



К N-метил-2-пирролидоновой суспензии (1,46 мл) соединения (248 мг, 0,877 ммоль) справочного примера 97 и карбоната калия (606 мг, 4,39 ммоль) добавляли ацетоксигидроксамовую кислоту (198 мг, 2,63 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 6 часов, реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (128 мг).

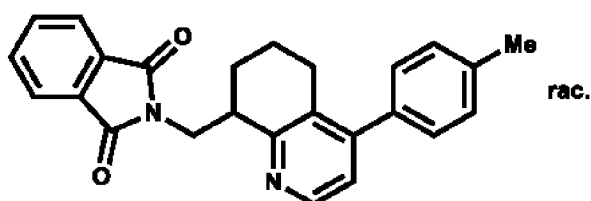
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,39 (1H, с), 6,32 (1H, с), 5,22 (1H, с), 4,26 (1H, с), 3,36-3,26 (3H, м), 2,87-2,83 (1H, м), 2,70-2,62 (1H, м), 2,31-2,27 (1H, м), 1,75-1,67 (1H, м), 1,42 (9H, с).

[0352]

Справочный пример 101

рац-2-{[4-(4-метилфенил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил]-метил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

[Химическая формула 126]



К толуольной суспензии (2,3 мл) соединения (100 мг, 0,306 ммоль) справочного примера 102, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (53,1 мг, 0,092 ммоль), 4-метилфенилбороновой кислоты (125 мг, 0,918 ммоль) и карбонат цезия (199 мг, 0,612 ммоль) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (56 мг, 0,061 ммоль). После перемешивания при 130°C, к реакционной смеси добавляли воду, смесь подвергали экстракции этилацетатом, и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (26,5 мг).

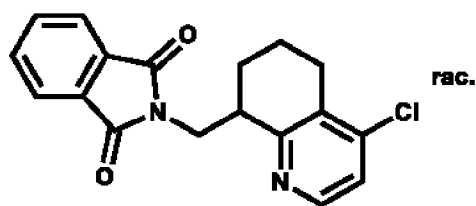
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,40 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 7,86-7,84 (2H, м), 7,72-7,69 (2H, м), 7,23 (2H, д)  $J=4,9$  Гц), 7,17 (2H, д)  $J=7,9$  Гц), 7,05-7,04 (1H, м), 4,40-4,37 (1H, м), 4,00-3,97 (1H, м), 3,63 (1H, с), 2,66-2,61 (2H, м), 2,39 (3H, с), 1,90-1,60 (4H, м).

[0353]

Справочный пример 102

рац-2-[(4-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)метил]-1H-изоиндол-1,3-дион

[Химическая формула 127]



К соединению (500 мг, 1,62 ммоль) справочного примера 93 добавляли хлористый фосфорил (1,5 мл, 16,22 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 4 часов, к реакционной смеси добавляли ледяную воду. Затем, добавляли 4 моль/л гидроксид натрия, смесь подвергали экстракции этилацетатом, и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (256 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,21 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 7,87-7,84 (2H, м), 7,73-7,70 (2H, м), 7,15 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 4,35-4,30 (1H, м), 3,86-3,84 (1H, м), 3,49-3,46 (1H, м), 2,87-2,75 (2H, м), 2,03-2,00 (1H, м), 1,85-1,79 (3H, м).

[0354]

Справочный пример 103-1, справочный пример 103-2

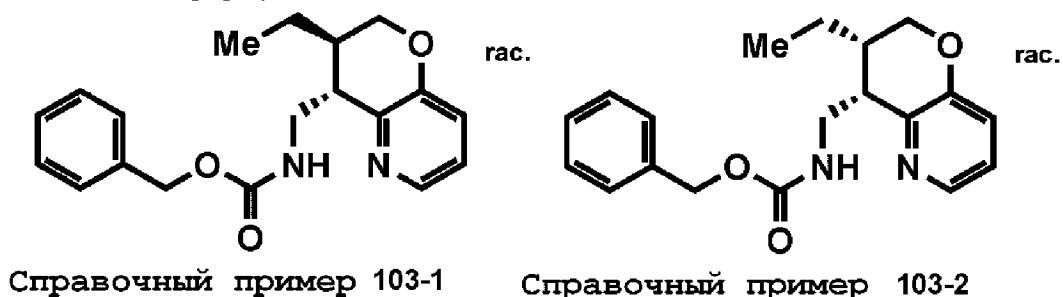
Справочный пример 103-1

рац-бензил {[ (3R,4S)-3-этил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

Справочный пример 103-2

рац-бензил                    {[(3S,4S)-3-этил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-b]-пиридин-4-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 128]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 2 - справочном примере 4, справочном примере 37 и справочном примере 38, получали названные соединения справочного примера 103-1 и справочного примера 103-2 из 2-этилпропан-1,3-диол, соответственно.

Справочный пример 103-1

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,02 (1H, дд,  $J=3,7,1,8$  Гц), 7,34-7,22 (5H, м), 7,04-6,97 (2H, м), 6,43-6,35 (1H, м), 5,04 (2H, с), 4,07-3,98 (2H, м), 3,74-3,66 (1H, м), 3,24-3,15 (1H, м), 3,11-3,04 (1H, м), 2,08-1,98 (1H, м), 1,46-1,34 (1H, м), 1,32-1,21 (1H, м), 0,96 (3H, т,  $J=7,3$  Гц).

Справочный пример 103-2

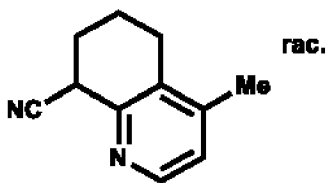
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,11 (1H, дд,  $J=4,3, 1,2$  Гц), 7,37-7,27 (5H, м), 7,11-7,02 (2H, м), 5,92 (1H, уш.с), 5,09 (2H, с), 4,20 (1H, дд,  $J=11,0,3,0$  Гц), 3,93 (1H, дд,  $J=11,0, 6,1$  Гц), 3,86-3,77 (1H, м), 3,42-3,33 (1H, м), 2,77-2,70 (1H, м), 1,84-1,75 (1H, м), 1,66-1,56 (1H, м), 1,44-1,32 (1H, м), 0,98 (3H, т,  $J=7,3$  Гц).

[0355]

Справочный пример 104

рац-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-карбонитрил

[Химическая формула 129]



Используя такой же метод, как описанный в справочном примере 62, названное соединение получали из соединения справочного примера 105.

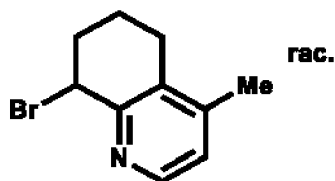
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,35 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 7,04 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 4,11 (1H, т,  $J=6,1$  Гц), 2,78-2,61 (2H, м), 2,28-2,15 (2H, м), 2,24 (3H, с), 2,14-2,04 (1H, м), 1,97-1,88 (1H, м).

