

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393539 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.03.20(51) Int. Cl. A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
A61K 31/443 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.06.03

## (54) N-(ГИДРОКСИАЛКИЛ(ГЕТЕРО)АРИЛ)ТЕТРАГИДРОФУРАНКАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

(31) 63/196,946

(32) 2021.06.04

(33) US

(86) PCT/US2022/032116

(87) WO 2022/256622 2022.12.08

(71) Заявитель:

ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

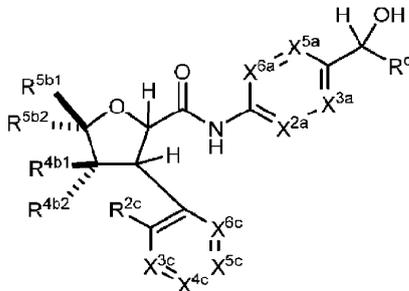
(72) Изобретатель:

Бек Элизабет Мэри, Пуллин Роберт,  
Этксебаррия Харди Горка, Стамос  
Дин, Шмидт Ивонн, Понтилло  
Джозеф, Томсон Стивен Эндрю, Шоу  
Дэвид Мэттью, Ахмад Надия М.,  
Карвалью Мейрелеш Лидиу  
Маркс, Скерратт Сара, Адида Руа  
Сара С., Ньюберт Тимоти Доналд,  
Харли Деннис Джеймс, Чжоу  
Цзинлань, Даррант Стивен Джон, Рэй  
Кристофер, Вирани Аниса Низарали,  
Норт Кири, Додд Джеймс, О'Доннелл  
Майкл Эдвард, Галан Бхаирави,  
Негтел Рональд Марселлус, Чудик  
Эва Ивона, Пиндер Джоанн Луиз (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли, которые можно применять в качестве ингибиторов натриевых каналов. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения или фармацевтически приемлемые соли, и способы применения соединений, фармацевтически приемлемых солей и фармацевтических композиций для лечения разных нарушений, включая боль.



A1

202393539

202393539

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579882EA/022

### **N-(ГИДРОКСИАЛКИЛ(ГЕТЕРО)АРИЛ)-ТЕТРАГИДРОФУРАНКАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ**

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/196946, поданной 4 июня 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Боль представляет собой защитный механизм, который позволяет здоровым животным избегать повреждения тканей и предотвращать дальнейшее повреждение пораженной ткани. Тем не менее, существует много состояний, при которых боль сохраняется вне рамок полезного действия или при которых подавление боли может оказывать благоприятное действие у пациентов. Нейропатическая боль представляет собой форму хронической боли, вызванной повреждением сенсорных нервов (Dieleman, J.P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*, 2008. **137**(3): стр. 681-8). Нейропатическую боль можно разделить на две категории: боль, вызванную генерализованным метаболическим повреждением нерва, и боль, вызванную местным повреждением нерва. Метаболические нейропатии включают постгерпетическую нейропатию, диабетическую нейропатию и нейропатию, лекарственную нейропатию. Показания с местным повреждением нерва включают боль после ампутации, боль после хирургического повреждения нерва и повреждения, связанные с ущемлением нерва, такие как нейропатическая боль в спине.

[0003] В передаче сигналов боли участвуют потенциал-зависимые натриевые каналы ( $Na_v$ ).  $Na_v$  являются биологическими медиаторами электрической передачи сигнала, так как они опосредуют быстрый рост потенциала действия многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, миоцитов скелетных мышц, кардиомиоцитов). Доказательства роли указанных каналов в нормальной физиологии, патологические состояния, возникающие в результате мутаций в генах натриевых каналов, доклинические исследования в животных моделях и клиническая фармакология известных агентов, модулирующих натриевые каналы, в совокупности указывают на центральную роль  $Na_v$  в ощущении боли (Rush, A.M. and T.R. Cummins, *Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets  $Na_v1.8$  Sodium Channels*. *Mol. Interv.*, 2007. **7**(4): стр. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* **17** (12), стр. 1849-64 (2008); Krafft, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* **8** (1), стр. 50-56 (2008)).  $Na_v$  опосредуют быстрый рост потенциала действия многих типов возбудимых клеток (например, нейронов, миоцитов скелетных мышц, кардиомиоцитов) и, таким образом, участвуют в иницировании передачи сигнала

в указанных клетках (Hille, Bertil, *Ion Channels of Excitable Membranes*, третье изд. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)). Вследствие роли, которую  $\text{Na}_V$  играют в иницировании и распространении нейронных сигналов, антагонисты, которые снижают токи  $\text{Na}_V$ , могут предотвращать или уменьшать передачу сигналов в нейронах, при этом  $\text{Na}_V$  каналы рассматривали в качестве вероятных мишеней для уменьшения боли при состояниях, при которых наблюдается чрезмерная возбудимость (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **7** (2), стр. 144-58 (2008)). Несколько клинически применимых анальгетиков были выявлены в качестве ингибиторов  $\text{Na}_V$  каналов. Также было сделано предположение о том, что местные анестетики, такие как лидокаин, которые блокируют боль, ингибируя  $\text{Na}_V$  каналы, и другие соединения, такие как карбамазепин, ламотриджин и трициклические антидепрессанты с подтвержденной эффективностью уменьшения боли, действуют посредством ингибирования натриевых каналов (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain* **6** прил. А, стр. 3-9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late  $\text{Na}^+$  currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* **222** (2), стр. 79-90 (2008)).

[0004]  $\text{Na}_V$  образуют подсемейство суперсемейства потенциалзависимых ионных каналов и содержат 9 изоформ, обозначенных как  $\text{Na}_V1.1$  -  $\text{Na}_V1.9$ . Локализация девяти изоформ в тканях варьируется.  $\text{Na}_V1.4$  представляет собой основной натриевый канал скелетных мышц, а  $\text{Na}_V1.5$  представляет собой основной натриевый канал кардиомиоцитов.  $\text{Na}_V1.7$ , 1.8 и 1.9 локализованы, главным образом, в периферической нервной системе, при этом  $\text{Na}_V1.1$ , 1.2, 1.3 и 1.6 представляют собой нейронные каналы, присутствующие как в центральной, так и в периферической нервной системах. Функциональные профили девяти изоформ являются схожими, но различаются спецификой их зависимости от потенциала и кинетики (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* **57** (4), стр. 397 (2005)).

[0005] После открытия каналы  $\text{Na}_V1.8$  были идентифицированы как вероятные мишени для обезболивания (Akopian, A.N., L. Sivilotti, and J.N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. **379**(6562): стр. 257-62). С тех пор было показано, что  $\text{Na}_V1.8$  является носителем натриевого тока, который поддерживает активацию потенциала действия в мелких нейронах дорсальных корешковых ганглиев (DRG) (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $\text{Na}^+$  current, TTX-resistant  $\text{Na}^+$  current, and  $\text{Ca}^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): стр. 10277-90).  $\text{Na}_V1.8$  участвует в спонтанной активации поврежденных нейронов, таких как нейроны, которые обуславливают нейропатическую боль (Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  channel  $\text{Na}_V1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(раздел 3): стр. 921-6; Jarvis, M.F., et al., A-803467, a potent and selective

$\text{Na}_v1.8$  sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. **104**(20): стр. 8520-5; Joshi, S.K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel  $\text{Na}_v1.8$  in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. **123**(1-2): стр. 75-82; Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel,  $\text{Na}_v1.8$ . *Pain*, 2002. **95**(1-2): стр. 143-52; Dong, X.W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of  $\text{Na}_v1.8$  tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. **146**(2): стр. 812-21; Huang, H.L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol. Pain*, 2008. **4**: стр. 33; Black, J.A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. **64**(6): стр. 644-53; Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. **85**(1-2): стр. 41-50; Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. **467**(2-3): стр. 249-52; Ruangsi, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 ( $\text{Na}_v1.8$ ) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* **286**(46): стр. 39836-47). Мелкие нейроны DRG, в которых экспрессируется  $\text{Na}_v1.8$ , включают ноцицепторы, участвующие в передаче болевых сигналов.  $\text{Na}_v1.8$  опосредует потенциалы действия большой амплитуды в мелких нейронах дорсальных корешковых ганглиев (Blair, N.T. and B.P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $\text{Na}^+$  current, TTX-resistant  $\text{Na}^+$  current, and  $\text{Ca}^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. **22**(23): стр. 10277-90).  $\text{Na}_v1.8$  необходим для быстрых повторяющихся потенциалов действия в ноцицепторах и для спонтанной активности поврежденных нейронов. (Choi, J.S. and S.G. Waxman, Physiological interactions between  $\text{Na}_v1.7$  and  $\text{Na}_v1.8$  sodium channels: a computer simulation study. *J. Neurophysiol.* **106**(6): стр. 3173-84; Renganathan, M., T.R. Cummins, and S.G. Waxman, Contribution of  $\text{Na}_v1.8$  sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J. Neurophysiol.*, 2001. **86**(2): стр. 629-40; Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant  $\text{Na}^+$  channel  $\text{Na}_v1.8$  is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. **550**(раздел 3): стр. 921-6). В деполяризованных или поврежденных нейронах DRG  $\text{Na}_v1.8$ , по-видимому, обуславливает чрезмерную возбудимость (Rush, A.M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoeccitability in different types of neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006. **103**(21): стр. 8245-50). В некоторых животных моделях боли было показано, что уровни экспрессии мРНК  $\text{Na}_v1.8$  повышены в DRG (Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. *Brain*, **135**(раздел 2): стр. 359-75; Strickland, I.T., et al., Changes in the expression of  $\text{Na}_v1.7$ ,  $\text{Na}_v1.8$  and  $\text{Na}_v1.9$  in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. *Eur. J. Pain*, 2008. **12**(5): стр. 564-72; Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels  $\text{Na}_v1.8$  and  $\text{Na}_v1.9$  within dorsal root

ganglia in a rat model of bone cancer pain. *Neurosci. Lett.*, **512**(2): стр. 61-6).

[0006] Авторы изобретения обнаружили, что некоторые ингибиторы потенциалзависимых натриевых каналов имеют ограничения в качестве терапевтических агентов, например, вследствие плохого терапевтического окна (например, из-за отсутствия селективности в отношении изоформ  $Na_v$ , низкой активности и/или других причин). Соответственно, сохраняется потребность в разработке селективных ингибиторов потенциалзависимых натриевых каналов, таких как селективные ингибиторы  $Na_v1.8$ .

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0007] Согласно одному из аспектов изобретение относится к соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0008] Согласно другому аспекту изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред-носителей.

[0009] Согласно еще одному аспекту изобретение относится к способу ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта путем введения соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции субъекту.

[0010] Согласно еще одному аспекту изобретение относится к способу лечения или снижения тяжести ряда заболеваний, нарушений или состояний у субъекта, включая, но не ограничиваясь указанными, хроническую боль, боль в кишечнике, нейропатическую боль, скелетно-мышечную боль, острую боль, воспалительную боль, боль, вызванную раком, идиопатическую боль, послеоперационную боль (например, боль после бунионэктомии, герниорафии или абдоминопластики), висцеральную боль, рассеянный склероз, синдром Шарко-Мари-Тута, недержание, патологический кашель и сердечную аритмию, путем введения соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции субъекту.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0011] На фигуре 1 изображена характеристическая дифрактограмма XRPD аморфного соединения 1.

[0012] На фигуре 2 изображена характеристическая дифрактограмма XRPD аморфного соединения 7.

[0013] На фигуре 3 изображена характеристическая дифрактограмма XRPD аморфного соединения 8.

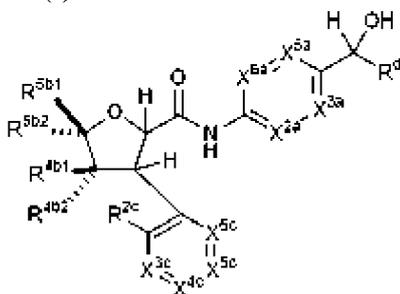
[0014] На фигуре 4 изображена характеристическая дифрактограмма XRPD соединения 16 в кристаллической форме.

[0015] На фигуре 5 изображена характеристическая дифрактограмма XRPD аморфного соединения 21.

[0016] На фигуре 6 изображена характеристическая дифрактограмма XRPD аморфного соединения 35.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0017] Согласно одному из аспектов изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

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

$X^{3a}$  представляет собой N или  $N^+-O^-$ ;

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

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

$R^d$  представляет собой  $(CH_2)_m(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ ;

каждый  $m$ ,  $n$  и  $p$  независимо равен 0 или 1;

$R^e$  представляет собой H, OH, галоген,  $C_1-C_6$  алкокси или  $C_1-C_6$  галогеналкокси;

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

$R^{5a}$  представляет собой H, галоген,  $CH_2OH$ ,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил;

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

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

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

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

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

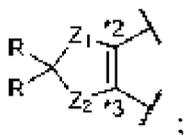
$X^{6c}$  представляет собой N или  $C-R^{6c}$ ;

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

$L^1$  представляет собой связь или O;

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

$R^{3c}$  представляет собой H, галоген,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил; или  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ , и  $R^{2c}$  и  $R^{3c}$  совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



каждый  $Z_1$  и  $Z_2$  независимо представляет собой O или  $\text{CH}_2$ ;

каждый R независимо представляет собой H или галоген;

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

$R^{5c}$  представляет собой H, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  галогеналкил; и

$R^{6c}$  представляет собой H, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  галогеналкил;

при условии, что не более двух из  $X^{2a}$ ,  $X^{3a}$ ,  $X^{5a}$  и  $X^{6a}$  представляют собой N или  $\text{N}^+$ -O<sup>-</sup>; и

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

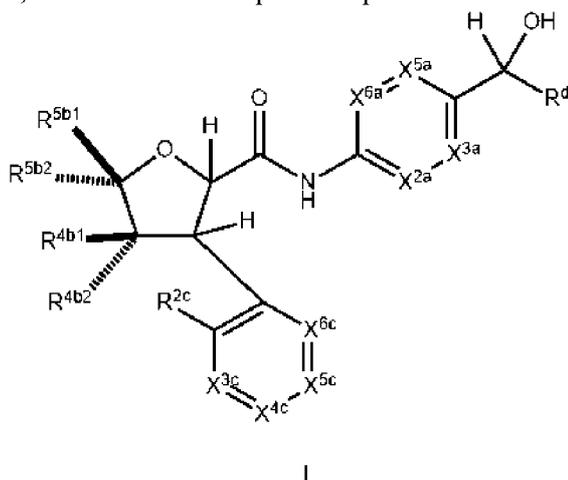
[0018] Для задач настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75e изд. Кроме того, основы органической химии описаны в «Organic Chemistry», Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и «March's Advanced Organic Chemistry», 5<sup>e</sup> изд., ред.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0019] В настоящем документе термин «соединения согласно изобретению» относится к соединениям формулы (I) и всем их вариантам реализации (например, к формулам (I-A) и т.д.), таким как описано в настоящем документе, и к соединениям, идентифицированным в таблице A.

[0020] В настоящем документе соединения согласно изобретению содержат множество групп-переменных (например,  $R^1$ ,  $X^{3a}$ ,  $R^{5b}$  и т.д.). Специалисту в данной области техники будет понятно, что комбинации групп, предусмотренных в настоящем изобретении, представляют собой комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически разрешенных соединений. Термин «стабильный» в данном контексте относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии в условиях, при которых допускается их получение, обнаружение и предпочтительно их выделение, очистка и применение для одной или более задач, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации стабильное соединение или химически разрешенное соединение представляет собой соединение, которое по существу не изменяется при выдерживании при температуре  $40^\circ\text{C}$  или менее в отсутствие влаги или в других условиях протекания химических реакций в течение по меньшей мере недели.

[0021] Предполагается, что химические структуры, изображенные в настоящем документе, должны быть истолкованы в соответствии со значением, принятым специалистами в данной области техники. Например, если рассматривать формулы (I), (I-A), (I-B) и (I-C),  $X^{2a}$  и  $X^{3a}$  соединены одной простой,  $X^{5a}$  и  $X^{6a}$  соединены двойной связью, и  $X^{4c}$  и  $X^{5c}$  соединены простой связью, даже если связи между указанными группами

могут быть скрыты за обозначениями атомов в химических структурах. При использовании другого стиля ChemDraw формула (I) может быть изображена следующим образом, чтобы показать рассматриваемые связи:



Кроме того, заместитель, изображенный как «CF<sub>3</sub>» или «F<sub>3</sub>C» в химической структуре, относится к трифторметильному заместителю, независимо от того, какое изображение представлено на химической структуре.

[0022] В настоящем документе термин «галоген» обозначает F, Cl, Br или I.

[0023] В настоящем документе термин «алкил» относится к линейной или разветвленной углеводородной группе-радикалу, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей участков ненасыщенности и содержащей указанное количество атомов углерода, которая присоединена к остальной части молекулы простой связью. Например, «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильная» группа представляет собой алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода.

[0024] В настоящем документе термин «алкенил» относится к линейной или разветвленной углеводородной группе-радикалу, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей одну или более углерод-углеродных двойных связей и содержащей указанное количество атомов углерода, которая присоединена к остальной части молекулы простой связью. Например, «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенильная» группа представляет собой алкенильную группу, содержащую от двух до шести атомов углерода.

[0025] В настоящем документе термин «циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моно- или бициклическому (конденсированному, мостиковому или спироциклическому) насыщенному углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, содержащему указанное количество атомов в углеродном кольце, который присоединен к остальной части молекулы простой связью. Например, «C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкильная» группа представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от трех до восьми атомов углерода.

[0026] В настоящем документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, содержащей указанное количество атомов углерода, при этом один или более атомов водорода в алкильной группе заменены на галогеновые группы. Например, «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

галогеналкильная» группа представляет собой алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода, при этом один или более атомов водорода в алкильной группе заменены на галогеновые группы.

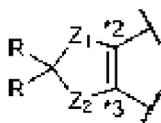
[0027] В настоящем документе термин «алкокси» относится к радикалу формулы -OR<sub>a</sub>, при этом R<sub>a</sub> представляет собой алкильную группу, содержащую указанное количество атомов углерода. Например, «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкокси»-группа представляет собой радикал формулы -OR<sub>a</sub>, где R<sub>a</sub> представляет собой алкильную группу, содержащую от одного до шести атомов углерода.

[0028] В настоящем документе термин «галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, содержащей указанное количество атомов углерода, при этом один или более атомов водорода в алкильной группе заменены на галогеновые группы.

[0029] В настоящем документе термин «алкилен» относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной группе-радикалу, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащей участков ненасыщенности и содержащей указанное количество атомов углерода, которая присоединена к остальной части молекулы двумя простыми связями. Например, «С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub> алкиленовая» группа представляет собой алкиленовую группу, содержащую от одного до шести атомов углерода.

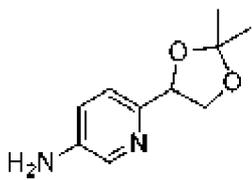
[0030] В настоящем документе термин «необязательно замещенный» относится к группе, которая либо является незамещенной, либо замещена обозначенными впоследствии заместителями. Например, группа, которая «необязательно замещена 1-2 атомами галогенов», является либо незамещенной, либо замещена 1 галогеновой группой, либо замещена 2 галогеновыми группами.

[0031] В настоящем документе термины «\*2» и «\*3» в последующей структуре обозначают атомы углерода, к которым присоединены группы R<sup>2c</sup> и R<sup>3c</sup>, соответственно.