[0356]

Справочный пример 105

рац-8-бром-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин

[Химическая формула 130]



К хлороформенному раствору (5,3 мл) соединения (87,0 мг, 0,530 ммоль) справочного примера 106 добавляли трибромид фосфора (0,0747 мл, 0,795 ммоль). После перемешивания при 70°C в течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (30 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением названного соединения (118 мг).

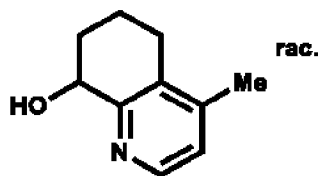
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,34 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 6,99 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 5,55-5,53 (1H, м), 2,87 (1H, дд,  $J=17,7, 5,5$  Гц), 2,70-2,61 (1H, м), 2,49-2,44 (1H, м), 2,36-2,13 (2H, м), 2,23 (3H, с), 2,04-1,96 (1H, м).

[0357]

Справочный пример 106

рац-4-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол

[Химическая формула 131]



К метанольному раствору (5,3 мл) соединения (85,5 мг, 0,530 ммоль) справочного примера 107 добавляли боргидрид натрия (30,1 мг, 0,796 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 часов, к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением названного соединения (93,7 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,28 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 6,99 (1H, д)  $J=4,9$  Гц), 4,68 (1H, дд,  $J=8,9, 5,2$  Гц), 4,17 (1H, уш.с), 2,74-2,62 (2H, м), 2,33-2,26 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,10-2,02 (1H, м), 1,87-1,70 (2H, м).

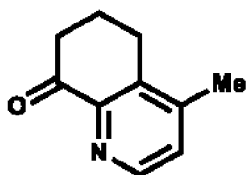
[0358]

Справочный пример 107

4-метил-6,7-дигидрохинолин-8 (5H)-он

[Химическая формула 132]





Смесь 4-хлор—6,7-дигидрохинолин-8 (5H)-она (302 мг, 1,67 ммоль), триметилбороксина (0,756 мл, 5,45 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) хлорида (130 мг, 0,159 ммоль), карбоната калия (388 мг, 2,81 ммоль) и дихлорэтана (2,0 мл) перемешивали при воздействии микроволнового излучения при 120°C в течение 2 часов. Затем, реакцию смесь разделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением названного соединения (85,5 мг).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,57 (1H, д) J=4,3 Гц), 7,24 (1H, д) J=4,9 Гц), 2,94 (2H, т, J=6,1 Гц), 2,79 (2H, т, J=6,7 Гц), 2,36 (3H, с), 2,24-2,18 (2H, м).

[0359]

Справочный пример 108-1, справочный пример 108-2

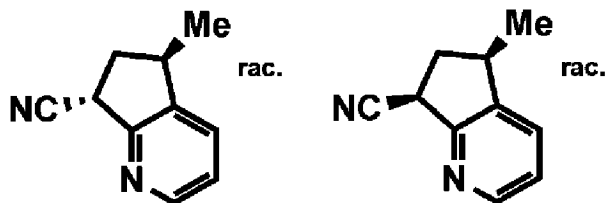
Справочный пример 108-1

рац-(5R,7R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-карбонитрил

Справочный пример 108-2

рац-(5R,7S)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-карбонитрил

[Химическая формула 133]



**Справочный пример 108-1    Справочный пример 108-2**

Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 104 и справочном примере 105, получали названные соединения в форме диастереомерной смеси (1:1) справочного примера 108-1 и справочного примера 108-2 из соединения справочного примера 109.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,51-8,48 (1H, м), 7,58-7,54 (1H, м), 7,25-7,22 (1H, м), 4,23-4,12 (1H, м), 3,54-3,21 (1H, м), 2,87-2,65 (1H, м), 2,17-1,96 (1H, м), 1,41-1,31 (3H, м).

[0360]

Справочный пример 109-1, Справочный пример 109-2

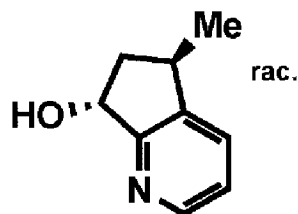
Справочный пример 109-1

рац-(5R,7R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол

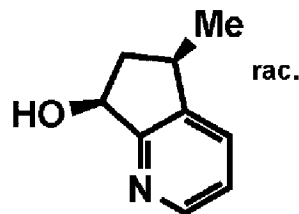
Справочный пример 109-2

рац-(5R,7S)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол

[Химическая формула 134]



Справочный пример 109-1



Справочный пример 109-2

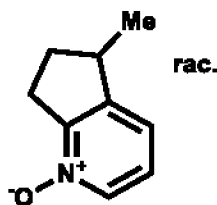
К хлороформенному раствору (2,0 мл) соединения (232 мг, 1,55 ммоль) справочного примера 110 добавляли трифторуксусный ангидрид (3,0 мл, 21,4 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 часов, к реакционной смеси добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия (30 мл), смесь подвергали экстракции хлороформом (30 мл × два раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением названного соединения (125 мг) в форме диастереомерной смеси (1:1) справочного примера 109-1 и справочного примера 109-2.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,50-8,38 (1H, м), 7,61-7,47 (1H, м), 7,22-7,14 (1H, м), 5,32-5,11 (1H, м), 3,58-3,38 (0,5H, м), 3,14-3,01 (1H, м), 2,89-2,72 (1H, м), 2,42-2,27 (0,5H, м), 2,11-1,97 (0,5H, м), 1,70-1,53 (0,5H, м), 1,44-1,18 (3H, м).

[0361]

Справочный пример 110рац-5-метил-1-оксо-6,7-дигидро-5H-1 $\lambda^5$ -циклопента[b]пиридин

[Химическая формула 135]



Используя такой же метод, как описанный в справочном примере 93, получали названное соединение из 5-метил—6,7-дигидро—5H-циклопента[b]пиридина.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,06 (1H, д)  $J=6,1$  Гц), 7,12-7,07 (2H, м), 3,36-3,18 (2H, м), 3,10-3,01 (1H, м), 2,47-2,37 (1H, м), 1,77-1,68 (1H, м), 1,31 (3H, д)  $J=6,7$  Гц).

[0362]

Справочный пример 111-1, справочный пример 111-2

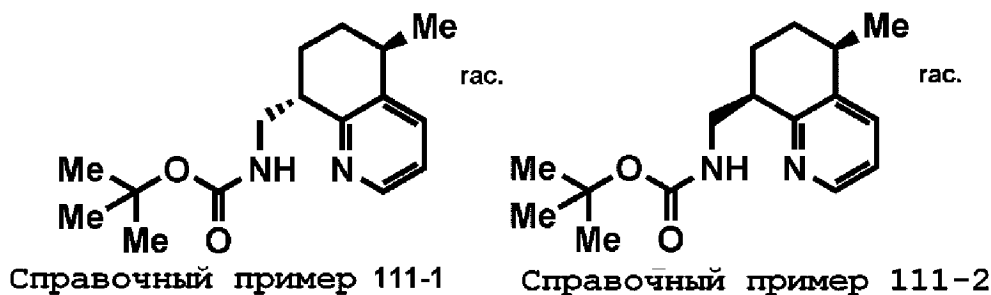
Справочный пример 111-1

рац-третбутил  $\{[(5R,8S)$ -5-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил]метил}карбамат

Справочный пример 111-2

рац-третбутил  $\{[(5R,8R)$ -5-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 136]



Используя такой же метод, как описанный в справочном примере 61, получали названные соединения в форме диастереомерной смеси справочного примера 111-1 и справочного примера 111-2 из соединения справочного примера 112.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,39-8,36 (1H, м), 7,53-7,46 (1H, м), 7,09 (1H, дд,  $J=7,6,4,6$  Гц), 5,87 (1H, уш.с), 3,71-3,57 (1H, м), 3,38-3,27 (1H, м), 2,98-2,85 (2H, м), 2,10-1,87 (2H, м), 1,67-1,59 (2H, м), 1,45 (9H, с), 1,28-1,26 (3H, м).