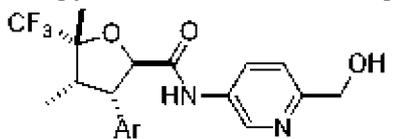
[0032] Если не указано иное, то соединения согласно изобретению, обозначенные при помощи как химического названия, так и химической структуры, включают все стереоизомеры (например, энантиомеры и диастереомеры), изомеры двойной связи (например, (Z)- и (E)-), конформационные изомеры и таутомеры соединений, обозначенных при помощи химических названий и химических структур, предложенных в настоящем документе. Кроме того, отдельные стереоизомеры, изомеры двойной связи, конформационные изомеры и таутомеры, а также смеси стереоизомеров, изомеров двойной связи, конформационных изомеров и таутомеров включены в объем изобретения.

[0033] В настоящем документе в любой химической структуре или формуле не выделенная жирным прямая связь, присоединенная к стереоцентру соединения, как, например, в



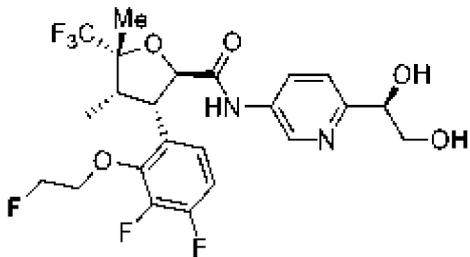
обозначает, что конфигурация стереоцентра не определена. Соединение может иметь любую конфигурацию или смесь конфигураций стереоцентра.

[0034] В настоящем документе в любой химической структуре или формуле выделенная жирным шриффом или заштрихованная прямая связь, присоединенная к стереоцентру соединения, как, например, в



обозначает относительную стереохимию стереоцентра относительно другого(-их) стереоцентра(-ов), к которому(-ым) присоединены выделенные жирным шриффом или заштрихованные прямые связи.

[0035] В настоящем документе в любой химической структуре или формуле выделенная жирным или заштрихованная клиновидная связь, присоединенная к стереоцентру соединения, как, например, в



обозначает абсолютную стереохимию стереоцентра, а также относительную стереохимию стереоцентра относительно другого(-их) стереоцентра(-ов), к которому(-ым) присоединены выделенные жирным шриффом или заштрихованные клиновидные связи.

[0036] В настоящем документе префикс «*rac*» при использовании в отношении хирального соединения относится к рацемической смеси соединения. В соединении, обозначенном при помощи префикса «*rac*», обозначения (*R*)- и (*S*)- в химическом названии отражают относительную стереохимию соединения.

[0037] В настоящем документе префикс «*opt*» при использовании в отношении хирального соединения относится к отдельному энантиомеру с неизвестной абсолютной конфигурацией. В соединении, обозначенном при помощи префикса «*opt*», обозначения (*R*)- и (*S*)- в химическом названии отражают относительную стереохимию соединения, но не обязательно отражают абсолютную стереохимию соединения. Если относительная стереохимия данного стереоцентра неизвестна, то стереохимическое обозначение не приводится. В некоторых случаях известна абсолютная конфигурация некоторых стереоцентров, при этом для других стереоцентров известна только относительная

конфигурация. В этих случаях стереохимические обозначения, связанные со стереоцентрами с известной абсолютной конфигурацией, отмечены звездочкой (\*), например, (*R*\*)- и (*S*\*)-, при этом стереохимические обозначения, связанные со стереоцентрами с неизвестной абсолютной конфигурацией, не отмечены подобным образом. Неотмеченные стереохимические обозначения, связанные со стереоцентрами с неизвестной абсолютной конфигурацией, отражают относительную стереохимию указанных стереоцентров относительно других стереоцентров с неизвестной абсолютной конфигурацией, но не обязательно отражают относительную стереохимию относительно стереоцентров с известной абсолютной конфигурацией.

[0038] В настоящем документе термин «соединение», если он относится к соединениям согласно изобретению, относится к совокупности молекул, имеющих идентичную химическую структуру, за исключением возможного наличия изотопных вариантов атомов, составляющих молекулы. Термин «соединение» включает такую совокупность молекул независимо от чистоты данного образца, содержащего совокупность молекул. Таким образом, термин «соединение» включает такую совокупность молекул в чистой форме, в смеси (например, растворе, суспензии, коллоиде или фармацевтической композиции или лекарственной форме) с одним или более другими веществами или в форме гидрата, сольвата или сокристалла.

[0039] В настоящем документе термин «аморфный» обозначает твердый материал, в котором отсутствует дальний порядок расположения молекул. Аморфные твердые вещества в общем случае представляют собой стекла или переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом так, что отсутствует четко определенная схема расположения, например молекулярная упаковка, и отсутствует дальний порядок. Аморфные твердые вещества в общем случае являются изотропными, т.е. обладают схожими свойствами во всех направлениях и не имеют конкретную температуру плавления. Вместо этого они, как правило, характеризуются температурой стеклования, которая отмечает переход из стекловидного аморфного состояния в переохлажденное жидкое аморфное состояние при нагревании. Например, аморфный материал представляет собой твердый материал, в котором отсутствует(-ют) острый(-е) характеристический(-ие) пик(-и) кристаллического вещества на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) (т.е. который не является кристаллическим при определении путем XRPD). Вместо этого на дифрактограмме XRPD появляются один или несколько широких пиков (например, гало). Широкие пики характерны для аморфного твердого вещества. См. заявку на патент США №2004/0006237 для сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. В некоторых вариантах реализации твердый материал может содержать аморфное соединение, и материал может, например, характеризоваться отсутствием острого(-ых) характеристического(-их) пика(-ов) кристаллического вещества в спектре XRPD (т.е. материал не является кристаллическим, но является аморфным, при определении путем XRPD). Вместо этого на дифрактограмме XRPD материала могут появляться один или

несколько широких пиков (например, гало). См. заявку на патент США №2004/0006237 для примера сравнения XRPD аморфного материала и кристаллического материала. Твердый материал, содержащий аморфное соединение, может характеризоваться, например, более широким диапазоном температур плавления твердого материала по сравнению с диапазоном плавления чистого кристаллического твердого вещества. Другие способы, такие как, например, твердофазный ЯМР, также можно использовать для описания кристаллических или аморфных форм.

[0040] В настоящем документе термин «кристаллический» относится к кристаллической структуре (или полиморфу), имеющей конкретную конфигурацию упаковки молекул в кристаллической решетке. Кристаллические формы можно идентифицировать и отличать друг от друга одним или более описательными способами, включая, например, рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), рентгеновскую дифракцию на монокристалле и твердофазный ядерный магнитный резонанс (например,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{15}\text{N}$  и  $^{31}\text{P}$  ттЯМР).

[0041] В описании и формуле изобретения, если не указано иное, подразумевается, что любой атом в любом соединении согласно изобретению, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп указанного элемента. В примерах, если атом в любом соединении согласно изобретению специально не обозначен как конкретный изотоп, то не предпринималось никаких усилий для обогащения указанного атома конкретным изотопом, и, таким образом, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что такой атом, вероятно, присутствовал в количестве, примерно соответствующем природному изотопному составу указанного элемента.

[0042] В настоящем документе термин «стабильный», если он относится к изотопу, означает, что изотоп заведомо не подвергается спонтанному радиоактивному распаду. Стабильные изотопы включают, но не ограничиваются указанными, изотопы, для которых отсутствует определение распада в V.S. Shirley & C.M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980)*.

[0043] В описании и формуле изобретения в настоящем документе «H» относится к водороду и включает любой стабильный изотоп водорода, а именно  $^1\text{H}$  и D. В примерах, если атом обозначен как «H», то не предпринималось никаких усилий для обогащения указанного атома конкретным изотопом водорода, и, таким образом, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что такой атом водорода, вероятно, присутствовал в количестве, примерно соответствующем природному изотопному составу водорода.

[0044] В настоящем документе « $^1\text{H}$ » относится к протию. Если атом в соединении согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли обозначен как протий, то протий присутствует в указанном положении в количестве, по меньшей мере соответствующем природной концентрации протия.

[0045] В настоящем документе «D», «d» и « $^2\text{H}$ » относятся к дейтерию.

[0046] В некоторых вариантах реализации соединения согласно изобретению и их фармацевтически приемлемые соли включают каждый составляющий атом в количестве, примерно соответствующем природному изотопному составу указанного элемента.

[0047] В некоторых вариантах реализации соединения согласно изобретению и их фармацевтически приемлемые соли включают один или более атомов, у которых атомная масса или массовое число отличается от атомной массы или массового числа самого распространенного изотопа указанного элемента («изотопно меченные» соединения и соли). Примеры стабильных изотопов, которые являются коммерчески доступными и подходят для изобретения, включают без ограничения изотопы водорода, углерода, азота, кислорода и фосфора, например,  $^2\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{31}\text{P}$ , соответственно.

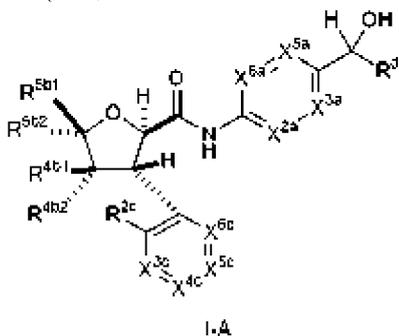
[0048] Изотопно меченные соединения и соли можно применять разными благоприятными способами, в том числе в качестве лекарственных средств. В некоторых вариантах реализации изотопно меченные соединения и соли помечены дейтерием ( $^2\text{H}$ ). Соединения и соли, меченные дейтерием ( $^2\text{H}$ ), являются терапевтически применимыми и могут обладать терапевтическими преимуществами по сравнению с соединениями, не меченными  $^2\text{H}$ . В целом, соединения и соли, меченные дейтерием ( $^2\text{H}$ ), могут иметь более высокую метаболическую стабильность по сравнению с соединениями, не меченными изотопами, благодаря описанному ниже кинетическому изотопному эффекту. Более высокая метаболическая стабильность напрямую связана с увеличением периода полувыведения *in vivo* и снижением дозировок, что в большинстве условий может соответствовать предпочтительному варианту реализации настоящего изобретения. Изотопно меченные соединения и соли, как правило, могут быть получены путем проведения способов, описанных в схемах синтеза, в примерах и соответствующем описании, с заменой реагента, не меченного изотопами, на легкодоступный изотопно меченный реагент.

[0049] Соединения и соли, меченные дейтерием ( $^2\text{H}$ ), могут влиять на скорость окислительного метаболизма соединения посредством первичного кинетического изотопного эффекта. Первичный кинетический изотопный эффект представляет собой изменение скорости химической реакции, которое возникает в результате замены ядер изотопов, которое в свою очередь вызвано изменением энергии основного состояния ковалентных связей, участвующих в реакции. Замена на более тяжелый изотоп, как правило, приводит к уменьшению энергии основного состояния химической связи и, таким образом, вызывает снижение прочности связи, ограничивающей скорость реакции. Если разрыв связи происходит в седловой точке координаты реакции со множеством продуктов или в ее окрестности, то относительное распределение продуктов может значительно изменяться. Например, если дейтерий связан с атомом углерода в не доступном для обмена положении, то типичными являются различия констант скорости  $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=2-7$ . Для дальнейшего обсуждения см. S. L. Harbeson and R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

[0050] Концентрация изотопа (например, дейтерия), включенного по данному положению меченного изотопом соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, может быть определена при помощи коэффициента изотопного обогащения. Термин «коэффициент изотопного обогащения» в настоящем документе обозначает отношение содержания изотопа при данном положении изотопно меченного соединения (или соли) к естественному содержанию данного изотопа.

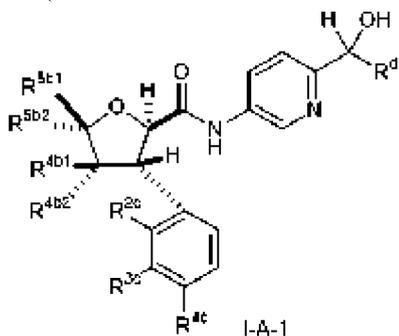
[0051] Если атом в соединении согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли обозначен как дейтерий, то указанное соединение (или соль) имеет коэффициент изотопного обогащения указанным атомом по меньшей мере 3000 (включение ~45% дейтерия). В некоторых вариантах реализации коэффициент изотопного обогащения составляет по меньшей мере 3500 (включение ~52,5% дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение ~60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (включение ~67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (включение ~75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (включение ~82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (включение ~90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (включение ~95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (включение ~97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (включение ~99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (включение ~99,5% дейтерия).

[0052] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-A)



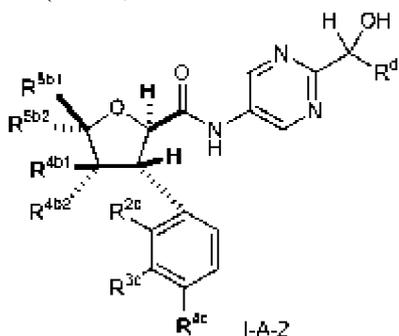
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{2a}$ ,  $X^{3a}$ ,  $X^{5a}$ ,  $X^{6a}$ ,  $R^d$ ,  $R^{4b1}$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{5b1}$ ,  $R^{5b2}$ ,  $X^{3c}$ ,  $X^{4c}$ ,  $X^{5c}$ ,  $X^{6c}$  и  $R^{2c}$  определены, как представлено выше для формулы (I).

[0053] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-A-1)



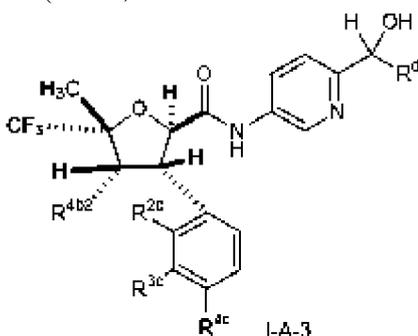
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$ ,  $R^{4b1}$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{5b1}$ ,  $R^{5b2}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{4c}$  определены, как представлено выше для формулы (I).

[0054] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-A-2)



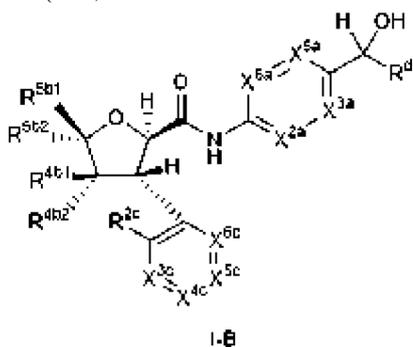
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$ ,  $R^{4b1}$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{5b1}$ ,  $R^{5b2}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{4c}$  определены, как представлено выше для формулы (I).

[0055] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-A-3)



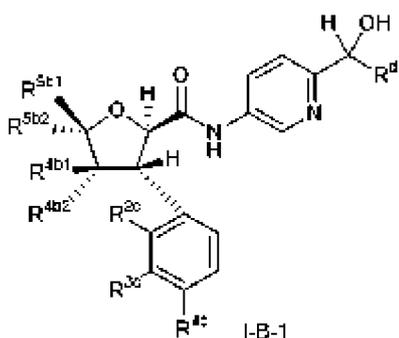
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{4c}$  определены, как представлено для формулы (I).

[0056] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-B)



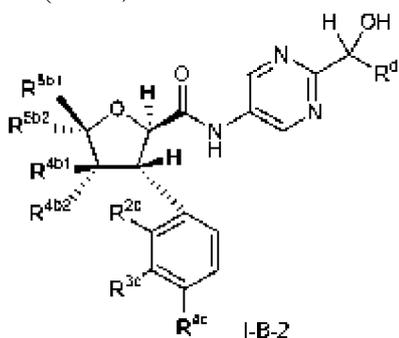
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{2a}$ ,  $X^{3a}$ ,  $X^{5a}$ ,  $X^{6a}$ ,  $R^d$ ,  $R^{4b1}$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{5b1}$ ,  $R^{5b2}$ ,  $X^{3c}$ ,  $X^{4c}$ ,  $X^{5c}$ ,  $X^{6c}$  и  $R^{2c}$  определены, как представлено выше для формулы (I).

[0057] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-B-1)



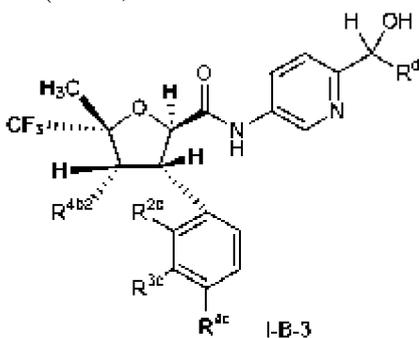
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$ ,  $R^{4b1}$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{5b1}$ ,  $R^{5b2}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{4c}$  определены, как представлено выше для формулы (I).

[0058] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-B-2)



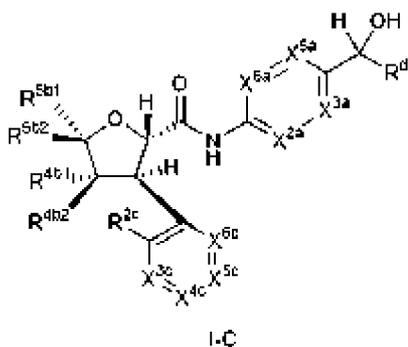
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$ ,  $R^{4b1}$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{5b1}$ ,  $R^{5b2}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{4c}$  определены, как представлено выше для формулы (I).

[0059] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-B-3)



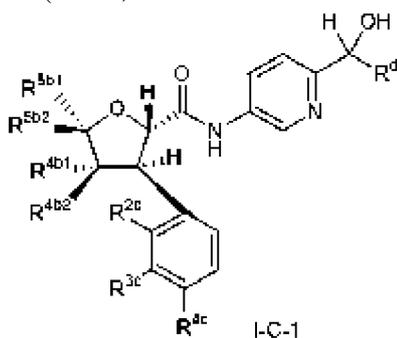
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{4c}$  определены, как представлено для формулы (I).

[0060] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-C)



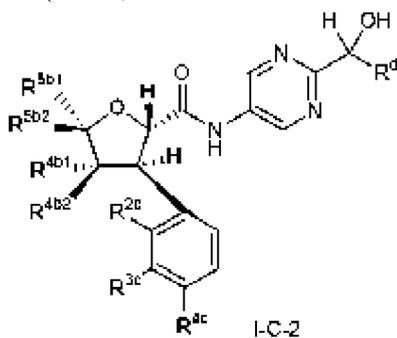
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{2a}$ ,  $X^{3a}$ ,  $X^{5a}$ ,  $X^{6a}$ ,  $R^d$ ,  $R^{4b1}$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{5b1}$ ,  $R^{5b2}$ ,  $X^{3c}$ ,  $X^{4c}$ ,  $X^{5c}$ ,  $X^{6c}$  и  $R^{2c}$  определены, как представлено выше для формулы (I).

[0061] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-C-1)



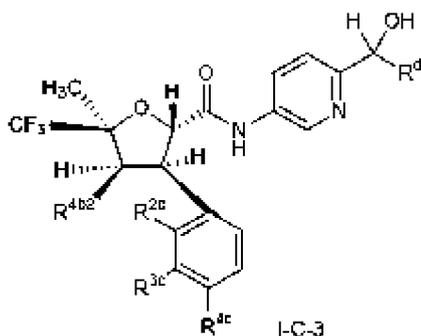
или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$ ,  $R^{4b1}$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{5b1}$ ,  $R^{5b2}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{4c}$  определены, как представлено выше для формулы (I).