[0363]

Справочный пример 112-1, справочный пример 112-2

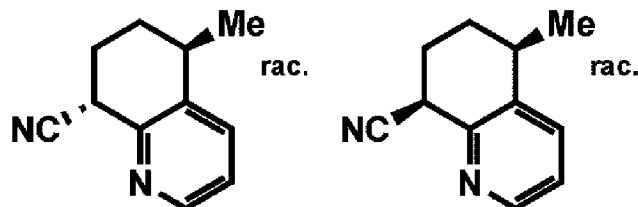
Справочный пример 112-1

рац-(5R,8R)-5-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-карбонитрил

Справочный пример 112-2

рац-(5R,8S)-5-метил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-карбонитрил

[Химическая формула 137]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 104, справочном примере 105, справочном примере 109 и справочном примере 110, получали названные соединения в форме диастереомерной смеси справочного примера 112-1 и справочного примера 112-2 из 5-метил—5,6,7,8-тетрагидрохинолина.

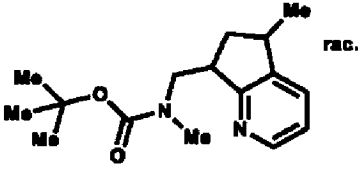
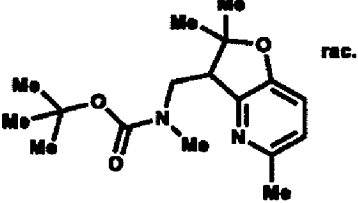
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,48-8,47 (1H, м), 7,60-7,57 (1H, м), 7,22 (1H, дд,  $J=7,9, 4,9$  Гц), 4,13-4,07 (1H, м), 3,06-2,89 (1H, м), 2,40-2,28 (1H, м), 2,23-1,55 (3H, м), 1,35-1,29 (3H, м).

[0364]

Справочные примеры 113-114

Используя методы, описанные в справочном примере 5 и справочном примере 55, получали соединения справочных примеров 113 и 114 из соответствующих соединений примеров, соответственно.

Таблица 20.

Номер справочного примера	Химическая структура	Данные инструментального анализа
113		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 8,38 (1H, д, $J=4,9$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=7,3$ Гц), 7,08 (1H, дд, $J=7,3, 4,9$ Гц), 3,88-3,84 (1H, м), 3,62 (1H, м), 3,42-3,34 (1H, м), 3,18-3,08 (1H, м), 2,90 (3H, с), 2,55-2,48 (1H, м), 1,51-1,44 (1H, м), 1,47 (9H, с), 1,34 (3H, д, $J=7,3$ Гц).
114		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 6,89 (2H, д, $J=7,9$ Гц), 4,07-3,98 (1H, м), 3,01-2,97 (1H, м), 2,84 (3H, с), 2,47-2,43 (1H, м), 1,46 (3H, с), 1,40 (6H, с), 1,20 (9H, с).

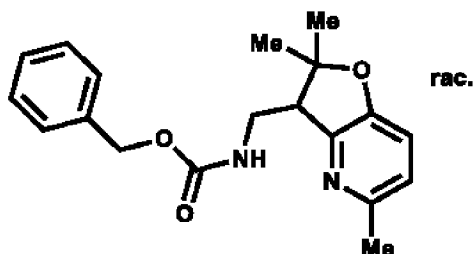
[0365]

Справочный пример 115

рац-бензил  
ил)метил]карбамат

[(2,2,5-триметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-3-

[Химическая формула 138]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 30 - справочном примере 32, справочном примере 37 и справочном примере 38, получали названное соединение из 2-бром-6-метилпиридин-3-ола и этил 2-бром-2-метилпропаноата.

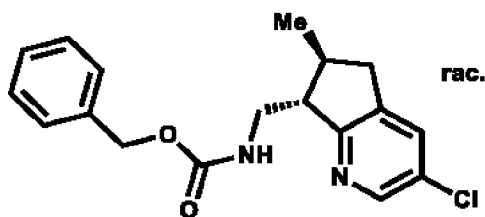
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,41-7,28 (5H, м), 6,90 (2H, с), 6,39-6,37 (1H, м), 5,14 (2H, с), 3,85-3,81 (1H, м), 3,27-3,24 (1H, м), 3,18-3,16 (1H, м), 2,45 (3H, с), 1,52 (3H, с), 1,37 (3H, с).

[0366]

Справочный пример 116

рац-бензил {[(6S,7S)-3-хлор-6-метил-6,7-дигидро-5H-цикло-пента[b]пиридин-7-ил]метил}карбамат

[Химическая формула 139]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 30, справочном примере 37 и справочном примере 38, названное соединение получали из соединения справочного примера 117.

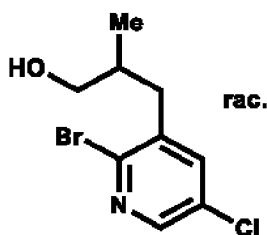
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,26 (1H, с), 7,44 (1H, с), 7,38-7,29 (5H, м), 6,07 (1H, уш.с), 5,11 (2H, с), 3,88-3,81 (1H, м), 3,34-3,28 (1H, м), 3,03-2,99 (1H, м), 2,83-2,80 (1H, м), 2,56-2,49 (1H, м), 2,30-2,18 (1H, м), 1,26 (3H, д)  $J=7,3$  Гц).

[0367]

Справочный пример 117

рац-3-(2-бром-5-хлорпиридин-3-ил)-2-метилпропан-1-ол

[Химическая формула 140]



К смеси 2-бром-5-хлорникотинальдегида (999 мг, 4,30 ммоль) и толуола (11 мл) добавляли этил 2-(трифенилфосфоранилиден)пропионат (1,64 г, 4,52 ммоль) при охлаждении льдом. После перемешивания при  $90^\circ\text{C}$  в течение 3 часов, реакционную смесь концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат).