[0062] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-C-2)



или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$ ,  $R^{4b1}$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{5b1}$ ,  $R^{5b2}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{4c}$  определены, как представлено выше для формулы (I).

[0063] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы (I-C-3)



или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$ ,  $R^{4b2}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{3c}$  и  $R^{4c}$  определены, как представлено для формулы (I).

[0064] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{2a}$  представляет собой  $C-R^{2a}$ . В других вариантах реализации  $X^{2a}$  представляет собой  $C-R^{2a}$ , и  $R^{2a}$  представляет собой H.

[0065] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{3a}$  представляет собой N. В других вариантах реализации  $X^{3a}$  представляет собой  $N^+-O^-$ .

[0066] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{5a}$  представляет собой N или  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой H, галоген или  $CH_2OH$ . В других вариантах реализации  $X^{5a}$  представляет собой N. В других вариантах реализации  $X^{5a}$  представляет собой  $C-R^{5a}$ . В других вариантах реализации  $X^{5a}$  представляет собой  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой H, F или  $CH_2OH$ . В других вариантах реализации  $X^{5a}$  представляет собой  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой H. В других вариантах реализации  $X^{5a}$  представляет собой  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой галоген. В других вариантах реализации  $X^{5a}$  представляет собой  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой F. В других вариантах реализации  $X^{5a}$  представляет собой  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой  $CH_2OH$ .

[0067] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{6a}$  представляет собой N или  $C-R^{6a}$ , и  $R^{6a}$  представляет собой H. В других вариантах реализации  $X^{6a}$  представляет собой N. В других вариантах реализации  $X^{6a}$  представляет собой  $C-R^{6a}$ . В других вариантах реализации  $X^{6a}$  представляет собой  $C-R^{6a}$ , и  $R^{6a}$  представляет собой H.

[0068] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1) и (I-C-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^{4b1}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил. В других вариантах реализации  $R^{4b1}$  представляет собой H. В других вариантах реализации  $R^{4b1}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В других вариантах реализации  $R^{4b1}$  представляет собой H или  $CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{4b1}$  представляет собой  $CH_3$ .

[0069] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C), (I-C-1), (I-C-2) и (I-C-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^{4b2}$  представляет собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил. В других вариантах реализации  $R^{4b2}$  представляет собой H. В других вариантах реализации  $R^{4b2}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В других вариантах реализации  $R^{4b2}$  представляет собой H или  $CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{4b2}$  представляет собой  $CH_3$ .

[0070] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1) и (I-C-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^{5b1}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $R^{5b1}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В других вариантах реализации  $R^{5b1}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $R^{5b1}$  представляет собой  $CH_3$  или  $CF_3$ . В других вариантах реализации  $R^{5b1}$  представляет собой  $CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{5b1}$  представляет собой  $CF_3$ .

[0071] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-C), (I-C-1) и (I-C-2) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^{5b2}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $R^{5b2}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В других вариантах реализации  $R^{5b2}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $R^{5b2}$  представляет собой  $CH_3$  или  $CF_3$ . В других вариантах реализации  $R^{5b2}$  представляет собой  $CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{5b2}$  представляет собой  $CF_3$ .

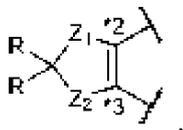
[0072] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C), (I-C-1), (I-C-2) и (I-C-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^{2c}$  представляет собой OH, галоген,  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_1$ - $C_6$  алкокси или  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси. В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой OH. В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой галоген. В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкил. В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  алкокси. В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$  галогеналкокси. В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой OH, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCD_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $OCH_2CH_2F$  или  $OCH_2CHF_2$ . В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой Cl. В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой  $CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой  $OCH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой  $OCH_2CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой  $OCH(CH_3)_2$ . В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой  $OCH_2CH_2F$ . В других вариантах реализации  $R^{2c}$  представляет собой  $OCH_2CHF_2$ .

[0073] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению

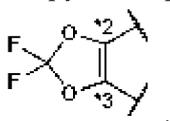
любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{3c}$  представляет собой N или  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой H, галоген,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой N. В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ . В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой H. В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой галоген. В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой N, F,  $CH_3$ ,  $CHF_2$  или  $CF_3$ . В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой F. В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой  $CH_3$ . В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой  $CHF_2$ . В других вариантах реализации  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой  $CF_3$ .

[0074] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C-1), (I-C-2) и (I-C-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^{3c}$  представляет собой H, галоген,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $R^{3c}$  представляет собой H. В других вариантах реализации  $R^{3c}$  представляет собой галоген. В других вариантах реализации  $R^{3c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил. В других вариантах реализации  $R^{3c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $R^{3c}$  представляет собой H, F,  $CH_3$ ,  $CHF_2$  или  $CF_3$ . В других вариантах реализации  $R^{3c}$  представляет собой F. В других вариантах реализации  $R^{3c}$  представляет собой  $CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{3c}$  представляет собой  $CHF_2$ . В других вариантах реализации  $R^{3c}$  представляет собой  $CF_3$ .

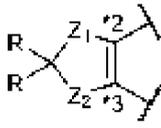
[0075] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ ; и  $R^{2c}$  и  $R^{3c}$  совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



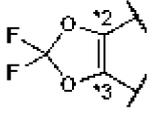
В других вариантах реализации кольцо имеет формулу:



[0076] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C-1), (I-C-2) и (I-C-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^{2c}$  и  $R^{3c}$  совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



В других вариантах реализации кольцо имеет формулу:



[0077] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой H, галоген,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  алкокси или  $C_1-C_6$  галогеналкокси. В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ . В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой H. В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой галоген. В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкокси. В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкокси. В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой H, F,  $CHF_2$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ . В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой F. В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой  $CHF_2$ . В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой  $OCH_2CH_3$ . В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой  $OCHF_2$ . В других вариантах реализации  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой  $OCF_3$ .

[0078] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C-1), (I-C-2) и (I-C-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^{4c}$  представляет собой H, галоген,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  алкокси или  $C_1-C_6$  галогеналкокси. В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой H. В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой галоген. В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил. В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкокси. В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкокси. В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой H, F,  $CHF_2$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ . В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой F. В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой  $CHF_2$ . В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой  $OCH_2CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой  $OCHF_2$ . В других вариантах реализации  $R^{4c}$  представляет собой  $OCF_3$ .

[0079] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{5c}$  представляет собой  $C-R^{5c}$ ; и  $R^{5c}$  представляет собой H.

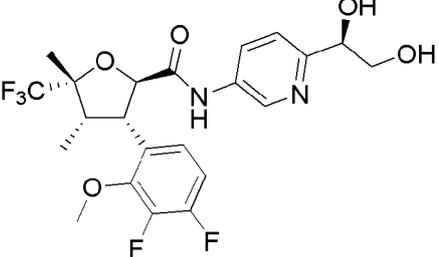
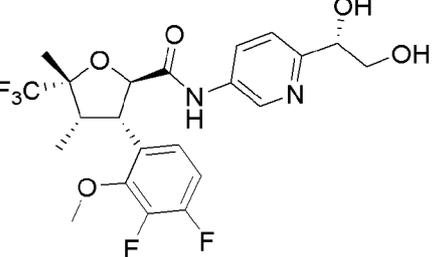
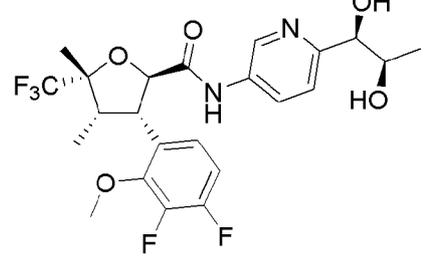
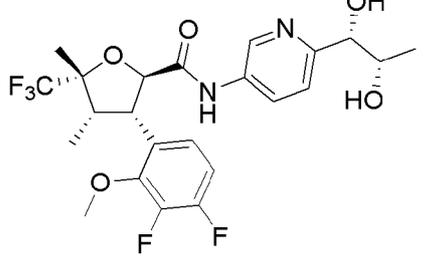
[0080] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (I-C) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $X^{6c}$  представляет собой  $C-R^{6c}$ , и  $R^{6c}$  представляет собой H.

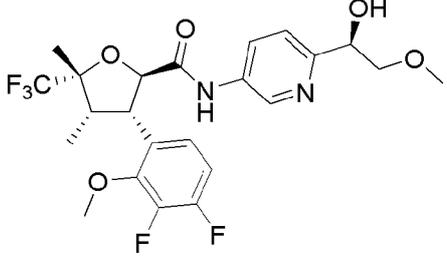
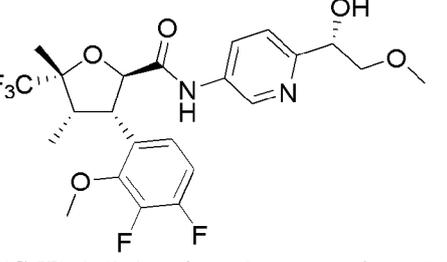
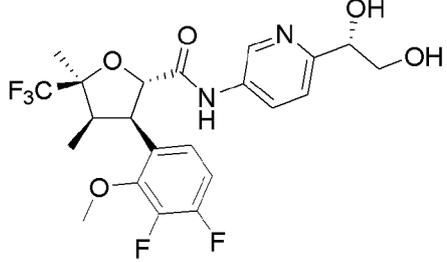
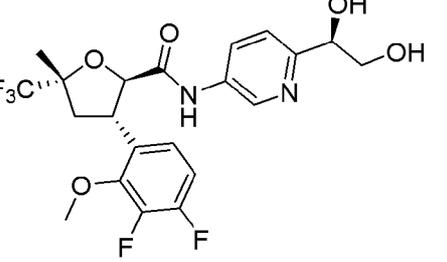
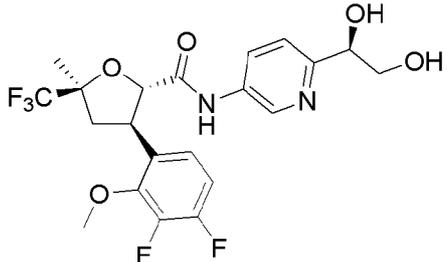
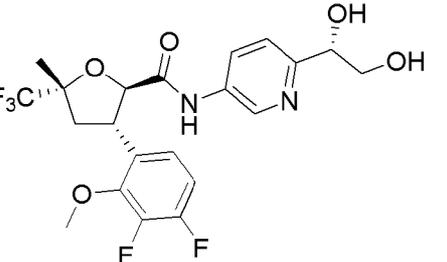
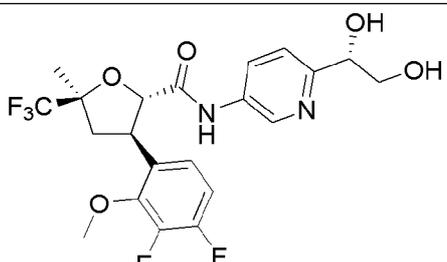
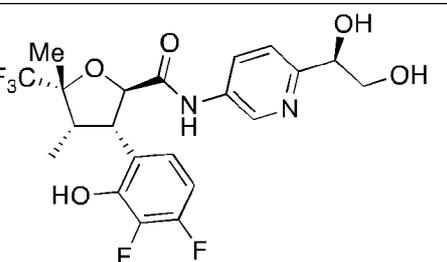
[0081] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C), (I-C-1), (I-C-2) и (I-C-3) или его фармацевтически приемлемой соли, где  $R^d$  представляет собой  $(CH_2)_pH$ . В других вариантах реализации  $R^d$  представляет собой H или  $CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^d$  представляет собой  $(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ . В других вариантах реализации  $R^d$  представляет собой  $CH_2F$ ,  $CH_2OH$  или  $CH(OH)CH_3$ . В других вариантах реализации  $R^d$  представляет собой  $(CH_2)_m(CHR^e)_nH$ . В других вариантах реализации  $R^d$  представляет собой  $CH_2OCH_3$  или  $CH_2CH_2OCH_3$ .

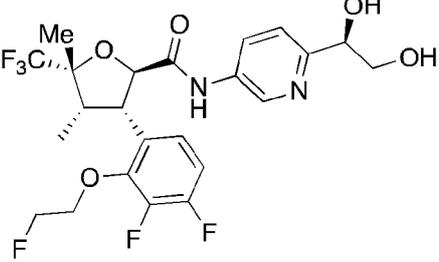
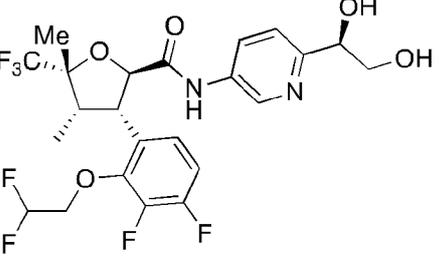
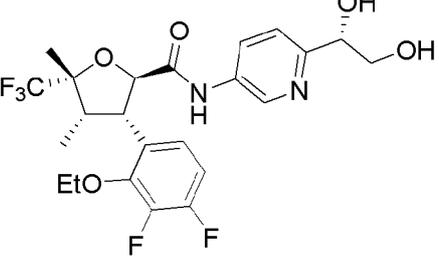
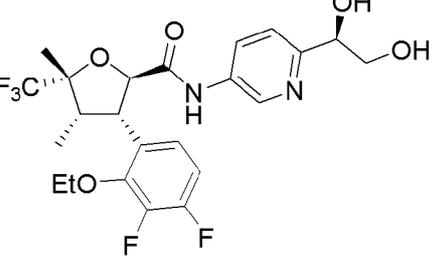
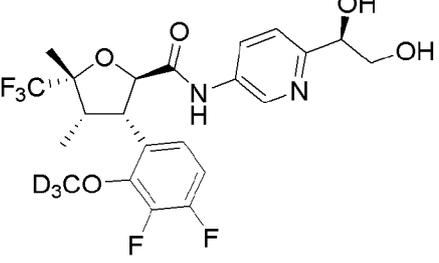
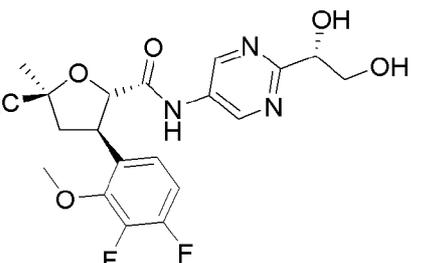
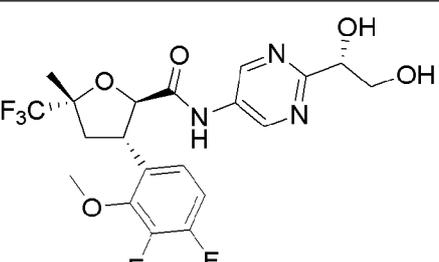
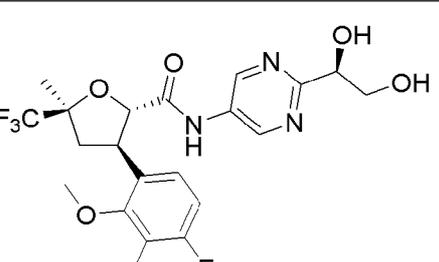
[0082] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению любой из формул (I), (I-A), (I-A-1), (I-A-2), (I-A-3), (I-B), (I-B-1), (I-B-2), (I-B-3), (I-C), (I-C-1), (I-C-2) и (I-C-3) или любому его варианту реализации, т.е. к соединению в несольевой форме.

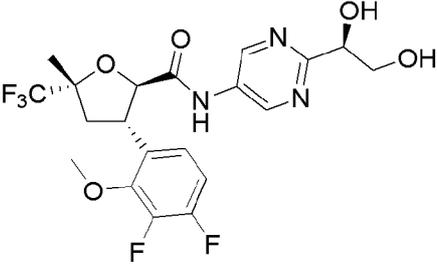
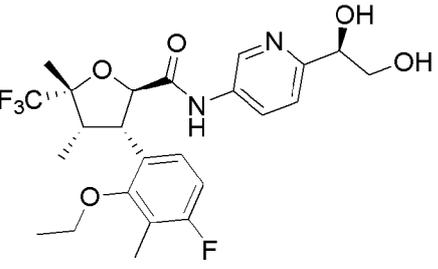
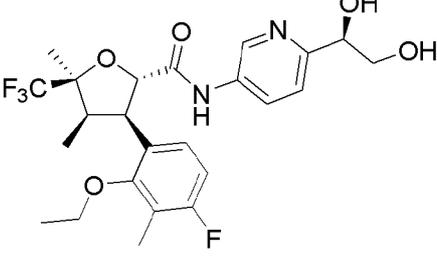
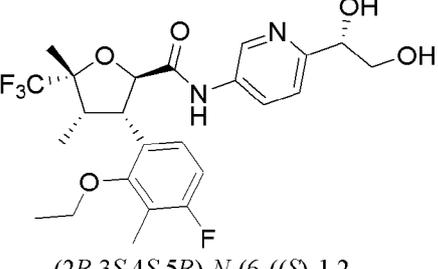
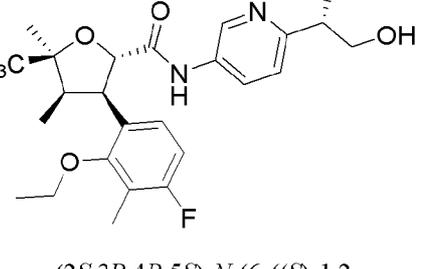
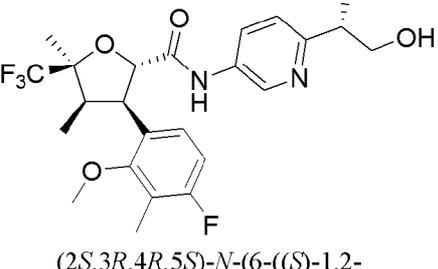
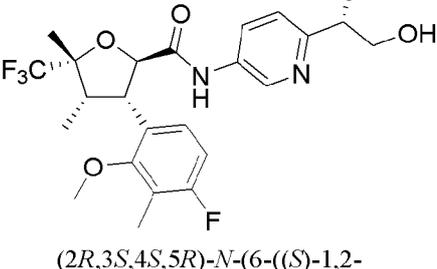
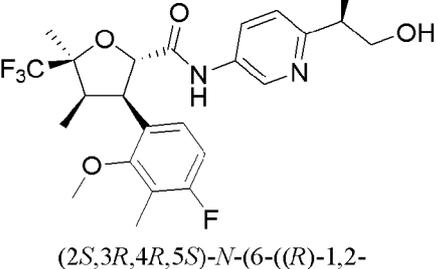
[0083] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы А, или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к соединению, выбранному из таблицы А, т.е. к соединению в несольевой форме.