[0368]

К смеси полученного очищенного продукта (1,29 г) и тетрагидрофурана (42,5 мл) добавляли по каплям тетрагидрофурановый раствор 4 моль/л боргидрида литий (1,28 мл, 5,10 ммоль) в течение 5 минут при охлаждении льдом. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 минут, смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 часов, и добавляли метанол (5 мл) и 1 моль/л хлористоводородной кислоты (10 мл) при охлаждении льдом. Смесь подвергали экстракции этилацетатом (20 мл  $\times$  три раза), и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Концентрированный остаток отделяли и очищали колоночной хроматографией на аминированном силикагеле (гексан/этилацетат) с получением названного соединения (469 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,21 (1H, д)  $J=2,4$  Гц), 7,51 (1H, д)  $J=3,0$  Гц), 4,25

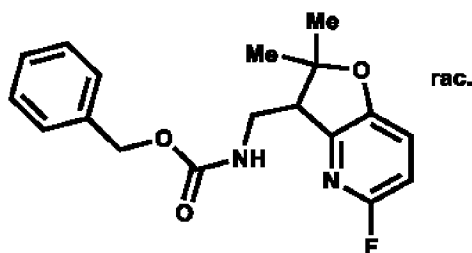
(1H, уш.с), 3,56-3,55 (2H, м), 2,94-2,90 (1H, м), 2,53-2,49 (1H, м), 2,14-2,09 (1H, м), 0,98 (3H, д) J=22,5 Гц).

[0369]

Справочный пример 118

рац-бензил [(5-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-*b*]-пиридин-3-ил)метил]карбамат

[Химическая формула 141]



Используя такие же методы, как описанные в справочном примере 30 - справочном примере 32, справочном примере 37 и справочном примере 38, получали названное соединение из 2-бром-6-фторпиридин-3-ола и этил 2-бром-2-метилпропаноата.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40-7,29 (5H, м), 7,08-7,06 (1H, м), 6,69-6,67 (1H, м), 5,87-5,85 (1H, уш.м), 5,17-5,09 (2H, м), 3,83-3,79 (1H, м), 3,31-3,25 (1H, м), 3,22-3,20 (1H, м), 1,54 (3H, с), 1,38 (3H, с).

[0370]

Пример испытания 1. Оценка агонистической активности в отношении рецептора TAAR1 человека

TAAR1 представляет собой сопряженный с G-белком рецептор, который связывается с G-белками (Gas), и активация рецептора TAAR1 при воздействии агонистов вызывает повышение уровня внутриклеточного cAMP (циклического аденозинмонофосфата). Поэтому агонистическую активность образца в отношении рецептора TAAR1 человека оценивали путем использования метода анализа cAMP.

[0371]

Приобретали линию клеток cAMP Hunter TMCHO-K1 TAAR1 Gs, которые экспрессируют рецептор TAAR1 человека. Клетки линии CHO, экспрессирующие TAAR1 человека, высевали в 96-луночной планшете, и после культивирования в течение 24 часов, добавляли образец, растворенный в DMSO, и инкубировали при 37°C в течение 30 минут. Образец для измерения cAMP готовили в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя набора cAMPHiRange. Количество cAMP, продуцируемого образцом, измеряли методом разрешенной во времени флуоресценции, используя планшетный анализатор EnVision (длина волны возбуждения 330 нм, длина волны флуоресценции 620 нм/665 нм).

Образец % = 100 × {(Csamp) - (Cblank)} / {(Ctyramine) - (Cblank)}

Csamp: число импульсов образца, Styramine: число импульсов 100 мкМ тирамина, Cblank : число импульсов холостой пробы

Таблица 21-1

Пример	Агонистическая активность в отношении TAAR1 при каждой концентрации (%)		
	100 нМ	1000 нМ	10000 нМ
1	2	18	54
2	7	37	75
3	0	1	9
4	17	55	67
5	24	68	90
6	16	57	75
7	17	56	75
8	24	63	75
9	15	53	70
10	18	66	91
11	20	58	79
12	21	58	75
13	4	31	63
14	10	47	74
15	24	67	90
16	6	37	76
17	0	4	25
18	29	73	87
19	2	13	51
20	33	88	107
21	0	23	61
22	11	56	84
23	35	74	91
24	25	71	101
25	2	21	63
26	0	25	73
27	40	81	95
28	7	38	71
29	51	93	104
30	2	18	63

31	1	3	12
32	1	4	22
33	4	22	52
34	10	48	83
35	57	82	87
36	0	20	67
37	13	49	72
38	52	86	93
39	1	12	48
40	25	57	68
41	12	38	65

Таблица 21-2

42	25	70	90
43	0	0	7
44	13	48	79
45	13	51	77
46	31	70	80
47	13	52	84
48	38	74	86

Таблица 21-3

Пример	Агонистическая активность в отношении TAAR1 при каждой концентрации (%)		
	100 нМ	1000 нМ	10000 нМ
49	25	63	75
50	12	45	63
51	10	46	77

Таблица 21-4

Пример	Агонистическая активность в отношении TAAR1 при каждой концентрации (%)		
	100 нМ	1000 нМ	10000 нМ
52	1	8	48
53	0	3	18
54	15	63	94
55	31	75	87
56	23	67	82



57	32	72	79
58	36	74	82
59	19	65	84
60	7	40	82
61	2	22	66
62	2	20	66
63	3	22	62
64	0	7	40
65	0	28	67
66	21	66	82
67	1	10	39
68	3	23	68
69	4	30	62
70	0	23	57
71	0	6	29
72	0	4	23
73	0	9	40
74	7	46	92
75	0	26	75
76	0	6	33
77	0	11	47
78	0	5	27
79	36	77	90
80	17	48	62
81	48	86	95
82	51	92	101
83	59	91	99
84	15	51	79
85	6	37	70

Таблица 21-5

86	1	8	40
87	4	25	63
88	11	38	65
89	0	23	48

90	54	85	94
91	0	14	49
92	0	0	0
93	0	12	45
94	1	4	28
95	59	90	96
96	3	28	66
97	70	101	96
98	1	9	37
99	9	39	62
100	0	17	50
101	62	79	84
102	1	18	59
103	60	84	89
104	0	5	31
105	64	77	79
106	38	70	78

[0372]

Пример испытания 2-1. Испытание на подавление гиперлокомоции, вызванной фенциклидином

Использовали самцов мышей линии C57BL/6J в возрасте 8 недель. Для приготовления раствора для введения образца, в качестве растворителя использовали 0,5%-ный раствор метилцеллюлозы, который при использовании был непрозрачным, а для приготовления раствора для введения фенциклидина, в качестве растворителя использовали физиологический раствор, и этот раствор использовали после достижения растворения.

[0373]

Испытание на подавление гиперлокомоции, вызванной фенциклидином, проводили, как указано далее, используя систему многоканального мониторинга Supermex фирмы Muromachi Kikai Co., Ltd., программу сбора данных ComPACT AMS и клетку из прозрачного пластика.

[0374]

Животное помещали в описанную выше клетку и начинали измерение локомоции. Через 30 минут, мышь осторожно извлекали из клетки, перорально вводили раствор соединения (растворитель или суспензию образца) и возвращали мышь в клетку. Через 30 минут после этого перорального введения, подкожно вводили раствор фенциклидина или физиологический раствор. После проведения этих двух

введений, мышь немедленно возвращали в клетку для измерения локомоторной активности по каждому каналу и продолжали измерение локомоторной активности. Величину физической активности измеряли в течение 120 минут от начала измерения с интервалом между измерениями 5 минут. В качестве результатов испытания использовали данные за 90 минут с 30 до 120 минуты после начала измерения физической активности, и величину физической активности для каждой мыши за 90 минут суммировали.

[0375]

Для множественных сравнений использовали параметрический критерий Даннета (уровень значимости: 5% с обеих сторон) между группой введения образца и группой введения растворителя. Если в группе введения образца наблюдалось значительное ингибирование локомоторной активности по сравнению с группой введения растворителя, то делали вывод, что образец обладает антипсихотическим действием.

Результаты упомянутого выше испытания по применению соединения примера 27 приведены на фигуре 1.

[0376]

Пример испытания 2-2. Испытание на подавление гиперлокомоции, вызванной фенциклидином

Использовали самцов мышей линии C57BL/6J в возрасте 8 недель. Для приготовления раствора для введения образца, в качестве растворителя использовали физиологический раствор, который при использовании был непрозрачным, и для приготовления раствора для введения фенциклидина, в качестве растворителя использовали физиологический раствор, и этот раствор использовали после достижения растворения.

[0377]

Испытание на подавление гиперлокомоции, вызванной фенциклидином, проводили, как указано далее, используя прибор измерения активности, оснащенный фотоблоком и электрическим счетчиком.

[0378]

Мышей, которым подкожно вводили раствор соединения (растворитель или суспензию образца), помещали в описанную выше экспериментальную установку и начинали измерение локомоции. Через 30 минут после начала измерений, мышей аккуратно извлекали из установки и подкожно вводили раствор фенциклидина или физиологический раствор. После введения раствора, мышей немедленно возвращали в установку, и продолжали измерение локомоторной активности в течение 60 минут. Интервал измерения физической активности составлял 5 минут. В качестве результатов испытания использовали данные за 60 минут с 30 по 90 минуту после начала измерения физической нагрузки, и величину физической активности для каждой мыши за 60 минут суммировали.

[0379]

Для множественных сравнений использовали параметрический критерий Даннета (уровень значимости: 5% с обеих сторон) между группой введения образца и группой введения растворителя. Если в группе введения образца наблюдалось значительное ингибирование локомоторной активности по сравнению с группой введения растворителя, то делали вывод, что образец обладает антипсихотическим действием

Результаты описанных выше испытаний по применению соединений примера 8 и примера 49 представлены на фигурах 2 и 3.

[0380]

Пример испытания 3. Оценка ингибирующей активности в отношении hERG-каналов

Ингибирующее действие раскрытых в изобретении соединений в отношении hERG-каналов измеряли методом локальной фиксации потенциала на целой клетке, используя систему autopatch clamp и клетки линии CHO, в которых принудительно экспрессировали hERG-каналы, вовлеченные в быстро активируемый калиевый ток замедленного выпрямления (IKr) у человека.

[0381]

(Приготовление клеточной суспензии)

Клетки hERG-CHO, приобретенные у фирмы ChanTest, культивировали при 37°C в CO<sub>2</sub>-инкубаторе, и, непосредственно перед измерением тока hERG, их отделяли от колбы с помощью трипсина с целью приготовления клеточной суспензии.

[0382]

(Приготовление раствора)

Используемые для измерений внеклеточную жидкость и внутриклеточную жидкость готовили следующим образом.

Внеклеточная жидкость: 2 ммоль/л CaCl<sub>2</sub>, 1 ммоль/л MgCl<sub>2</sub>, 10 ммоль/л HEPES, 4 ммоль/л KCl, 145 ммоль/л NaCl, 10 ммоль/л глюкозы

Внутриклеточная жидкость: 10 ммоль/л HEPES, 10 ммоль/л EGTA, 20 ммоль/л KCl, 130 ммоль/л KF

Раствор образца: приготавливали путем растворения образца в DMSO до достижения концентрации 2 ммоль/л или 20 ммоль/л. Затем раствор образца разбавляли в 200 раз внеклеточной жидкостью и последовательно разбавляли внеклеточной жидкостью для приготовления растворов образцов с различными концентрациями, необходимыми для расчета величины IC<sub>50</sub> ингибирования hERG, и затем проводили испытания.

[0383]

(Измерение величины тока и анализ данных)

Суспензию клеток, внеклеточный раствор, внутриклеточный раствор и измерительный электрод устанавливали в системе autopatch clamp и проводили

измерение тока hERG методом локальной фиксации потенциала на целой клетке. Протокол напряжения был следующим: исходный потенциал составлял -80 мВ, деполяризующий импульс применяли от -50 мВ до +20 мВ в течение 5 секунд, затем применяли реполяризующий импульс при -50 мВ в течение 5 секунд для возврата к исходному потенциалу. Интервал между каждым импульсом составлял 15 секунд. Для анализа данных использовали программное обеспечение для Qube (Sophion: было предоставлено фирмой Sophion Bioscience). Последовательно вводили четыре концентрации каждого образца, и в качестве данных для оценки использовали среднее значение максимального выходящего тока (хвостового тока), полученное при трех последних стимуляциях каждой из примененных концентраций. Кроме того, рассчитывали величину IC<sub>50</sub> по скорости ингибирования тока при каждой концентрации каждого образца относительно значения до применения, используя программное обеспечение, по уравнению Хилла.

[0384]

Результаты представлены в таблице ниже.

Таблица 22-1

Пример	Величина IC <sub>50</sub> ингибирования hERG (мкмоль/л)
2	>100
5	>100
6	>100
7	>100
8	>100
8	>100
11	>100
12	>100
14	>100
15	>100
16	68,6
18	>100
22	>100
23	>100
24	6,9
25	5,8
27	>100
29	>100
34	>100
35	>100

37	>100
38	>100
40	>100
41	>100
42	>100
44	>100
45	>100
46	>100
47	>100
48	>100

Таблица 22-2

Пример	Величина IC <sub>50</sub> ингибирования hERG (мкмоль/л)
49	>100
50	>100
51	>100

Таблица 22-3

Пример	Величина IC <sub>50</sub> ингибирования hERG (мкмоль/л)
58	>100
79	>100
83	>100
84	>100
88	>100
90	71,8
97	>100

[0385]

Пример испытания 4. Оценка активности связывания с рецепторами, ассоциированными с возникновением побочных эффектов

Аффинность связывания раскрытого в изобретении соединения с рецепторами, ассоциированными с побочными эффектами (например, с дофаминовыми D2-рецепторами и адренергическими  $\alpha$ 1A-рецепторами), может быть измерена следующим методом.

[0386]

Испытание для оценки связывания проводят как указано далее, используя мембранную фракцию клеток СНО, экспрессирующих целевой рецептор человеческого типа. После смешивания образца, растворенного в диметилсульфоксиде (DMSO), различных образцов мембран рецепторов, разбавленных буферным раствором, и [<sup>3</sup>H]-

меченых лигандов, обладающих высокой связывающей активностью с каждым целевым рецептором, и инкубации при комнатной температуре, их сразу же добавляли на стекловолоконный фильтр-пластину (Multiscreen FB, фирмы Millipore) и фильтровали при пониженном давлении. Оставшуюся на фильтре радиоактивность измеряли с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика (производство PerkinElmer). Степень ингибирования связывания рассчитывают по приведенной ниже формуле. Для расчета величины неспецифического связывания с образцом рецепторной мембраны, вместо образца используют контрольное соединение, обладающее высокой активностью связывания с рецептором-мишенью.