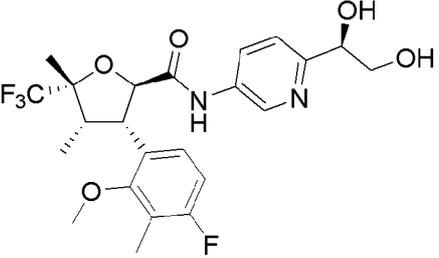
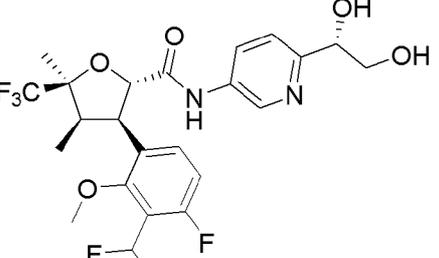
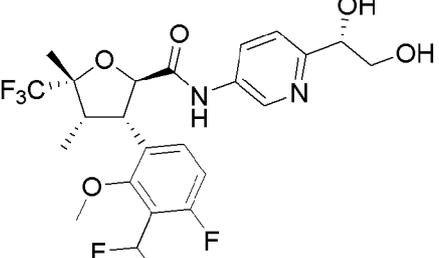
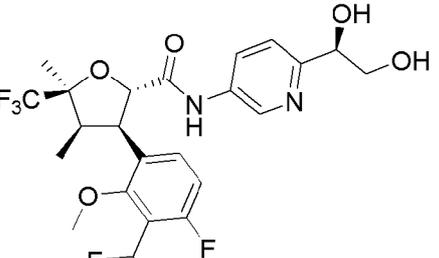
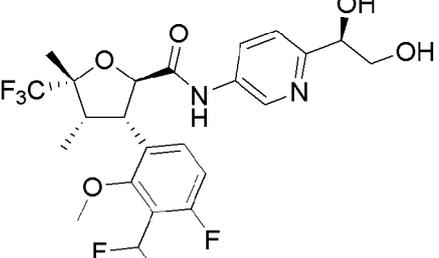
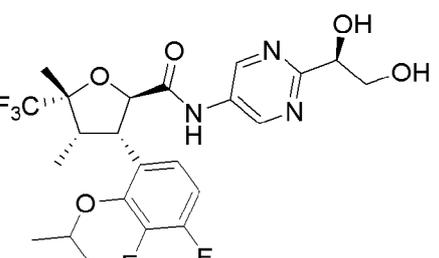
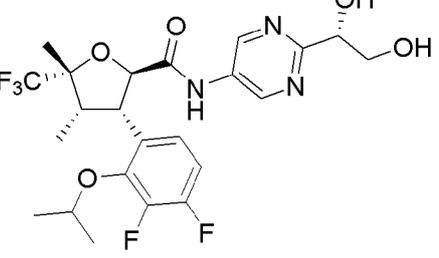
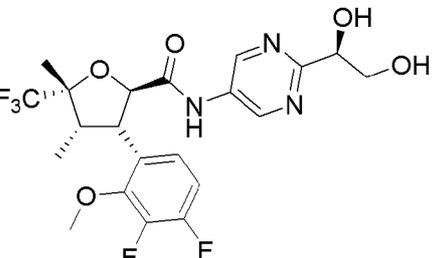
[0084] **Таблица А.** Структуры и названия соединений.

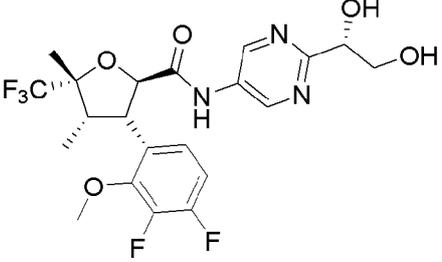
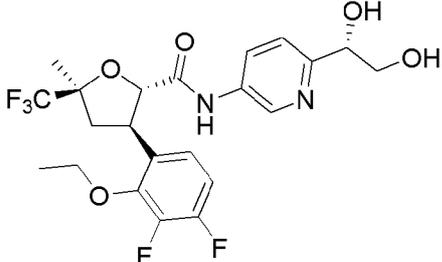
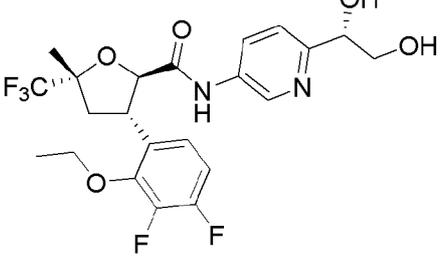
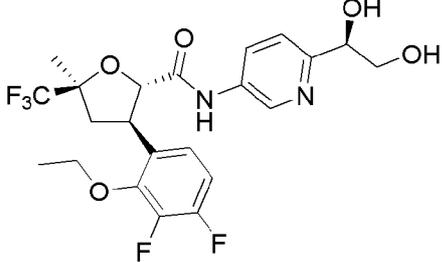
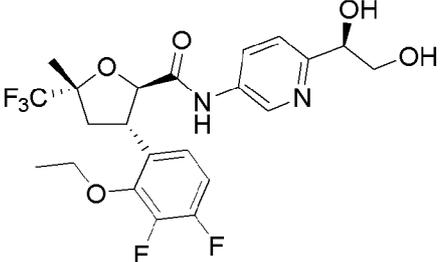
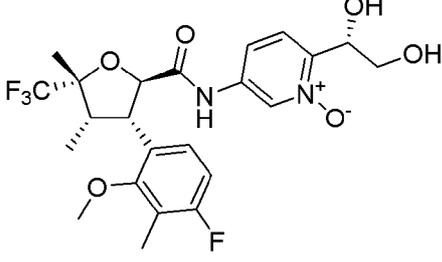
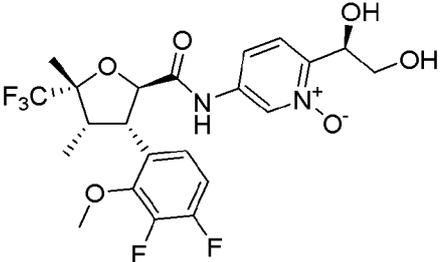
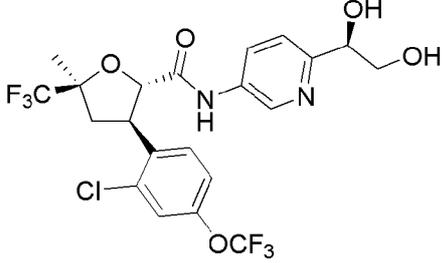
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((1<i>S</i>,2<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>

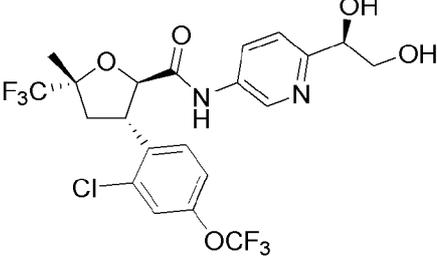
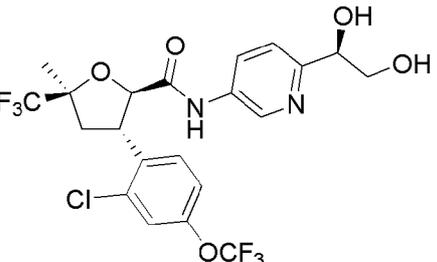
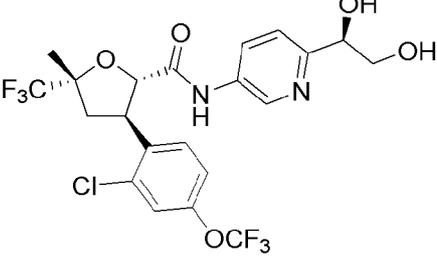
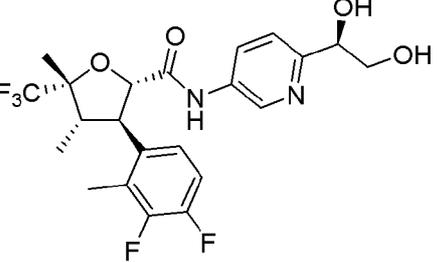
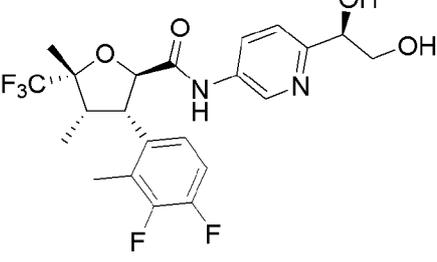
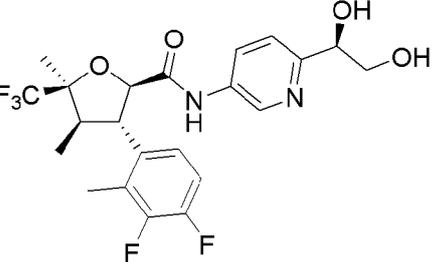
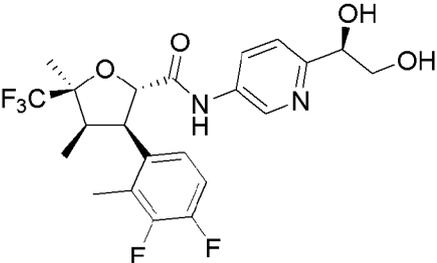
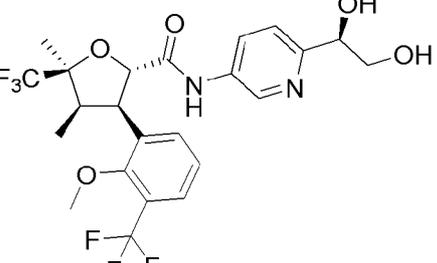
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>

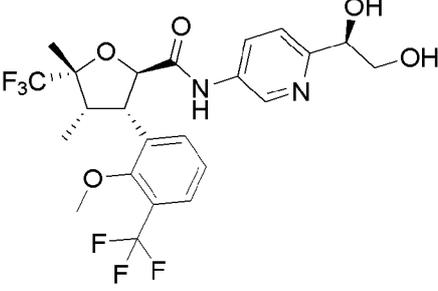
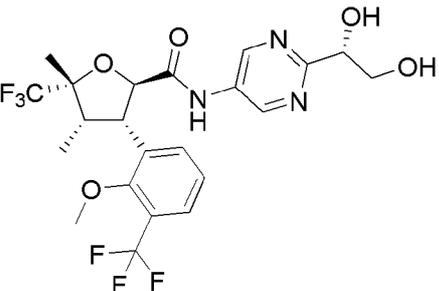
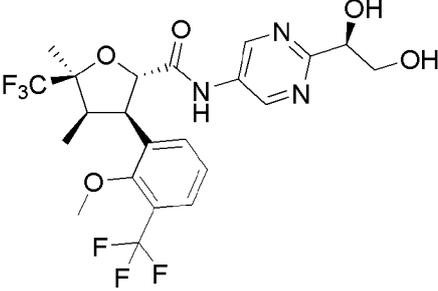
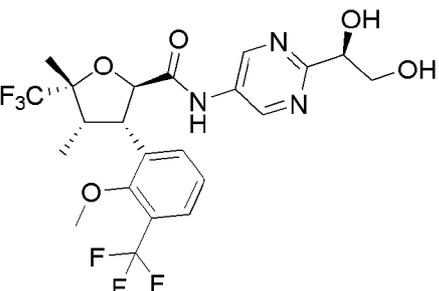
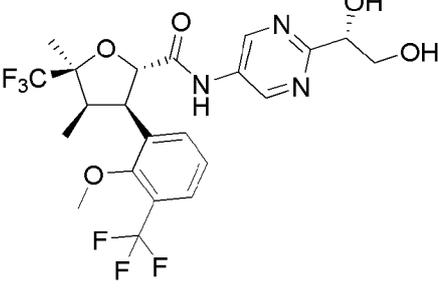
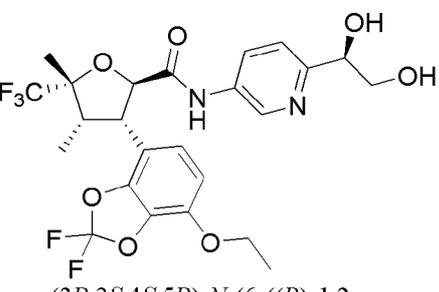
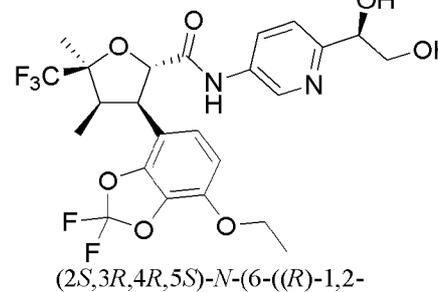
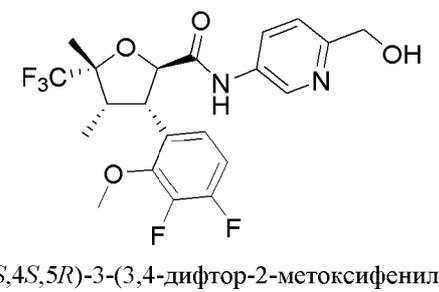
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-(2-фторэтоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(2-(2,2-дифторэтоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид э</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-<i>d</i><sub>3</sub>)фенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>

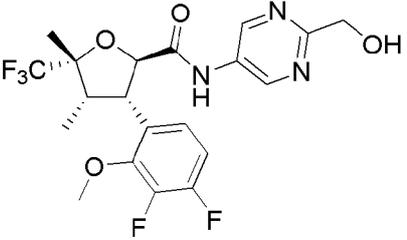
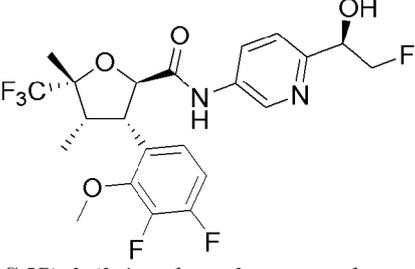
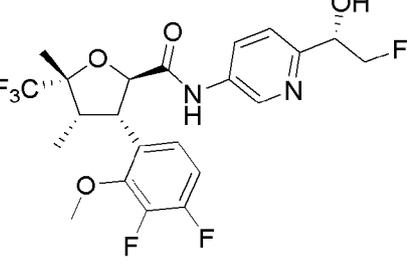
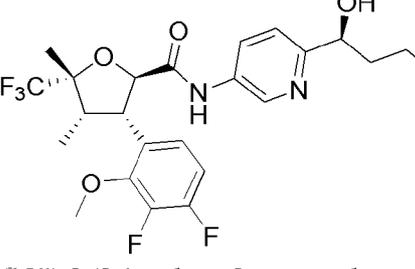
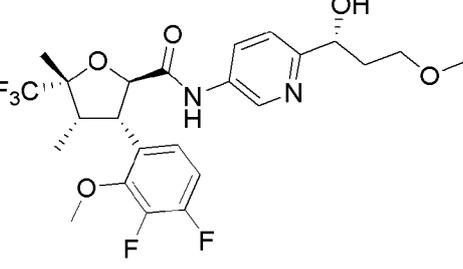
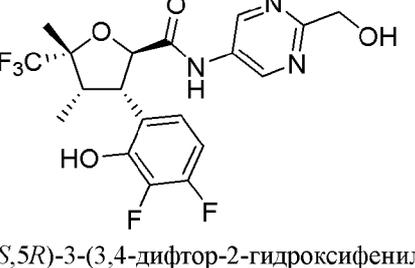
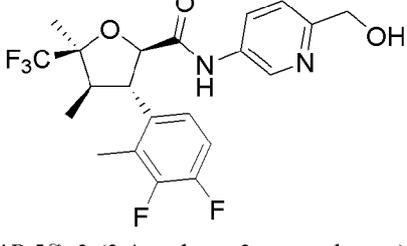
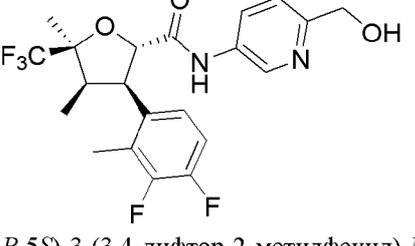
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>

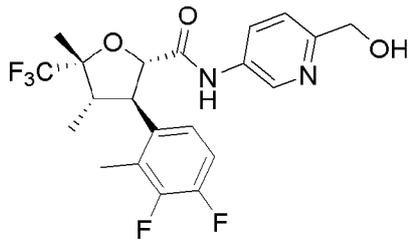
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>

 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этоксифторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>1-оксид 2-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)-5-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридина</p>
 <p>1-оксид 5-((2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-2-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридина</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>

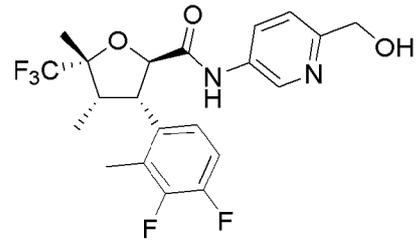
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>R</i>)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>

 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(7-этоксидифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-4-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(7-этоксидифторбензо[<i>d</i>][1,3]диоксол-4-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>

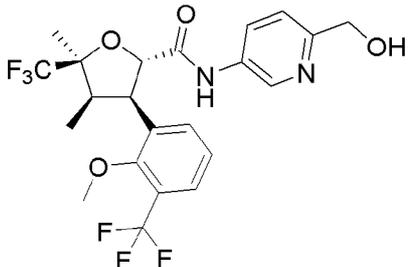
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-2-фтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-2-фтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-3-метоксипропил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-3-метоксипропил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-<i>N</i>-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>



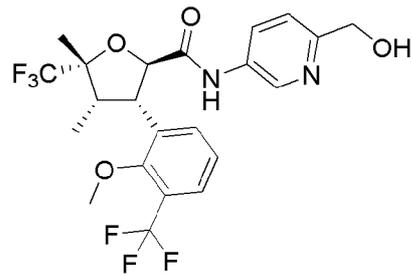
(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



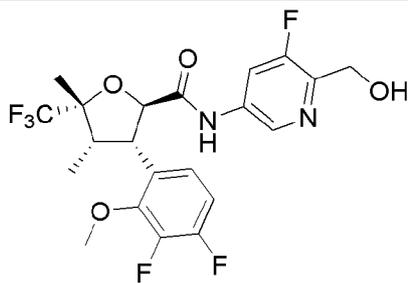
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



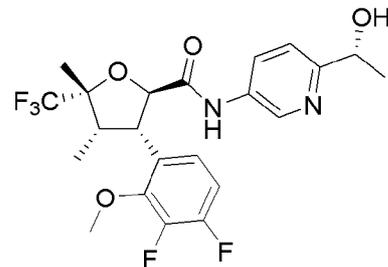
(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



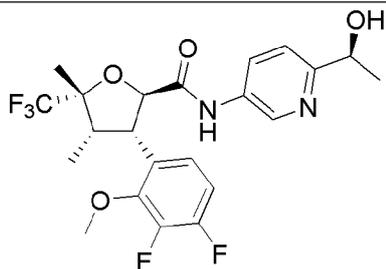
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



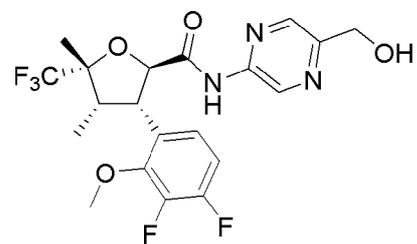
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(5-фтор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



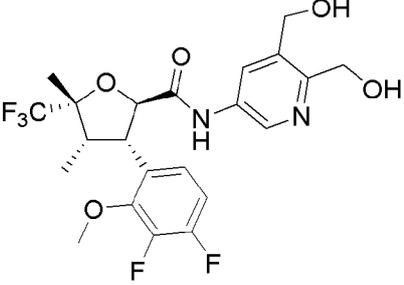
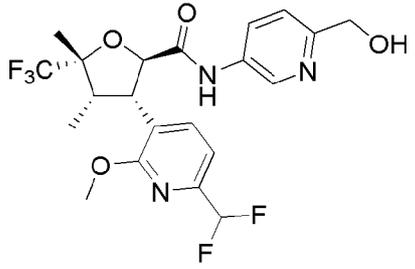
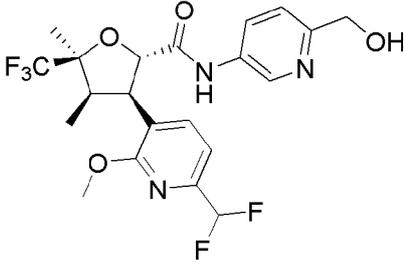
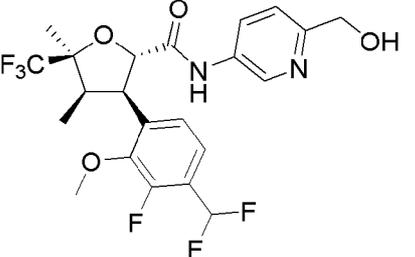
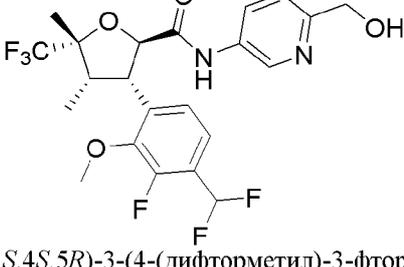
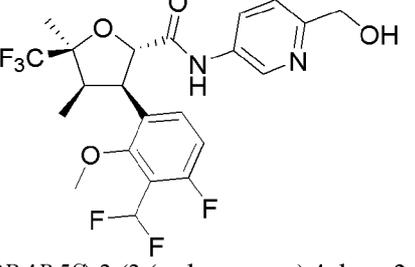
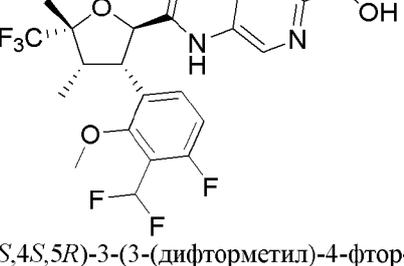
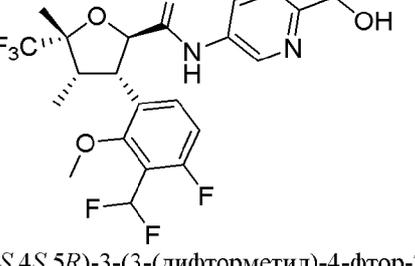
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид

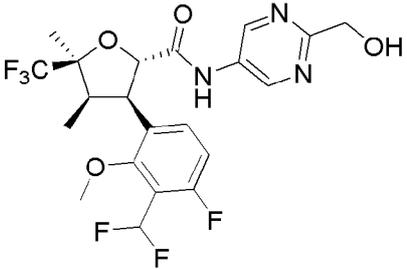
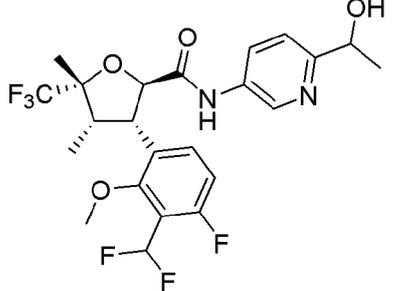
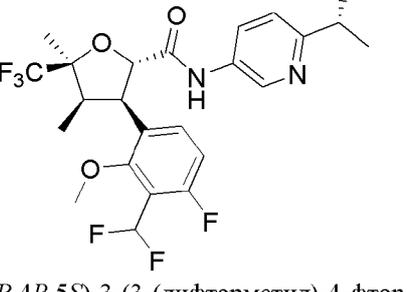
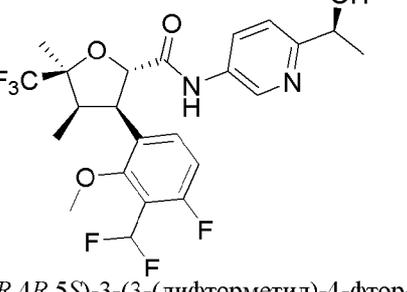
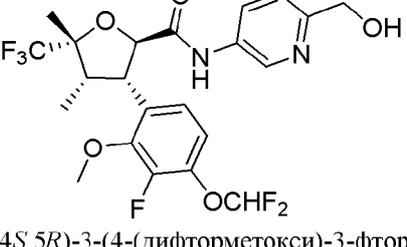
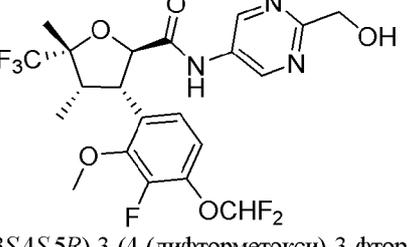
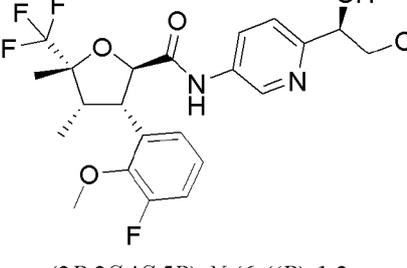
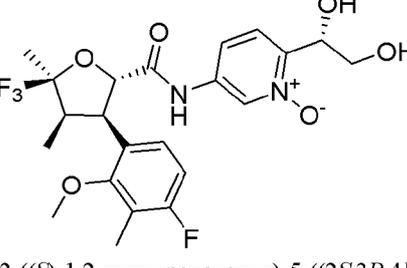


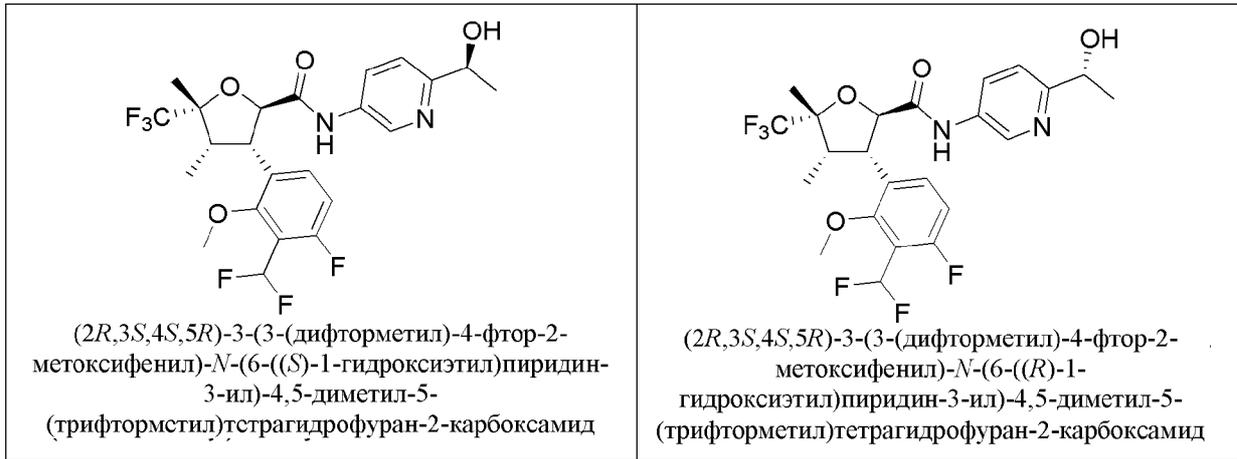
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид



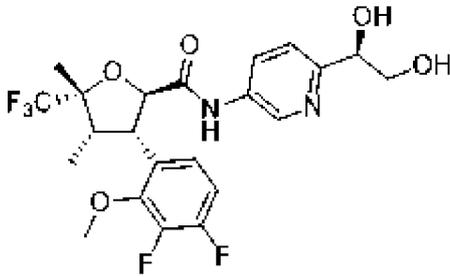
(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(5-(гидроксиметил)пирозин-2-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид

 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(5,6-бис(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>

 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-((<i>S</i>)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-<i>N</i>-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>
 <p>(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</p>	 <p>1-оксид 2-((<i>S</i>)-1,2-дигидроксиэтил)-5-((2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридина</p>

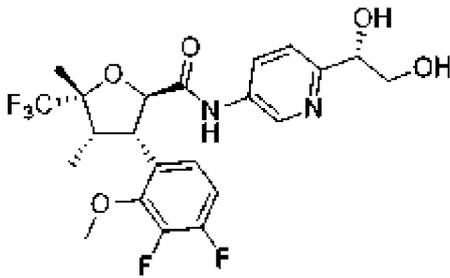


[0085] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



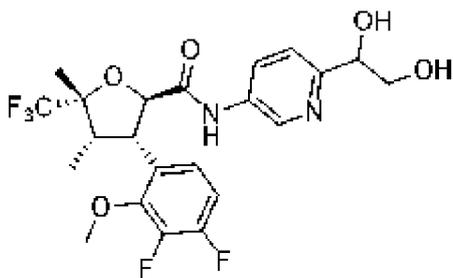
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0086] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



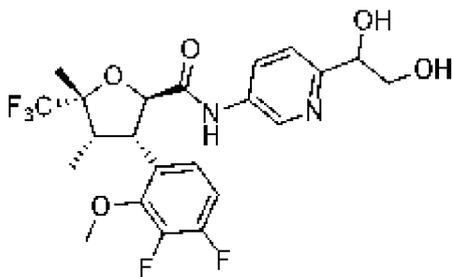
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0087] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



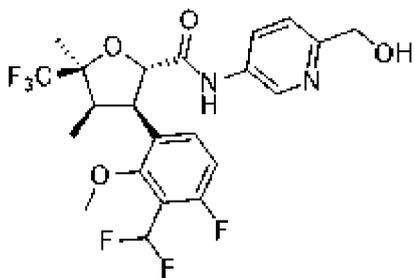
или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому первым изомеру при разделении двух диастереоизомеров (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксиамида путем СФХ, как описано в примере 1, стадия 15. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0088] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому вторым изомеру при разделении двух диастереоизомеров (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксиамида путем СФХ, как описано в примере 1, стадия 15. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

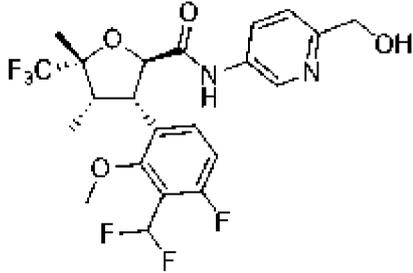
[0089] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации

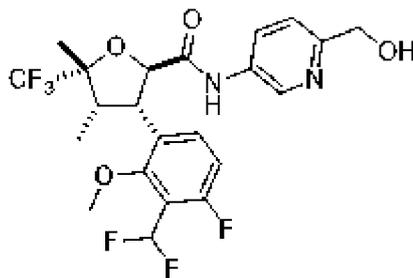
изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0090] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



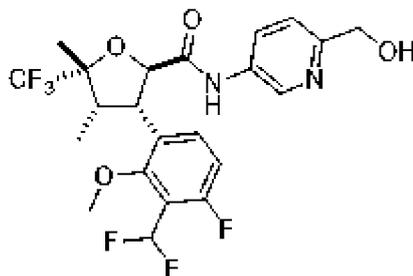
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0091] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



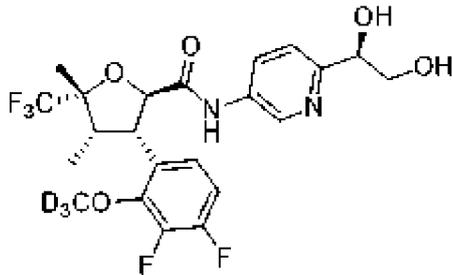
или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией элюируемого первым изомера при разделении *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(гидроксиметил)-пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида путем СФХ, как описано в примере 6. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0092] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



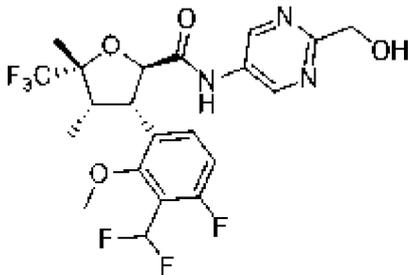
или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией элюируемого вторым изомера при разделении *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(гидроксиметил)-пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем СФХ, как описано в примере 6. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0093] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



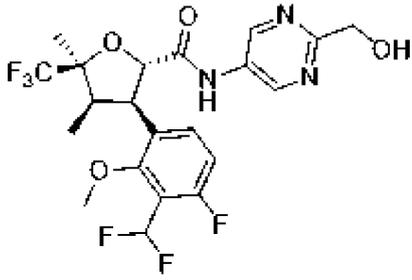
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0094] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



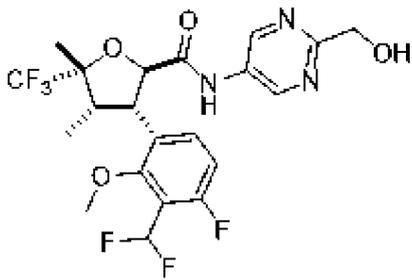
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0095] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



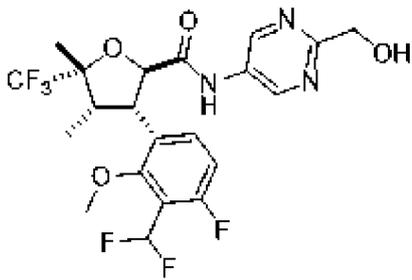
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0096] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому первым изомеру при разделении двух энантиомеров рац-(5-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-пиримидин-2-ил)метилбензоата путем СФХ, как описано в примере 6. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

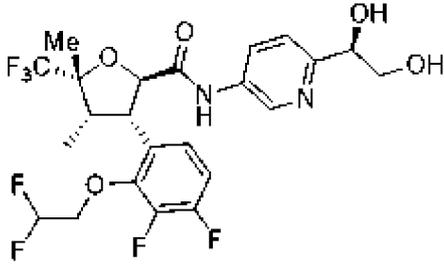
[0097] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому вторым изомеру при разделении двух энантиомеров рац-(5-((2R,3S,4S,5R)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-пиримидин-2-ил)метилбензоата путем СФХ, как описано в примере 6. В других вариантах

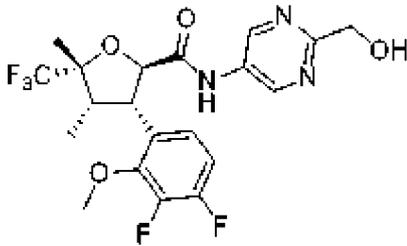
реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0098] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



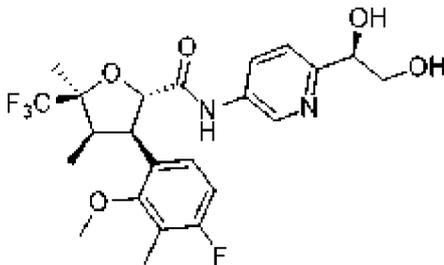
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[0099] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

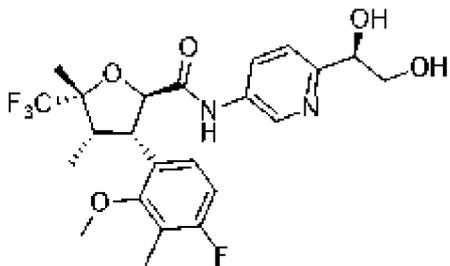
[00100] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00101] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению

формулы

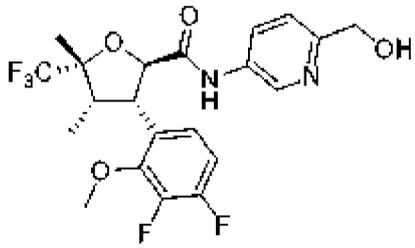


или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несолевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00102] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамиду или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому первым изомеру при разделении двух диастереоизомеров *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем СФХ, как описано в примере 5. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несолевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

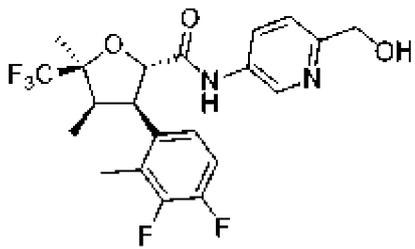
[00103] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамиду или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией элюируемого вторым изомера при разделении двух диастереоизомеров *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем СФХ, как описано в примере 5. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несолевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00104] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



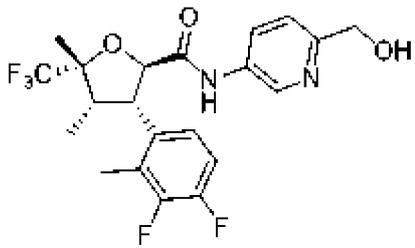
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00105] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



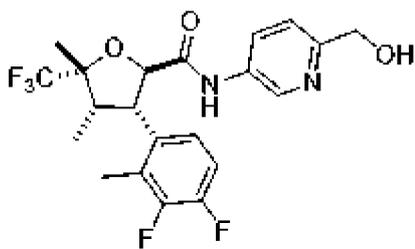
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00106] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



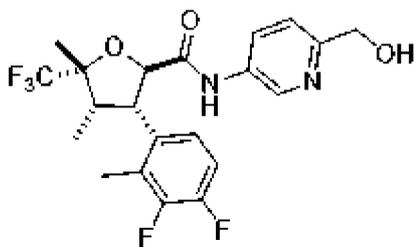
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00107] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



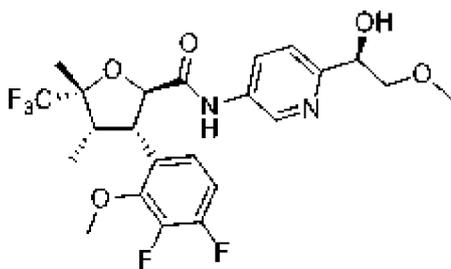
или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому первым изомеру при разделении двух энантиомеров *rac*-(2R,3S,4S,5R)-N-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)-окси)метил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем СФХ, как описано в примере 9. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несоевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00108] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому вторым изомеру при разделении двух энантиомеров *rac*-(2R,3S,4S,5R)-N-(6-(((трет-бутилдиметилсилил)-окси)метил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем СФХ, как описано в примере 9. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несоевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

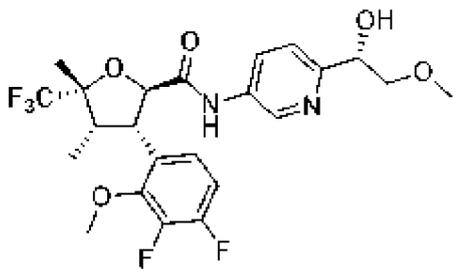
[00109] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несоевой форме. Указанное

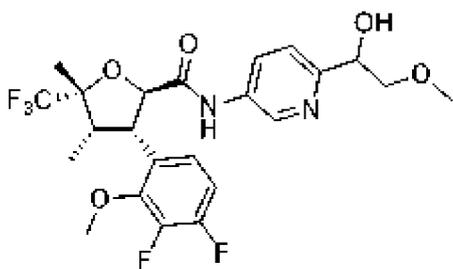
соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00110] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



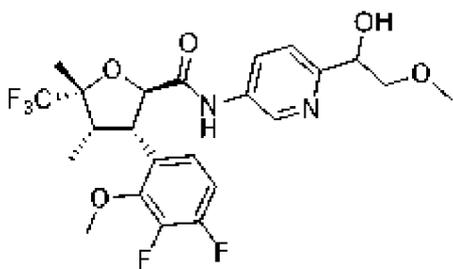
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00111] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