[0387]

Степень ингибирования связывания с рецептором-мишенью (%) =  $100 - 100 \times \frac{\{(\text{количество } [^3\text{H}]\text{-меченого лиганда, связанного в присутствии образца}) - (\text{количество } [^3\text{H}]\text{-меченого лиганда, связанного в присутствии 10 мкмоль/л контрольного соединения})\}}{\{(\text{количество } [^3\text{H}]\text{-меченого лиганда, связанного в присутствии 10 мкмоль/л контрольного соединения}) - (\text{количество } [^3\text{H}]\text{-меченого лиганда, связанного в присутствии образца})\}}$  [0388]

(Замечание)

Как было описано выше, несмотря на то, что настоящее изобретение было проиллюстрировано с использованием предпочтительных вариантов его осуществления, тем не менее, следует иметь в виду, что объем настоящего изобретения следует определять только на основании формулы изобретения. Настоящая заявка испрашивает приоритет заявки на патент Японии № 2021-66825 (зарегистрированной 10 апреля 2021 года) и заявки на патент Японии № 2021-150394 (зарегистрированной 15 сентября 2021 года), и их полное содержание включено в настоящее изобретение путем ссылок на них. Подразумевается, что полное содержание цитируемых в изобретении патентов, патентных заявок, научной литературы и других документов включено в настоящее изобретение путем ссылки на них в той же степени, как если бы их содержание было специально изложено в настоящем изобретении.

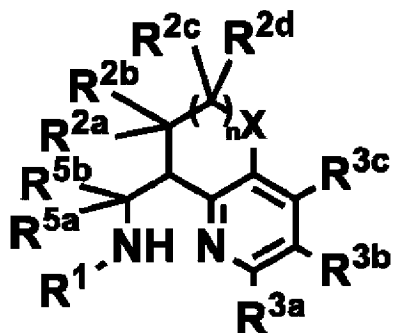
[0389]

Раскрытые в изобретении соединения обладают агонистической активностью в отношении рецептора, ассоциированного со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1), и, поэтому, они являются эффективными при лечении психиатрических расстройств. Раскрытые в изобретении соединения также являются эффективными при заболеваниях центральной нервной системы.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой I

[Химическая формула 1]



I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X представляет собой атом кислорода, атом серы, NR или CR'R'',

n представляет собой 0 или 1,

R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>3-6</sub> алкенил,

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R, R' и R'' каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или необязательно замещенный C<sub>6-10</sub> арил, или два из R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R, R' и R'', вместе с атомом углерода или атомом азота, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо или насыщенное гетероциклическое кольцо,

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> и R<sup>3c</sup> каждый независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, атом галогена, -OR<sup>4</sup> или необязательно замещенный C<sub>6-10</sub> арил,

R<sup>4</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил или необязательно замещенное 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо, и

R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> каждый независимо представляет собой атом водорода или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, или R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо,

где,

необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил и необязательно замещенный C<sub>3-6</sub> алкенил необязательно замещены с помощью атома галогена, гидроксильной или C<sub>1-6</sub> алкоксильной, и

необязательно замещенный C<sub>6-10</sub> арил и необязательно замещенное 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо необязательно замещены с помощью атома галогена, гидроксильной, C<sub>1-6</sub> алкила или C<sub>1-6</sub> алкоксильной,

при условии, что исключаются следующие варианты соединений (1) - (19):



(1) соединение, где  $n$  представляет собой 0,  $X$  представляет собой атом кислорода, и  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой атомы водорода;

(2) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода, и  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляют собой атомы водорода;

(3) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3a}$  представляет собой атом водорода или  $CH_3$ ;

(4) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3a}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(5) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой  $CH_3$ ;

(6) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3b}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(7) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{2c}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(8) соединение, где  $n$  представляет собой 0,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3a}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(9) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{2c}$  представляет собой  $CH_3$ ;

(10) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3b}$  представляет собой  $CH_3$  и атом брома;

(11) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутильное кольцо;

(12) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой атом кислорода,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^1$  представляет собой  $CH_3$ ;

(13) соединение, где  $n$  представляет собой 0,  $X$  представляет собой  $CH_2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^1$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{3-6}$  алкенил;

(14) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой  $\text{CH}_2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^1$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил или необязательно замещенный  $\text{C}_{3-6}$  алкенил;

(15) соединение, где  $n$  представляет собой 0,  $X$  представляет собой  $\text{CH}_2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода,  $R^{2b}$  представляет собой атом водорода и  $\text{CH}_3$ , и  $R^1$  представляет собой атом водорода и  $\text{CH}_3$ ;

(16) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой  $\text{CH}_2$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода,  $R^{2a}$  и/или  $R^{2b}$  представляет собой  $\text{CH}_3$ , и  $R^1$  представляет собой атом водорода и  $\text{CH}_3$ ;

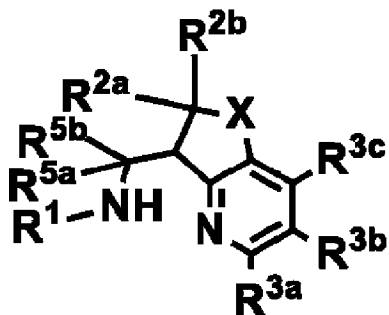
(17) соединение, где  $n$  представляет собой 1,  $X$  представляет собой  $\text{CH}_2$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода,  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, образуют циклопропан, и  $R^1$  представляет собой атом водорода и  $\text{CH}_3$ ;

(18) соединение, где  $n$  представляет собой 0 или 1,  $X$  представляет собой  $\text{CH}_2$ , и  $R^{5a}$  или  $R^{5b}$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил; и

(19) соединение, где  $n$  представляет собой 0,  $X$  представляет собой  $\text{CH}_2$ ,  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3c}$ ,  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой атомы водорода, и  $R^{3b}$  представляет собой атом брома.