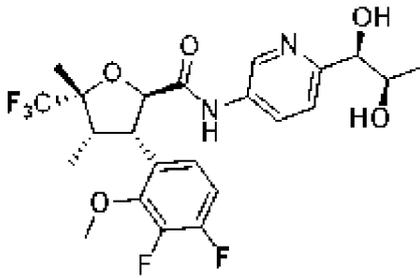
или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому первым изомеру при разделении двух диастереоизомеров (2R,3S,4S,5R)-N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксиамида путем СФХ, как описано в примере 2, стадия 2. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00112] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



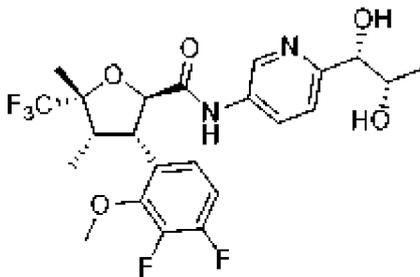
или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладало абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому вторым изомеру при разделении двух диастереоизомеров (2R,3S,4S,5R)-N-(6-(1-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида путем СФХ, как описано в примере 2, стадия 2. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00113] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00114] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



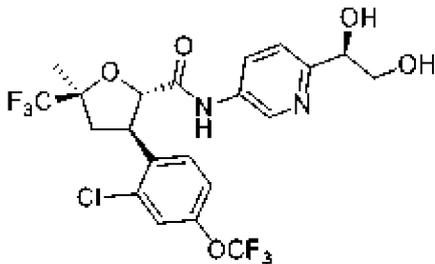
или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00115] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению *отн*-(2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-N-(6-((1R,2R)-1,2-дигидроксипропил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамиду или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому первым изомеру при разделении двух диастереоизомеров *отн*-(2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-3-(3,4-дифтор-2-

метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-N-(6-((4R,5R)-2,2,5-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-N-(6-((4S,5S)-2,2,5-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем СФХ, как описано в примере 1. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

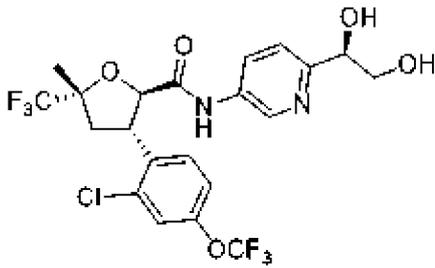
[00116] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению *отн*-(2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-N-(6-((1S,2S)-1,2-дигидроксипропил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамиду или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому вторым изомеру при разделении двух диастереоизомеров *отн*-(2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-N-(6-((4R,5R)-2,2,5-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2R\*,3S\*,4S\*,5R\*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-N-(6-((4S,5S)-2,2,5-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем СФХ, как описано в примере 1. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00117] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00118] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00119] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)-пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамиду или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому первым изомеру при разделении двух диастереомеров *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)-фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем СФХ, как описано в примере 8. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

[00120] В некоторых вариантах реализации изобретение относится к соединению *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)-пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамиду или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение обладает абсолютной и относительной стереохимией, соответствующей элюируемому вторым изомеру при разделении двух диастереомеров *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)-фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем СФХ, как описано в примере 8. В других вариантах реализации изобретение относится к приведенному выше соединению в несольевой форме. Указанное соединение рассматривают как «соединение согласно изобретению» в рамках значения данного термина в настоящем документе.

#### Соли, композиции, применения, состав, введение и дополнительные агенты

##### *Фармацевтически приемлемые соли и композиции*

[00121] Как обсуждается в настоящем документе, в изобретении предложены соединения и их фармацевтически приемлемые соли, которые являются ингибиторами

потенциалзависимых натриевых каналов, и, таким образом, предложенные соединения и их фармацевтически приемлемые соли подходят для лечения заболеваний, нарушений и состояний, включая, но не ограничиваясь указанными, хроническую боль, боль в кишечнике, нейропатическую боль, скелетно-мышечную боль, острую боль, воспалительную боль, боль, вызванную раком, идиопатическую боль, послеоперационную боль (например, боль после буннионэктомии, герниорафии или абдоминопластики), висцеральную боль, рассеянный склероз, синдром Шарко-Мари-Тута, недержание, патологический кашель или сердечную аритмию. Соответственно, согласно другому аспекту изобретения предложены фармацевтические композиции, при этом указанные композиции содержат соединение, такое как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду-носитель. В определенных вариантах реализации указанные композиции необязательно содержат один или более дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натриевых каналов.

[00122] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые в рамках обоснованного медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и других млекопитающих, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ и т.д., и имеют при этом приемлемое отношение польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» соединения согласно настоящему изобретению включает любую нетоксичную соль, которая при введении потребителю может обеспечивать, либо напрямую, либо косвенно, соединение согласно настоящему изобретению или его метаболит или остаток с ингибирующей активностью. Соль может присутствовать в чистой форме, в смеси (например, растворе, суспензии или коллоиде) с одним или более другими веществами или в форме гидрата, сольвата или сокристалла. В настоящем документе термин «метаболит или остаток с ингибирующей активностью» означает, что метаболит или остаток также является ингибитором потенциалзависимого натриевого канала.

[00123] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из уровня техники. Например, С.М. Бердж (S. M. Berge) с соавторами подробно описали фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединения согласно настоящему изобретению включают соли, полученные с использованием подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, полученные с использованием неорганических кислот, таких как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота; или с использованием органических кислот, таких как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная

кислота, янтарная кислота или малоновая кислота; или другими способами, применяемыми в данной области техники, такими как ионообмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканат и валерат и т.д. Соли, полученные с использованием надлежащих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4} \text{алкил})_4$ . Типовые соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.д. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, полученные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[00124] Как описано в настоящем документе, фармацевтически приемлемые композиции согласно изобретению дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду-носитель, который в настоящем документе включает любые и все растворители, разбавители или другие жидкие наполнители, диспергирующие или суспендирующие добавки, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связывающие вещества, смазывающие вещества и т.д., которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington's Pharmaceutical Sciences, шестнадцатое издание, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны разные носители, применяемые для получения фармацевтически приемлемых композиций, и известные способы их получения. За исключением случаев, когда какая-либо традиционная среда-носитель несовместима с соединениями согласно изобретению, например, вызывая какой-либо нежелательный биологический эффект или вступая в иное негативное взаимодействие с каким(-и)-либо другим(-и) компонентом(-ами) фармацевтически приемлемой композиции, ее применение рассматривается в рамках объема настоящего изобретения. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются указанными, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли и электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный

диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза, крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошковый трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера, этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие средства, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, кроме того, красители, антиадгезивы, агенты для нанесения покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты также могут присутствовать в композиции в соответствии с выбором лица, получающего состав.

[00125] Согласно другому аспекту в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

[00126] Согласно другому аспекту в изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред-носителей.

*Применения соединений и фармацевтически приемлемых солей и композиций*

[00127] Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Согласно другому аспекту потенциалзависимый натриевый канал представляет собой  $Na_v1.8$ .

[00128] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, вызванной раком, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли после буннионэктомии, герниорафии или абдоминопластики), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00129] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической

боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, вызванной раком, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания или сердечной аритмии, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00130] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести боли в кишечнике у субъекта, при этом боль в кишечнике включает боль, вызванную воспалительным заболеванием кишечника, боль, вызванную болезнью Крона, или боль, вызванную интерстициальным циститом, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00131] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести нейропатической боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Согласно некоторым аспектам нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, нейропатию малых волокон, диабетическую нейропатию или идиопатическую нейропатию малых волокон. Согласно некоторым аспектам нейропатическая боль включает диабетическую нейропатию (например, диабетическую периферическую нейропатию). Следует понимать, что в настоящем документе фраза «идиопатическая нейропатия малых волокон» включает любую нейропатию малых волокон.

[00132] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести нейропатической боли у субъекта, при этом нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болезненную сенсорную нейропатию, связанную с ВИЧ, невралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, боль после ампутации, фантомную боль, болезненную неврому; травматическую неврому; неврому Мортон; повреждение нерва при защемлении, стеноз позвоночного канала, туннельный синдром запястья, радикулярную боль, боль в пояснично-крестцовом отделе; повреждение при разрыве нерва, повреждение при разрыве плечевого сплетения; комплексный регионарный болевой синдром, невралгию, индуцированную медикаментозной терапией, невралгию, индуцированную химиотерапией рака, невралгию, индуцированную антиретровирусной терапией; боль после повреждения спинного мозга, нейропатию малых волокон, идиопатическую нейропатию малых волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную цефалгию, при этом указанный способ включает введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00133] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения

или снижения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Согласно некоторым аспектам скелетно-мышечная боль включает боль, вызванную остеоартритом.

[00134] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, при этом скелетно-мышечная боль включает боль, вызванную остеоартритом, боль в спине, холодовую боль, боль, вызванную ожогом, или зубную боль, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00135] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести воспалительной боли у субъекта, при этом воспалительная боль включает боль, вызванную ревматоидным артритом, или вульводинию, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00136] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести воспалительной боли у субъекта, при этом воспалительная боль включает боль, вызванную ревматоидным артритом, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00137] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести идиопатической боли у субъекта, при этом идиопатическая боль включает боль, вызванную фибромиалгией, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00138] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести патологического кашля у субъекта, при этом указанный способ включает введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00139] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести острой боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Согласно некоторым аспектам острая боль включает острую послеоперационную боль.

[00140] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести послеоперационной боли у субъекта (например, боли после замены сустава, боли после операции на мягких тканях, боли после герниорафии, боли после буннионэктомии или боли после абдоминопластики), включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или

содержащей его фармацевтической композиции.

[00141] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести боли после буннионэктомии у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00142] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести боли после герниорафии у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00143] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести боли после абдоминопластики у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00144] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести висцеральной боли у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Согласно некоторым аспектам висцеральная боль включает висцеральную боль после абдоминопластики.

[00145] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести нейродегенеративного заболевания у субъекта, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Согласно некоторым аспектам нейродегенеративное заболевание включает рассеянный склероз. Согласно некоторым аспектам нейродегенеративное заболевание включает синдром Питта-Хопкинса (СПХ).

[00146] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложен способ, при этом субъекта лечат одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые вводят одновременно с, до или после лечения эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натриевых каналов.

[00147] Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала в биологическом образце, включающий приведение биологического образца в контакт с эффективным количеством соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Согласно другому аспекту потенциалзависимый натриевый канал представляет собой  $Na_v1.8$ .

[00148] Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести у субъекта острой боли, подострой и хронической боли,

ноцицептивной боли, нейропатической боли, воспалительной боли, ноципластической боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, генерализованных невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, психиатрических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных нарушений, нейроэндокринных нарушений, атаксии, центральной нейропатической боли при рассеянном склерозе и синдроме раздраженного кишечника, недержания, патологического кашля, висцеральной боли, боли, вызванной остеоартритом, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулярной боли, боли в пояснично-крестцовом отделе, боли в спине, неспецифической хронической боли в спине, головной боли, боли в шее, умеренной боли, сильной боли, не поддающейся лечению боли, ноцицептивной боли, «прорывной» боли, послеоперационной боли (например, боли после замены сустава, боли после операции на мягких тканях, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии или боли после абдоминопластики), боли, вызванной раком, включая хроническую боль, вызванную раком, и прорывную боль, вызванную раком, инсульта (например, центральной нейропатической боли после инсульта), хлыстовой травмы, патологического перелома, переломов позвоночника, анкилозирующего спондилита, пузырчатки, болезни Рейно, склеродермии, системной красной волчанки, буллезного эпидермолиза, подагры, ювенильного идиопатического артрита, мелореостоза, ревматической полимиалгии, гангренозной пиодермии, хронической генерализованной боли, диффузного идиопатического гиперостоза скелета, боли, вызванной дегенерацией/грыжей межпозвоночного диска, радикулопатии, синдрома фасеточных суставов, синдрома оперированного позвоночника, ожогов, туннельного синдрома запястья, боли, вызванной болезнью Педжета, стеноза позвоночного канала, спондилодисцита, поперечного миелита, синдрома Элерса-Данлоса, болезни Фабри, мастоцитоза, нейрофиброматоза, глазной невропатической боли, саркоидоза, спондилеза, спондилолистеза, мукозита полости рта, индуцированного химиотерапией, нейропатической остеоартропатии Шарко, нарушения височно-нижнечелюстного сустава, болезненной артропластики суставов, боли в груди, не связанной с сердечным заболеванием, боли в наружных половых органах, почечных коликов, заболеваний желчных путей, изъязвлений сосудов в ногах, боли при болезни Паркинсона, боли при болезни Альцгеймера, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, бокового амиотрофического склероза, стенокардии, индуцированной стрессом, стенокардии, индуцированной физическими нагрузками, сильного сердцебиения, гипертонии или нарушенной моторики желудочно-кишечного тракта, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

[00149] Согласно другому аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести у субъекта боли, вызванной раком бедра; незлокачественной хронической боли в костях; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза позвоночного

канала; нейропатической боли в пояснице; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, боли в брюшной полости; боли в поджелудочной железе; боли при СРК; хронической и острой головной боли; мигрени; головной боли напряжения; кластерных головных болей; хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической нейропатии; нейропатии, связанной с ВИЧ; невралгии тройничного нерва; нейропатии Шарко-Мари-Тута; наследственной сенсорной нейропатии; повреждения периферического нерва; болезненных невром; эктопической проксимальной и дистальной активности; радикулопатии; нейропатической боли, индуцированной химиотерапией; нейропатической боли, индуцированной лучевой терапией; постоянной/хронической постоперационной боли (например, после ампутации, после торакотомии, после операции на сердце), боли после мастэктомии; центральной боли; боли при повреждении спинного мозга; боли после инсульта; таламической боли; фантомной боли (например, после удаления нижних конечностей, верхних конечностей, молочной железы); боли, не поддающейся лечению; острой боли, острой послеоперационной боли; острой скелетно-мышечной боли; боли в суставах; механической боли в пояснице; боли в шее; тендинита; боли, вызванной повреждением; боли после физических нагрузок; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; непроходимости кишечника; грыжи; боли в груди, боли в сердце; боли в области таза, почечных колик, острой боли при родах, родовых схваток; боли после кесарева сечения; острой воспалительной боли, боли при ожоге, боли, вызванной травмой; острой периодической боли, эндометриоза; острой боли, вызванной опоясывающим герпесом; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; боли в области рта и лица; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при депрессии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; адипозалгии; боли при флебите; боли при синдроме Гийена-Барре; синдрома с болезненными ощущениями в ногах и подергиваниями пальцев ног; синдрома Хаглунда; боли, вызванной эритромелалгией; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и мочеполовой системы; недержания мочи, патологического кашля; гиперактивности мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (IC); простатита; комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) типа I, комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) II типа; генерализованной боли, пароксизмальной сильной боли, зуда, шума в ушах или боли, вызванной стенокардией, включающий введение эффективного количества соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

*Соединения, фармацевтически приемлемые соли и композиции для применения*

[00150] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в качестве лекарственного средства.

[00151] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно

изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта. Согласно другому аспекту потенциалзависимый натриевый канал представляет собой  $Na_v1.8$ .

[00152] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, вызванной раком, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли после герниорафии, бунионэктомии или абдоминопластики), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии.

[00153] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, вызванной раком, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания или сердечной аритмии.

[00154] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести боли в кишечнике у субъекта, при этом боль в кишечнике включает боль, вызванную воспалительным заболеванием кишечника, боль, вызванную болезнью Крона, или боль, вызванную интерстициальным циститом.

[00155] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести нейропатической боли у субъекта. Согласно некоторым аспектам нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, нейропатию малых волокон, диабетическую нейропатию или идиопатическую нейропатию малых волокон. Согласно некоторым аспектам нейропатическая боль включает диабетическую нейропатию (например, диабетическую периферическую нейропатию). Следует понимать, что в настоящем документе фраза «идиопатическая нейропатия малых волокон» включает любую нейропатию малых волокон.

[00156] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести

нейропатической боли у субъекта, при этом нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болезненную сенсорную нейропатию, связанную с ВИЧ, невралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, боль после ампутации, фантомную боль, болезненную неврому; травматическую неврому; неврому Мортона; повреждение нерва при защемлении, стеноз позвоночного канала, туннельный синдром запястья, радикулярную боль, боль в пояснично-крестцовом отделе; повреждение при разрыве нерва, повреждение при разрыве плечевого сплетения; комплексный регионарный болевой синдром, невралгию, индуцированную медикаментозной терапией, невралгию, индуцированную химиотерапией рака, невралгию, индуцированную антиретровирусной терапией; боль после повреждения спинного мозга, нейропатию малых волокон, идиопатическую нейропатию малых волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную цефалгию.

[00157] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта. Согласно некоторым аспектам скелетно-мышечная боль включает боль, вызванную остеоартритом.

[00158] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, при этом скелетно-мышечная боль включает боль, вызванную остеоартритом, боль в спине, холодovou боль, боль, вызванную ожогом, или зубную боль.

[00159] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести воспалительной боли у субъекта, при этом воспалительная боль включает боль, вызванную ревматоидным артритом, или вульводинию.

[00160] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести воспалительной боли у субъекта, при этом воспалительная боль включает боль, вызванную ревматоидным артритом.

[00161] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести идиопатической боли у субъекта, при этом идиопатическая боль включает боль, вызванную фибромиалгией.

[00162] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его

фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести патологического кашля у субъекта.

[00163] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести острой боли у субъекта. Согласно некоторым аспектам острая боль включает острую послеоперационную боль.

[00164] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести послеоперационной боли у субъекта (например, боли после замены сустава, боли после операции на мягких тканях, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии или боли после абдоминопластики).

[00165] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести боли после бунионэктомии у субъекта.

[00166] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести боли после герниорафии у субъекта.

[00167] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести боли после абдоминопластики у субъекта.

[00168] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести висцеральной боли у субъекта. Согласно некоторым аспектам висцеральная боль включает висцеральную боль после абдоминопластики.

[00169] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести нейродегенеративного заболевания у субъекта. Согласно некоторым аспектам нейродегенеративное заболевание включает рассеянный склероз. Согласно некоторым аспектам нейродегенеративное заболевание включает синдром Питта-Хопкинса (СПХ).

[00170] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе, при этом субъекта лечат одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые вводят одновременно с,

до или после лечения эффективным количеством соединения, фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натриевых каналов.

[00171] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе ингибирования потенциалзависимого натриевого канала в биологическом образце, включающем приведение биологического образца в контакт с эффективным количеством соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. Согласно другому аспекту потенциалзависимый натриевый канал представляет собой  $Na_v1.8$ .