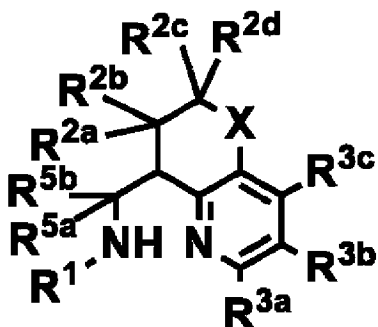
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представленное следующей формулой:

[Химическая формула 2]



3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, представленное следующей формулой:

[Химическая формула 3]



4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-3, где  $R^1$  представляет собой атом водорода.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-3, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью атома галогена.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 5, где  $R^1$  представляет собой метил.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой атомы водорода.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где  $R^{2a}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой атомы галогена.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где  $R^{2a}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил, и  $R^{2b}$  представляет собой атом водорода.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где  $R^{2a}$  или  $R^{2b}$  представляет собой группу, замещенную с помощью гидроксильной или  $C_{1-6}$  алкокси.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-13, где X представляет собой  $CR'R''$ , и  $R'$  и  $R''$  представляют собой атомы водорода.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-13, где X представляет собой  $CR'R''$ ,  $R'$  представляет собой атом водорода, и  $R''$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-13, где X представляет собой  $CR'R''$ , и  $R'$  и  $R''$  представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1 и 3-16, где n представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой атомы водорода.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1 и 3-16, где n представляет собой 1,  $R^{2c}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{2d}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1 и 3-16, где  $n$  представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1 и 3-16, где  $n$  представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой атомы галогена.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1 и 3-16, где  $n$  представляет собой 1, и  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное насыщенное карбоциклическое кольцо.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1 и 3-16, где  $n$  представляет собой 1,  $R^{2c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{6-10}$  арил, и  $R^{2d}$  представляет собой атом водорода.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1 и 3-16, где  $R^{2c}$  или  $R^{2d}$  представляет собой группу, замещенную с помощью гидроксильной или  $C_{1-6}$  алкоксильной группы.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-23, где  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  каждый независимо представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или атом галогена.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-24, где  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  каждый представляют собой атом водорода.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-24, где, по меньшей мере, один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или атом галогена.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-26, где  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый представляют собой атом водорода.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-26, где  $R^{5a}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{5b}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

29. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-26, где  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

30. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-29, где  $X$  представляет собой атом кислорода.

31. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-29, где  $X$  представляет собой атом серы.

32. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-29, где  $X$  представляет собой  $NR$ .

33. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-29, где  $X$  представляет собой  $CR'R''$ .

34. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-3, 5, 7-24, и 26-33, где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью атома галогена, и

по меньшей мере, один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или атом галогена.

35. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 34, где

$R^1$  представляет собой метил, и

по меньшей мере, один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляет собой метил, атом фтора или атом хлора.

36. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где

X представляет собой атом кислорода,

n представляет собой 0,

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный с помощью атома галогена,

$R^{2a}$  представляет собой атом водорода, и  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

по меньшей мере, один из  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  и  $R^{3c}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или атом галогена, и

$R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый представляют собой атом водорода.

37. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-36, где атом водорода соединения представляет собой дейтерий.

38. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, выбранное из следующей группы соединений:

1-[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамин;

1-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]-метанамин;

N-метил-1-[(2R,3S)-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамин;

1-[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]-N-метилметанамин;

1-[(2R,3S)-6-фтор-2-метил-2,3-дигидрофуро[3,2-b]пиридин-3-ил]-N-( $^2H_3$ )метилметанамин;

рел-1-[(3'S)-5'-метил-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамин;

рел-1-[(3'S)-5'-фтор-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]-пиридин]-3'-ил]метанамин;

рел-1-[(3S)-2,2,5-триметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил]метанамин;

рел-1-[(3'S)-3'Н-спиро[циклопропан-1,2'-фуоро[3,2-b]пиридин]-3'-ил]метанамин и

рац-1-(5-фтор-2,2-диметил-2,3-дигидрофуоро[3,2-b]пиридин-3-ил)метанамин.

39. Фармацевтическая композиция, включающая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-38.

40. Фармацевтическая композиция по п. 39, где фармацевтическую композицию применяют для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, ассоциированного с TAAR1.

41. Фармацевтическая композиция по п. 39 или 40, где фармацевтическую композицию применяют для лечения или предотвращения неврологического или психического расстройства.

42. Фармацевтическая композиция по п. 41, где неврологическое или психическое расстройство представляет собой депрессивное состояние, биполярное расстройство, боль, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, наркотическую зависимость, социальное тревожное расстройство, синдром нарушения внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, двигательное расстройство, эпилепсию, аутизм, когнитивную дисфункцию, психотическое расстройство при болезни Альцгеймера/болезни Паркинсона, раздражительность/агрессивность при болезни Паркинсона, или гиперфагию.

43. Способ лечения или предотвращения заболевания или расстройства, ассоциированного с TAAR1, у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп. 1-38.

44. Способ лечения или предотвращения неврологического или психического расстройства у субъекта, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп. 1-38.

45. Способ по п. 44, где неврологическое или психическое расстройство представляет собой депрессивное состояние, биполярное расстройство, боль, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, наркотическую зависимость, социальное тревожное расстройство, синдром нарушения внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, двигательное расстройство, эпилепсию, аутизм, когнитивную дисфункцию, психотическое расстройство при болезни Альцгеймера/болезни Паркинсона, раздражительность/агрессивность при болезни Паркинсона, или гиперфагию.

46. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-38 для применения в качестве лекарственного средства.

47. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 46, где лекарственное средство применяют для лечения или предотвращения заболевания или расстройства, ассоциированного с TAAR1.

48. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 46 или 47, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения или предотвращения неврологического или психического расстройства.

49. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 48, где неврологическое или психическое расстройство представляет собой депрессивное состояние, биполярное расстройство, боль, шизофрению, обсессивно-компульсивное расстройство, наркотическую зависимость, социальное тревожное расстройство, синдром нарушения внимания с гиперактивностью, тревожное расстройство, двигательное

расстройство, эпилепсию, аутизм, когнитивную дисфункцию, психотическое расстройство при болезни Альцгеймера/болезни Паркинсона, раздражительность/агрессивность при болезни Паркинсона, или гиперфагию.

50. Агонист TAAR1, который представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-38.

51. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп. 1-38 при модулировании рецептора TAAR1.

52. Терапевтическое средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-38 в качестве активного ингредиента.

53. Терапевтическое средство по п. 52, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой органическое психическое расстройство, включая его симптомы; психическое или поведенческое расстройство, обусловленное применением психоактивного вещества; шизофрению, шизофреническое расстройство, или бредовое расстройство; расстройство настроения [эмоциональное расстройство]; нервное расстройство, обусловленное стрессом, или расстройство, проявляющееся соматическими симптомами; расстройство сна неорганической этиологии; расстройство, которое не обусловлено сексуальной дисфункцией или органическим расстройством или заболеванием; общее расстройство развития; поведенческое или эмоциональное расстройство, которое обычно развивается в детском или подростковом возрасте; экстрапирамидное расстройство или двигательное расстройство; другие дегенеративные заболевания нервной системы или расстройство сна.

54. Терапевтическое средство по п. 52, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, позитивный симптом шизофрении, негативный симптом шизофрении, биполярное расстройство с психотическим симптомом, депрессивное расстройство с психотическим симптомом, психотический симптом, ассоциированный с деменцией, психотический симптом, ассоциированный с болезнью Альцгеймера, психотический симптом, ассоциированный с деменцией с тельцами Леви, психотический симптом, ассоциированный с паркинсонической деменцией, психотический симптом, ассоциированный с болезнью Паркинсона, или возбуждение, волнение или агрессивность, ассоциированные с болезнью Альцгеймера.

55. Терапевтическое средство по п. 54, где психическое заболевание или заболевание центральной нервной системы представляет собой шизофрению, психотический симптом, ассоциированный с деменцией, психотический симптом, ассоциированный с болезнью Альцгеймера, психотический симптом, ассоциированный с деменцией с тельцами Леви, или возбуждение, волнение или агрессивность, ассоциированные с болезнью Альцгеймера.

56. Способ лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, включающий введение терапевтически эффективного количества

соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп. 1-38 пациенту, нуждающемуся в этом.

57. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп. 1-38 для производства терапевтического средства для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

58. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-38 для применения при лечении психического заболевания или заболевания центральной нервной системы.

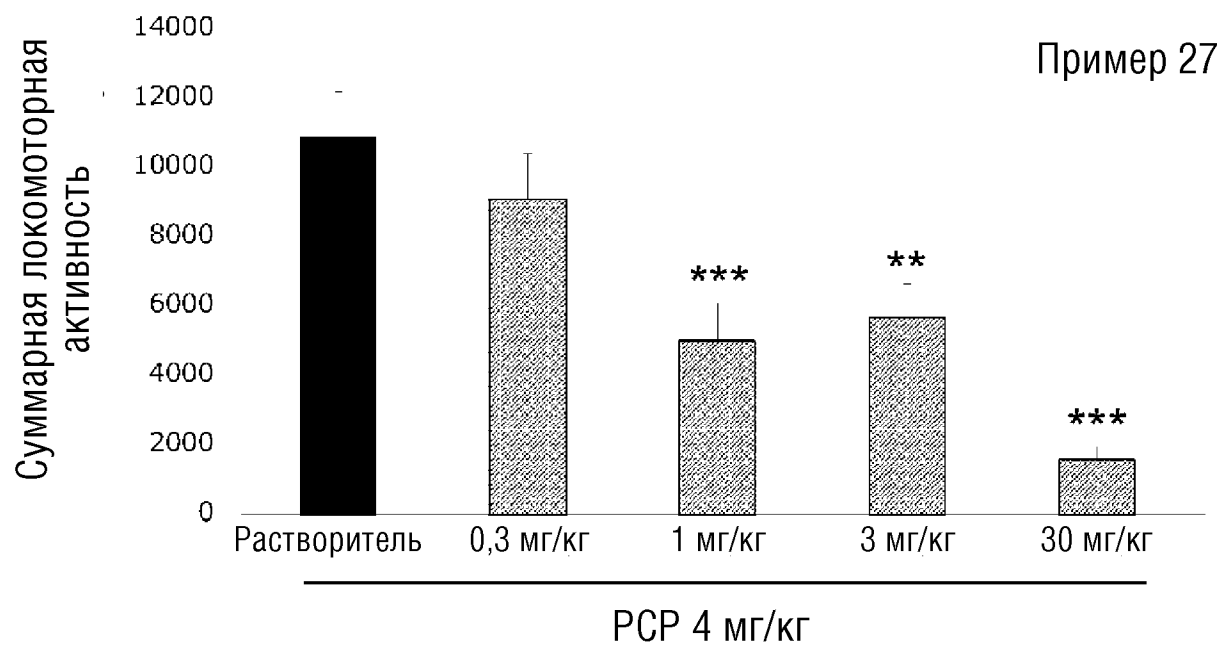
59. Терапевтическое средство для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы, состоящее из комбинации соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп. 1-38 и, по меньшей мере, одного лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства для лечения шизофрении, допамин-замещающего лекарственного средства, агониста дофаминового рецептора, лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона, противоэпилептического средства, болеутоляющего средства, гормонального препарата, лекарственного средства для лечения мигрени, антагониста  $\beta$  адренергического рецептора, лекарственного средства для лечения деменции, лекарственного средства для лечения расстройства настроения, противорвотного средства, снотворного средства и противосудорожного лекарственного средства.

60. Терапевтическое средство, включающее соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому одному из пп. 1-38 в качестве активного ингредиента, для лечения психического заболевания или заболевания центральной нервной системы путем применения, по меньшей мере, одного сопутствующего лекарственного средства, выбранного из группы, состоящей из антидепрессанта, анксиолитического средства, лекарственного средства для лечения шизофрении, допамин-замещающего лекарственного средства, агониста дофаминового рецептора, лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона, противоэпилептического средства, болеутоляющего средства, гормонального препарата, лекарственного средства для лечения мигрени, антагониста  $\beta$  адренергического рецептора, лекарственного средства для лечения деменции, лекарственного средства для лечения расстройства настроения, противорвотного средства, снотворного средства и противосудорожного лекарственного средства.

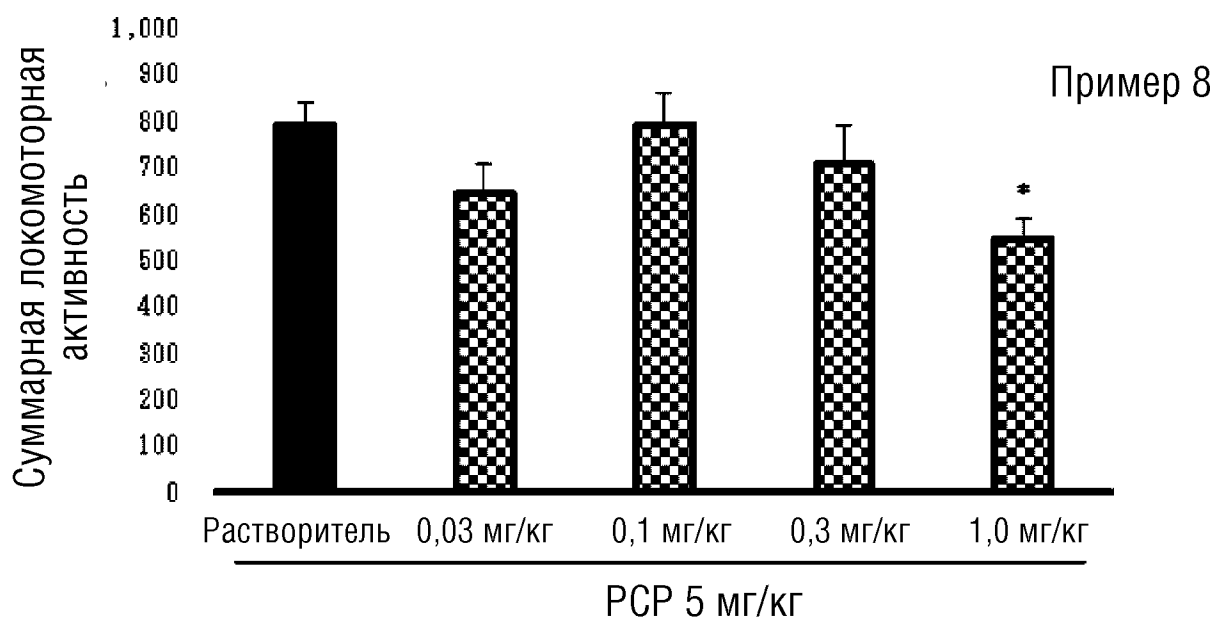


1/2

ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3