[00172] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести у субъекта острой боли, подострой и хронической боли, ноцицептивной боли, нейропатической боли, воспалительной боли, ноципластической боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, генерализованных невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, психиатрических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных нарушений, нейроэндокринных нарушений, атаксии, центральной нейропатической боли при рассеянном склерозе и синдроме раздраженного кишечника, недержания, патологического кашля, висцеральной боли, боли, вызванной остеоартритом, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулярной боли, боли в пояснично-крестцовом отделе, боли в спине, неспецифической хронической боли в спине, головной боли, боли в шее, умеренной боли, сильной боли, не поддающейся лечению боли, ноцицептивной боли, «прорывной» боли, послеоперационной боли (например, боли после замены сустава, боли после операции на мягких тканях, боли после герниорафии, боли после буннионэктомии или боли после абдоминопластики), боли, вызванной раком, включая хроническую боль, вызванную раком, и прорывную боль, вызванную раком, инсульта (например, центральной нейропатической боли после инсульта), хлыстовой травмы, патологического перелома, переломов позвоночника, анкилозирующего спондилита, пузырчатки, болезни Рейно, склеродермии, системной красной волчанки, буллезного эпидермолиза, подагры, ювенильного идиопатического артрита, мелореостоза, ревматической полимиалгии, гангренозной пиодермии, хронической генерализованной боли, диффузного идиопатического гиперостоза скелета, боли, вызванной дегенерацией/грыжей межпозвоночного диска, радикулопатии, синдрома фасеточных суставов, синдрома оперированного позвоночника, ожогов, туннельного синдрома запястья, боли, вызванной болезнью Педжета, стеноза позвоночного канала, спондилодисцита, поперечного миелита,

синдрома Элерса-Данлоса, болезни Фабри, мастоцитоза, нейрофиброматоза, глазной невропатической боли, саркоидоза, спондилеза, спондилолистеза, мукозита полости рта, индуцированного химиотерапией, невропатической остеоартропатии Шарко, нарушения височно-нижнечелюстного сустава, болезненной артропластики суставов, боли в груди, не связанной с сердечным заболеванием, боли в наружных половых органах, почечных коликов, заболеваний желчных путей, изъязвлений сосудов в ногах, боли при болезни Паркинсона, боли при болезни Альцгеймера, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, бокового амиотрофического склероза, стенокардии, индуцированной стрессом, стенокардии, индуцированной физическими нагрузками, сильного сердцебиения, гипертонии или нарушенной моторики желудочно-кишечного тракта.

[00173] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести у субъекта боли, вызванной раком бедра; незлокачественной хронической боли в костях; ревматоидного артрита; остеоартрита; стеноза позвоночного канала; невропатической боли в пояснице; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, боли в брюшной полости; боли в поджелудочной железе; боли при СРК; хронической и острой головной боли; мигрени; головной боли напряжения; кластерных головных болей; хронической и острой невропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической нейропатии; нейропатии, связанной с ВИЧ; невралгии тройничного нерва; нейропатии Шарко-Мари-Тута; наследственной сенсорной нейропатии; повреждения периферического нерва; болезненных невром; эктопической проксимальной и дистальной активности; радикулопатии; невропатической боли, индуцированной химиотерапией; невропатической боли, индуцированной лучевой терапией; постоянной/хронической постоперационной боли (например, после ампутации, после торакотомии, после операции на сердце), боли после мастэктомии; центральной боли; боли при повреждении спинного мозга; боли после инсульта; таламической боли; фантомной боли (например, после удаления нижних конечностей, верхних конечностей, молочной железы); боли, не поддающейся лечению; острой боли, острой послеоперационной боли; острой скелетно-мышечной боли; боли в суставах; механической боли в пояснице; боли в шее; тендинита; боли, вызванной повреждением; боли после физических нагрузок; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; непроходимости кишечника; грыжи; боли в груди, боли в сердце; боли в области таза, почечных коликов, острой боли при родах, родовых схваток; боли после кесарева сечения; острой воспалительной боли, боли при ожоге, боли, вызванной травмой; острой периодической боли, эндометриоза; острой боли, вызванной опоясывающим герпесом; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; боли в области рта и лица; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при депрессии; боли при проказе; боли при болезни

Бехчета; адипозалгии; боли при флебите; боли при синдроме Гийена-Барре; синдрома с болезненными ощущениями в ногах и подергиваниями пальцев ног; синдрома Хаглунда; боли, вызванной эритромелалгией; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и мочеполовой системы; недержания мочи, патологического кашля; гиперактивности мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (ИС); простатита; комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) типа I, комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) II типа; генерализованной боли, пароксизмальной сильной боли, зуда, шума в ушах или боли, вызванной стенокардией.

[00174] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для применения в способе лечения или снижения тяжести у субъекта невралгии тройничного нерва, мигреней, которые лечат ботоксом, шейной радикулопатии, затылочной невралгии, нейропатии подмышечного нерва, радиальной нейропатии, нейропатии локтевого нерва, плексопатии плечевого сплетения, торакальной радикулопатии, межреберной невралгии, пояснично-крестцовой радикулопатии, невралгии подвздошно-пахового нерва, невралгии полового нерва, нейропатии бедренного нерва, парестетической мералгии, нейропатии подкожного нерва, нейропатии седалищного нерва, нейропатии перонеального нерва, нейропатии большеберцового нерва, пояснично-крестцовой плексопатии, травматической невномы, боли в культе или боли после ампутации.

#### *Получение лекарственных средств*

[00175] Согласно другому аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиция для получения лекарственного средства.

[00176] Согласно другому аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиция для получения лекарственного средства для применения для ингибирования потенциалзависимого натриевого канала. Согласно другому аспекту потенциалзависимый натриевый канал представляет собой  $Na_v1.8$ .

[00177] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиция для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, вызванной раком, идиопатической боли, послеоперационной боли (например, боли после герниорафии, буннионэктомии или абдоминопластики), висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии.

[00178] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение

соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, вызванной раком, идиопатической боли, послеоперационной боли, боли после герниорафии, боли после бунионэктомии, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания или сердечной аритмии.

[00179] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести боли в кишечнике у субъекта, при этом боль в кишечнике включает боль, вызванную воспалительным заболеванием кишечника, боль, вызванную болезнью Крона, или боль, вызванную интерстициальным циститом.

[00180] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению, его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести нейропатической боли у субъекта. Согласно некоторым аспектам нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, нейропатию малых волокон, диабетическую нейропатию или идиопатическую нейропатию малых волокон. Согласно некоторым аспектам нейропатическая боль включает диабетическую нейропатию (например, диабетическую периферическую нейропатию).

[00181] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести нейропатической боли у субъекта, при этом нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию, диабетическую невралгию, болезненную сенсорную нейропатию, связанную с ВИЧ, невралгию тройничного нерва, синдром жжения полости рта, боль после ампутации, фантомную боль, болезненную неврому; травматическую неврому; неврому Мортон; повреждение нерва при защемлении, стеноз позвоночного канала, туннельный синдром запястья, радикулярную боль, боль в пояснично-крестцовом отделе; повреждение при разрыве нерва, повреждение при разрыве плечевого сплетения; комплексный регионарный болевой синдром, невралгию, индуцированную медикаментозной терапией, невралгию, индуцированную химиотерапией рака, невралгию, индуцированную антиретровирусной терапией; боль после повреждения спинного мозга, нейропатию малых волокон, идиопатическую нейропатию малых волокон, идиопатическую сенсорную нейропатию или тригеминальную вегетативную нейропатию.

[00182] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение

соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта. Согласно некоторым аспектам скелетно-мышечная боль включает боль, вызванную остеоартритом.

[00183] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта, при этом скелетно-мышечная боль включает боль, вызванную остеоартритом, боль в спине, холодовую боль, боль, вызванную ожогом, или зубную боль.

[00184] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести воспалительной боли у субъекта, при этом воспалительная боль включает боль, вызванную ревматоидным артритом, или вульводинию.

[00185] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести воспалительной боли у субъекта, при этом воспалительная боль включает боль, вызванную ревматоидным артритом.

[00186] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести идиопатической боли у субъекта, при этом идиопатическая боль включает боль, вызванную фибромиалгией.

[00187] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести патологического кашля у субъекта.

[00188] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести острой боли у субъекта. Согласно некоторым аспектам острая боль включает острую послеоперационную боль.

[00189] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести послеоперационной боли у субъекта

(например, боли после замены сустава, боли после операции на мягких тканях, боли после герниорафии, боли после буннионэктомии или боли после абдоминопластики).

[00190] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести боли после герниорафии у субъекта.

[00191] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести боли после буннионэктомии у субъекта.

[00192] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести боли после абдоминопластики у субъекта.

[00193] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести висцеральной боли у субъекта. Согласно некоторым аспектам висцеральная боль включает висцеральную боль после абдоминопластики.

[00194] Согласно другому аспекту в изобретении предложено соединение согласно изобретению или его фармацевтически приемлемая соль или содержащая его фармацевтическая композиция для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести нейродегенеративного заболевания у субъекта. Согласно некоторым аспектам нейродегенеративное заболевание включает рассеянный склероз. Согласно некоторым аспектам нейродегенеративное заболевание включает синдром Питта-Хопкинса (СПХ).

[00195] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые вводят одновременно с, до или после лечения соединением или фармацевтической композицией. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натриевых каналов.

[00196] Согласно другому аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести острой боли, подострой и

хронической боли, ноцицептивной боли, нейропатической боли, воспалительной боли, ноципластической боли, артрита, мигрени, кластерных головных болей, невралгии тройничного нерва, герпетической невралгии, генерализованных невралгий, эпилепсии, эпилептических состояний, нейродегенеративных нарушений, психиатрических расстройств, тревожности, депрессии, биполярного расстройства, миотонии, аритмии, двигательных нарушений, нейроэндокринных нарушений, атаксии, центральной нейропатической боли при рассеянном склерозе и синдроме раздраженного кишечника, недержания, патологического кашля, висцеральной боли, боли, вызванной остеоартритом, постгерпетической невралгии, диабетической нейропатии, радикулярной боли, боли в пояснично-крестцовом отделе, боли в спине, неспецифической хронической боли в спине, головной боли, боли в шее, умеренной боли, сильной боли, не поддающейся лечению боли, ноцицептивной боли, «прорывной» боли, послеоперационной боли (например, боли после замены сустава, боли после операции на мягких тканях, боли после герниорафии, боли после буннионэктомии или боли после абдоминопластики), боли, вызванной раком, включая хроническую боль, вызванную раком, и прорывную боль, вызванную раком, инсульта (например, центральной нейропатической боли после инсульта), хлыстовой травмы, патологического перелома, переломов позвоночника, анкилозирующего спондилита, пузырчатки, болезни Рейно, склеродермии, системной красной волчанки, буллезного эпидермолиза, подагры, ювенильного идиопатического артрита, мелореостоза, ревматической полимиалгии, гангренозной пиодермии, хронической генерализованной боли, диффузного идиопатического гиперостоза скелета, боли, вызванной дегенерацией/грыжей межпозвоночного диска, радикулопатии, синдрома фасеточных суставов, синдрома оперированного позвоночника, ожогов, туннельного синдрома запястья, боли, вызванной болезнью Педжета, стеноза позвоночного канала, спондилодисцита, поперечного миелита, синдрома Элерса-Данлоса, болезни Фабри, мастоцитоза, нейрофиброматоза, глазной невропатической боли, саркоидоза, спондилеза, спондилолистеза, мукозита полости рта, индуцированного химиотерапией, нейропатической остеоартропатии Шарко, нарушения височно-нижнечелюстного сустава, болезненной артропластики суставов, боли в груди, не связанной с сердечным заболеванием, боли в наружных половых органах, почечных коликов, заболеваний желчных путей, изъязвлений сосудов в ногах, боли при болезни Паркинсона, боли при болезни Альцгеймера, ишемии головного мозга, травматического повреждения головного мозга, бокового амиотрофического склероза, стенокардии, индуцированной стрессом, стенокардии, индуцированной физическими нагрузками, сильного сердцебиения, гипертонии или нарушенной моторики желудочно-кишечного тракта.

[00197] Согласно другому аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести боли, вызванной раком бедра; незлокачественной хронической боли в костях; ревматоидного артрита; остеоартрита;

стеноза позвоночного канала; нейропатической боли в пояснице; миофасциального болевого синдрома; фибромиалгии; боли в височно-нижнечелюстном суставе; хронической висцеральной боли, боли в брюшной полости; боли в поджелудочной железе; боли при СРК; хронической и острой головной боли; мигрени; головной боли напряжения; кластерных головных болей; хронической и острой нейропатической боли, постгерпетической невралгии; диабетической нейропатии; нейропатии, связанной с ВИЧ; невралгии тройничного нерва; нейропатии Шарко-Мари-Тута; наследственной сенсорной нейропатии; повреждения периферического нерва; болезненных невром; эктопической проксимальной и дистальной активности; радикулопатии; нейропатической боли, индуцированной химиотерапией; нейропатической боли, индуцированной лучевой терапией; постоянной/хронической постоперационной боли (например, после ампутации, после торакотомии, после операции на сердце), боли после мастэктомии; центральной боли; боли при повреждении спинного мозга; боли после инсульта; таламической боли; фантомной боли (например, после удаления нижних конечностей, верхних конечностей, молочной железы); боли, не поддающейся лечению; острой боли, острой послеоперационной боли; острой скелетно-мышечной боли; боли в суставах; механической боли в пояснице; боли в шее; тендинита; боли, вызванной повреждением; боли после физических нагрузок; острой висцеральной боли; пиелонефрита; аппендицита; холецистита; непроходимости кишечника; грыжи; боли в груди, боли в сердце; боли в области таза, почечных колик, острой боли при родах, родовых схваток; боли после кесарева сечения; острой воспалительной боли, боли при ожоге, боли, вызванной травмой; острой периодической боли, эндометриоза; острой боли, вызванной опоясывающим герпесом; серповидноклеточной анемии; острого панкреатита; прорывной боли; боли в области рта и лица; боли при синусите; зубной боли; боли при рассеянном склерозе (MS); боли при депрессии; боли при проказе; боли при болезни Бехчета; адипозалгии; боли при флебите; боли при синдроме Гийена-Барре; синдрома с болезненными ощущениями в ногах и подергиваниями пальцев ног; синдрома Хаглунда; боли, вызванной эритромелалгией; боли при болезни Фабри; заболевания мочевого пузыря и мочеполовой системы; недержания мочи, патологического кашля; гиперактивности мочевого пузыря; синдрома болезненного мочевого пузыря; интерстициального цистита (IC); простатита; комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) типа I, комплексного регионарного болевого синдрома (КРБС) II типа; генерализованной боли, пароксизмальной сильной боли, зуда, шума в ушах или боли, вызванной стенокардией.

[00198] Согласно другому аспекту в изобретении предложено применение соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции для получения лекарственного средства для применения для лечения или снижения тяжести невралгии тройничного нерва, мигреней, которые лечат ботоксом, шейной радикулопатии, затылочной невралгии, нейропатии подмышечного нерва, радиальной нейропатии, нейропатии локтевого нерва, плексопатии плечевого сплетения, торакальной радикулопатии, межреберной невралгии,

пояснично-крестцовой радикулопатии, невралгии подвздошно-пахового нерва, невралгии полового нерва, нейропатии бедренного нерва, парестетической мералгии, нейропатии подкожного нерва, нейропатии седалищного нерва, нейропатии перонеального нерва, нейропатии большеберцового нерва, пояснично-крестцовой плексопатии, травматической невромы, боли в культе или боли после ампутации.

*Введение соединений, фармацевтически приемлемых солей и композиций*

[00199] В определенных вариантах реализации изобретения «эффективное количество» соединения согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции представляет собой количество, которое эффективно излечивает или снижает тяжесть одного или более состояний, перечисленных выше.

[00200] Соединения, соли и композиции в соответствии со способом согласно изобретению можно вводить с применением любого количества и любым способом введения, которые эффективно излечивают или снижают тяжесть одного или более заболеваний, связанных или не связанных с болью, перечисленных в настоящем документе. Точное требуемое количество может варьироваться между субъектами в зависимости от вида, возраста и общего состояния здоровья субъекта, тяжести состояния, конкретного агента, режима его введения и т.д. Соединения, соли и композиции согласно изобретению предпочтительно включены в состав стандартной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировок. Выражение «стандартная лекарственная форма» в настоящем документе относится к физически дискретной единичной форме агента, подходящего для субъекта, которого лечат. Следует понимать, тем не менее, что общий ежедневный уровень применения соединений, солей и композиций согласно изобретению будет определяться лечащим врачом в рамках обоснованного врачебного решения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного субъекта или организма может зависеть от разных факторов, включая нарушение, которое лечат, и тяжесть нарушения; активность конкретного применяемого соединения или соли; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион субъекта; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения или соли; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или совместно с конкретным применяемым соединением или солью, и схожие факторы, хорошо известные в области медицины. Термин «субъект» или «пациент» в настоящем документе обозначает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00201] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению можно вводить человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, внутривлагалищно, интраперитонеально, местно (например, в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально, в виде перорального или назального распыляемого состава и т.д., в зависимости от тяжести состояния, которое лечат. В определенных вариантах реализации соединения, соли и композиции согласно

изобретению можно вводить перорально или парентерально при дозировках от примерно 0,001 мг/кг до примерно 1000 мг/кг, один или более раз в день, для эффективного достижения желаемого терапевтического действия.

[00202] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются указанными, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного соединения или соли, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, традиционно применяемые в данной области техники, такие как например, вода или другие растворители, агенты, повышающие растворимость, и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузной, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, и их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусоароматические добавки и ароматизаторы.

[00203] Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть получены в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых сред-носителей и растворителей, которые можно применять, входят вода, раствор Рингера, USP, и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой задачи можно применять любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, применяют для получения инъекционных препаратов.

[00204] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[00205] Для продления действия соединений согласно изобретению часто желательным является замедление всасывания соединений после подкожной или внутримышечной инъекции. Оно может быть достигнуто путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения в данном случае зависит от скорости его растворения,

которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, замедленное всасывание формы соединения, вводимой парентерально, обеспечивают путем растворения или суспендирования соединения в масляной среде-носителе. Инъекционные депо-формы получают, изготавливая матрицы соединения, микроинкапсулированного в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфир) и поли(ангидриды). Инъекционные составы депо также получают, захватывая соединение в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

[00206] Композиции для ректального или влагалищного введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены смешением соединения или соли согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, таким образом, плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

[00207] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В указанных твердых лекарственных формах активное соединение или соль смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или с а) наполнителями или объемобразующими агентами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, препятствующими растворению, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммонийные соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

[00208] Твердые композиции схожего типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.д. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с использованием покрытий и оболочек, таких как

кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты, а также могут иметь состав, благодаря которому они высвобождают активный(-е) ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции схожего типа также можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.д.

[00209] Активное соединение или соль также могут присутствовать в микроинкапсулированной форме совместно с одним или более вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с использованием покрытий и оболочек, таких как кишечнорастворимые покрытия, покрытия с контролируемым высвобождением и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение или соль может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Указанные лекарственные формы могут также содержать, в соответствии с обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для получения таблеток и другие добавки для получения таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать замутняющие агенты, а также могут иметь состав, благодаря которому они высвобождают активный(-е) ингредиент(-ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры заливочных композиций, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

[00210] Лекарственные формы для местного или чрескожного введения соединения или соли согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, распыляемые составы, ингаляционные препараты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, по мере необходимости. Офтальмологический состав, ушные капли и глазные капли также рассматриваются в рамках объема настоящего изобретения. Кроме того, в изобретении рассматривается применение чрескожных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Указанные лекарственные формы получают, растворяя или распределяя соединение в надлежащей среде. Усилители всасывания также можно применять для увеличения прохождения соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования

соединения в полимерной матрице или геле.

[00211] Как в целом описано выше, соединения согласно изобретению являются подходящими ингибиторами потенциалзависимых натриевых каналов. В одном из вариантов реализации соединения представляют собой ингибиторы  $Na_v1.8$ , и, таким образом, не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения, соли и композиции особенно подходят для лечения или снижения тяжести заболевания, состояния или нарушения, при котором активация или чрезмерная активность  $Na_v1.8$  вовлечены при заболевании, состоянии или нарушении. Если активация или чрезмерная активность  $Na_v1.8$  вовлечена при конкретном заболевании, состоянии или нарушении, то заболевание, состояние или нарушение также может быть описано как «заболевание, состояние или нарушение, опосредованное  $Na_v1.8$ ». Соответственно, согласно другому аспекту в изобретении предложен способ лечения или снижения тяжести заболевания, состояния или нарушения, при котором активация или чрезмерная активность  $Na_v1.8$  вовлечена при болезненном состоянии.

[00212] Активность соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора  $Na_v1.8$ , можно исследовать в соответствии со способами, описанными в целом в международной публикации WO 2014/120808 A9 и опубликованной заявке на патент США №2014/0213616 A1, содержание обеих из которых включено посредством ссылки во всей полноте, способами, описанными в настоящем документе, и другими способами, известными и доступными специалисту обычной квалификации в данной области техники.

#### *Дополнительные терапевтические агенты*

[00213] Также должно быть очевидно, что соединения, соли и фармацевтически приемлемые композиции согласно изобретению можно применять в комбинированных способах терапии, то есть соединения, соли и фармацевтически приемлемые композиции можно вводить одновременно с, до или после одного или более других требуемых терапевтических средств или медицинских процедур. Конкретная комбинация способов терапии (терапевтических средств или процедур) для применения в комбинированном режиме будет учитывать совместимость требуемых терапевтических средств и/или процедур и желаемый терапевтический эффект, которого необходимо достичь. Также должно быть очевидно, что применяемые способы терапии могут обеспечивать желаемый эффект для того же нарушения (например, соединение согласно изобретению можно вводить одновременно с другим агентом, применяемым для лечения того же нарушения), или они могут обеспечивать разные эффекты (например, контролирование любых нежелательных эффектов). В настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения или предотвращения конкретного заболевания или состояния, называют «подходящими для заболевания или состояния, которое лечат». Например, примеры дополнительных терапевтических агентов включают, но не ограничиваются указанными: неопиоидные анальгетики (индолы, такие как этодолак, индометацин, сулиндак, толметин; нафтилалканоны, такие как набуметон;

оксиамамы, такие как пироксикам; производные пара-аминофенола, такие как ацетиламинофен; пропановые кислоты, такие как фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, напроксен натрия, оксапрозин; салицилаты, такие как аспирин, холина магния трисалицилат, дифлунизал; фенаматы, такие как меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота; и пиразолы, такие как фенилбутаназон); или (наркотические) агонисты опиоидных рецепторов (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пропоксифен, бупренорфин, буторфанол, дезоцин, налбуфин, и пентазоцин). Кроме того, подходы с немедикаментозным обезболиванием можно применять в сочетании с введением одного или более соединений согласно изобретению. Например, также можно применять анестезиологические (интраспинальная инфузия, нейронная блокада), нейрохирургические (нейролиз путей ЦНС), нейростимулирующие (чрескожная электронейростимуляция, дорсальная стимуляция позвоночника), физиотерапевтические (лечебная физкультура, ортопедические устройства, диатермия) или психологические (когнитивные способы-гипноз, биологическая обратная связь или поведенческие способы) подходы. Дополнительные надлежащие терапевтические агенты или подходы описаны в целом в The Merck Manual, девятнадцатое издание, ред. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., 2011, и на сайте Управления за контролем качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, [www.fda.gov](http://www.fda.gov), содержание которых включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылок.

[00214] В другом варианте реализации дополнительные надлежащие терапевтические агенты выбраны из следующего:

[00215] (1) опиоидный анальгетик, например, морфин, героин, гидроморфон, оксиморфон, леворфанол, леваллорфан, метадон, меперидин, фентанил, кокаин, кодеин, дигидрокодеин, оксикодон, гидрокодон, пропоксифен, налмефен, налорфин, налоксон, налтрексон, бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин или дифеликефалин;

[00216] (2) нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), например, аспирин, диклофенак, дифлунизал, этодолак, фенбуфен, фенопрофен, флуфенизал, флурбипрофен, ибупрофен (включая без ограничения внутривенный ибупрофен (например, Калдолор®)), индометацин, кетопрофен, кеторолак (включая без ограничения кеторолак трометамин (например, Торadol®)), меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, мелоксикам, ВВ мелоксикам (например, Анджесо®), набуметон, напроксен, нимесулид, нитрофлурбипрофен, олсалазин, оксапрозин, фенилбутазон, пироксикам, сульфасалазин, сулиндак, толметин или зомепирак;

[00217] (3) седативное средство на основе барбитурата, например, амобарбитал, апробарбитал, бутабарбитал, буталбитал, мефобарбитал, метарбитал, метогекситал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал, талбутал, тиамилал или тиопентал;

[00218] (4) бензодиазепин, обладающий седативным действием, например, хлордиазепоксид, клоразепат, диазепам, флуразепам, лоразепам, оксазепам, темазепам или

триазолам;

[00219] (5) антагонист гистаминового рецептора ( $H_1$ ), обладающий седативным действием, например, дифенгидрамин, пириламид, прометазин, хлорфенирамин или хлорциклизин;

[00220] (6) седативное средство, такое как глутетимид, мепробамат, метаквалон или дихлоральфеназон;

[00221] (7) миорелаксант скелетных мышц, например, баклофен, каризопродол, хлорзоксазон, циклобензаприн, метокарбамол или орфенадрин;

[00222] (8) антагонист рецептора NMDA, например, декстрометорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан) или его метаболит декстрорфан ((+)-3-гидрокси-N-метилморфинан), кетамин, мемантин, пирролохинолинхинон, цис-4-(фосфометил)-2-пиперидинкарбоновая кислота, будипин, EN-3231 (МорфиДекс®), комбинированный состав морфина и декстрометорфана), топирамат, нерамексан или перзинфотел, включая антагонист NR2B, например, ифенпродил, траксопродил или (-)-(R)-6-{2-[4-(3-фторфенил)-4-гидрокси-1-пиперидинил]-1-гидроксиэтил-3,4-дигидро-2(1H)-хинолин-он};

[00223] (9) альфа-адренергический препарат, например, доксазозин, тамсулозин, клонидин, гуанфацин, дексмедетомидин, модафинил или 4-амино-6,7-диметокси-2-(5-метансульфонамидо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ил)-5-(2-пиридил)хиназолин;

[00224] (10) трициклический антидепрессант, например, дезипрамин, имипрамин, амитриптилин или нортриптилин;

[00225] (11) противосудорожное средство, например, карбамазепин (Тегретол®), ламотриджин, топирамат, лакосамид (Вимпат®) или вальпроат;

[00226] (12) антагонист тахикинина (NK), в частности, антагонист NK-3, NK-2 или NK-1, например, (альфаR,9R)-7-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-8,9,10,11-тетрагидро-9-метил-5-(4-метилфенил)-7H-[1,4]дiazоцино[2,1-g][1,7]-нафтиридин-6-13-дион (ТАК-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-бис(трифторметил)фенил]этокси-3-(4-фторфенил)-4-морфолинил]метил]-1,2-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-он (МК-869), апрепитант, ланепитант, дапитант или (2S,3S)-3-[[2-метокси-5-(трифторметокси)фенил]-метиламино]-2-фенилпиперидин;

[00227] (13) антагонист мускариновых рецепторов, например, оксибутинин, толтеродин, пропиверин, тропия хлорид, дарифенацин, солифенацин, темиверин и ипратропий;

[00228] (14) селективный ингибитор COX-2, например, целекоксиб, рофекоксиб, парекоксиб, валдекоксиб, деракоксиб, эторикоксиб или лумиракоксиб;

[00229] (15) анальгетик на основе каменноугольной смолы, в частности, парацетамол;

[00230] (16) нейрорептик, такой как дроперидол, хлорпромазин, галоперидол, перфеназин, тиоридазин, мезоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, клозапин, оланзапин, рисперидон, zipрасидон, кветиапин, сертиндол, арипипразол, сонепипразол, блонансерин, илоперидон, пероспирон, раклоприд, зотепин, бифепрунокс, азенапин,

луразидон, амисульприд, балаперидон, палиндор, эпливансерин, осанетант, римонабант, меклинертант, Мираксион® или саризотан;

[00231] (17) агонист (например, резинифератоксин или цивамид) или антагонист (например, капсазепин, GRC-15300) ванилоидного рецептора;

[00232] (18) бета-адренергическое средство, такое как пропранолол;

[00233] (19) местный анестетик, такой как мексилетин;

[00234] (20) кортикостероид, такой как дексаметазон;

[00235] (21) агонист или антагонист рецептора 5-НТ, в частности, агонист 5-НТ<sub>1B/1D</sub>, такой как элетриптан, суматриптан, наратриптан, золмитриптан или ризатриптан;

[00236] (22) антагонист рецептора 5-НТ<sub>2A</sub>, такой как R(+)-альфа-(2,3-диметоксифенил)-1-[2-(4-фторфенилэтил)]-4-пиперидинметанол (MDL-100907);

[00237] (23) холинергический (никотиновый) анальгетик, такой как изпрониклин (ТС-1734), (E)-N-метил-4-(3-пиридинил)-3-бутен-1-амин (RJR-2403), (R)-5-(2-азетидинилметокси)-2-хлорпиридин (АВТ-594) или никотин;

[00238] (24) Трамадол®, Трамадол ER (Ультрам ER®), ВВ трамадол, тапентадол ER (Нуцинта®);

[00239] (25) ингибитор PDE5, такой как 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он (силденафил), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метил-6-(3,4-метилендиоксифенил)пиразино[2',1':6,1]-пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион (IC-351 или тадалафил), 2-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-ил-1-сульфонил)фенил]-5-метил-7-пропил-3H-имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он (варденафил), 5-(5-ацетил-2-бутокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-этил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-(5-ацетил-2-пропокси-3-пиридинил)-3-этил-2-(1-изопропил-3-азетидинил)-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-этилпиперазин-1-илсульфонил)пиридин-3-ил]-3-этил-2-[2-метоксиэтил]-2,6-дигидро-7H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 4-[(3-хлор-4-метоксибензил)амино]-2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]-N-(пиримидин-2-илметил)пиримидин-5-карбоксамид, 3-(1-метил-7-оксо-3-пропил-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-N-[2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил]-4-пропоксибензолсульфонамид;

[00240] (26) лиганд альфа-2-дельта, такой как габапентин (Нейронтин®), габапентин GR (Грализ®), габапентин, энакарбил (Горизант®), прегабалин (Лирика®), 3-метилгабапентин, (1[альфа],3[альфа],5[альфа])(3-аминометилбицикло[3.2.0]гепт-3-ил)уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилгептановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (2S,4S)-4-(3-хлорфеноксипролин, (2S,4S)-4-(3-фторбензил)пролин, [(1R,5R,6S)-6-(аминометил)бицикло[3.2.0]гепт-6-ил]уксусная кислота, 3-(1-аминометилциклогексилметил)-4H-[1,2,4]оксадиазол-5-он, C-[1-(1H-тетразол-5-илметил)циклогептил]метиламин, (3S,4S)-(1-аминометил-3,4-диметилциклопентил)-уксусная кислота, (3S,5R)-3-аминометил-5-метилоктановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-

метилнонановая кислота, (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая кислота, (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилгептановая кислота и (3R,4R,5R)-3-амино-4,5-диметилоктановая кислота;

[00241] (27) каннабиноид, такой как КНК-6188;

[00242] (28) антагонист метаботропного глутаматного рецептора подтипа 1 (mGluR1);

[00243] (29) ингибитор обратного захвата серотонина, такой как сертралин, метаболит сертралина деметилсертралин, флуоксетин, норфлуоксетин (десметильный метаболит флуоксетина), флувоксамин, пароксетин, циталопрам, метаболит циталопрама десметилциталопрам, эсциталопрам, d,1-фенфлурамин, фемоксетин, ифоксетин, цианодотиепин, литоксетин, дапоксетин, нефазодон, церикламин и тразодон;

[00244] (30) ингибитор обратного захвата норадреналина (норэпинефрина), такой как мапротилин, лофепрамин, мirtазепин, оксапротилин, фезоламин, томоксетин, миансерин, бупропион, метаболит бупропиона гидроксибупропион, номифенсин и виллоксазин (Вивалан®), в частности, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина, такой как ребоксетин, в частности, (S,S)-ребоксетин;

[00245] (31) двойной ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина, такой как венлафаксин, метаболит венлафаксина O-десметилвенлафаксин, кломипрамин, метаболит кломипрамина десметилкломипрамин, дулоксетин (Симбалта®), милнаципран и имипрамин;

[00246] (32) ингибитор индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), такой как S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-L-гомоцистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-4,4-диоксо-L-цистеин, S-[2-[(1-иминоэтил)амино]этил]-2-метил-L-цистеин, (2S,5Z)-2-амино-2-метил-7-[(1-иминоэтил)амино]-5-гептенная кислота, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-S-хлор-S-пиридинкарбонитрил; 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-4-хлорбензонитрил, (2S,4R)-2-амино-4-[[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]тио]-5-тиазолбутанол, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-6-(трифторметил)-3-пиридинкарбонитрил, 2-[[[(1R,3S)-3-амино-4-гидрокси-1-(5-тиазолил)бутил]тио]-5-хлорбензонитрил, N-[4-[2-(3-хлорбензиламино)этил]фенил]тио]фен-2-карбоксамидин, NXN-462 или гуанидиноэтилдисульфид;

[00247] (33) ингибитор ацетилхолинэстеразы, такой как донепезил;

[00248] (34) антагонист простагландина E2 подтипа 4 (EP4), такой как N-[(2-[4-(2-этил-4,6-диметил-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-1-ил)фенил]этил)амино]карбонил]-4-метилбензолсульфонамид или 4-[(15)-1-((5-хлор-2-(3-фторфенокси)пиридин-3-ил)карбонил)амино]этил]бензойная кислота;

[00249] (35) антагонист лейкотриена B4, такой как 1-(3-бифенил-4-илметил-4-гидроксихроман-7-ил)циклопентанкарбоновая кислота (CP-105696), 5-[2-(2-карбоксиил)-3-[6-(4-метоксифенил)-5E-гексенил]оксифенокси]валериановая кислота (ONO-4057) или DPC-11870;

[00250] (36) ингибитор 5-липоксигеназы, такой как зилейтон, 6-[(3-фтор-5-[4-

метокси-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)]феноксиметил]-1-метил-2-хинолон (ZD-2138) или 2,3,5-триметил-6-(3-пиридилметил)-1,4-бензохинон (CV-6504);

[00251] (37) блокатор натриевых каналов, такой как лидокаин, крем на основе лидокаина с тетракаином (ZRS-201) или эсликарбазепина ацетат;

[00252] (38) блокатор  $\text{Na}_v1.7$ , такой как XEN-402, XEN403, TV-45070, PF-05089771, CNV1014802, GDC-0276, RG7893, ВПВ-074 (виксотриджин), ВПВ-095, ASP-1807, DSP-3905, OLP-1002, RQ-00432979, FX-301, DWP-1706, DWP-17061, IMB-110, IMB-111, IMB-112 и агенты, такие как описано в WO2011/140425 (заявка на патент США №2011/306607); WO2012/106499 (заявка на патент США №2012196869); WO2012/112743 (заявка на патент США №2012245136); WO2012/125613 (заявка на патент США №2012264749), WO2012/116440 (заявка на патент США №2014187533), WO2011026240 (заявка на патент США №2012220605), патенте США №8883840, патенте США №8466188, WO2013/109521 (заявка на патент США №2015005304), WO2020/117626 и патенте Китая №111217776, полное содержание каждой заявки включено в настоящий документ посредством ссылки;

[00253] (38а) блокатор  $\text{Na}_v1.7$ , такой как (2-бензилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изопропокси-3-метилфенил)метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил]-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(4-изобутоксифенил)метанон, 1-(4-бензгидрилпиперазин-1-ил)-3-[2-(3,4-диметилфеноксид)пропан-2-ол, (4-бутоксифенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил)-(5-изопропокси-6-метил-2-пиридил)метанон, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 5-[2-метил-4-[2-метил-6-(2,2,2-трифторацетил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-карбонил]фенил]пиридин-2-карбонитрил, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидро-2Н-пирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-[3-метокси-4-[2-(трифторметокси)этокси]бензоил]-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метилпиридин-2-карбонил)-3,3-диметилспиро[2,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, (4-изопропокси-3-метоксифенил)-[2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопентилоксипиридин-2-карбонил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[(3S)-2,3-диметил-1'-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)бензоил]спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-

пиперидин]-6-ил]-2,2,2-трифторэтанон, [8-фтор-2-метил-6-(трифторметил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[3-метокси-4-[(1R)-1-метилпропокси]фенил]метанон, 2,2,2-трифтор-1-[1'-(5-изопропокси-6-метилпиридин-2-карбонил)-2,4-диметилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]этанон, 1-[1'-[4-метокси-3-(трифторметил)бензоил]-2-метилспиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-6-ил]-2,2-диметилпропан-1-он, (4-изопропокси-3-метилфенил)-[2-метил-6-(трифторметил)-спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон, [2-метил-6-(1-метилциклопропанкарбонил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]-[4-(3,3,3-трифторпропоксиметил)фенил]метанон, 4-бром-N-(4-бромфенил)-3-[(1-метил-2-оксо-4-пиперидил)сульфамойл]бензамид или (3-хлор-4-изопропоксифенил)-[2-метил-6-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)спиро[3,4-дигидропирроло[1,2-а]пиразин-1,4'-пиперидин]-1'-ил]метанон.

[00254] (39) блокатор  $N_{AV}1.8$ , такой как PF-04531083, PF-06372865 и агенты, такие как описано в WO2008/135826 (заявка на патент США №2009048306), WO2006/011050 (заявка на патент США №2008312235), WO2013/061205 (заявка на патент США №2014296313), заявке на патент США №20130303535, WO2013131018, патенте США №8466188, WO2013114250 (заявка на патент США №2013274243), WO2014/120808 (заявка на патент США №2014213616), WO2014/120815 (заявка на патент США №2014228371), WO2014/120820 (заявка на патент США №2014221435), WO2015/010065 (заявка на патент США №20160152561), WO2015/089361 (заявка на патент США №20150166589), WO2019/014352 (заявка на патент США №20190016671), WO2018/213426, WO2020/146682, WO2020/146612, WO2020/014243, WO2020/014246, WO2020/092187, WO2020/092667 (заявка на патент США №2020140411), WO2020/261114, WO2020/140959, WO2020/151728, WO2021/032074, патенте Китая №112390745, патенте Китая №111808019, патенте Китая №112225695, патенте Китая №112457294, патенте Китая №112300051, патенте Китая №112300069, патенте Китая №112441969 и патенте Китая №112479996 (WO2021/047622), полное содержание каждой заявки включено в настоящий документ посредством ссылки;

[00255] (39а) блокатор  $N_{AV}1.8$ , такой как 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(3-фтор-4-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)-бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(перфторэтил)-бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид,

2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 4-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)бензамид, 2-((5-фтор-2-гидроксибензил)окси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(о-толуилокси)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(2,4-дифторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид, N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2-(2-(трифторметокси)фенокси)-5-(трифторметил)-бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(трифторметил)-бензамид, 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(2-оксо-1Н-пиридин-4-ил)-4-(трифторметил)-бензамид, [4-[[2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(трифторметил)бензоил]амино]-2-оксо-1-пиридил]метил-дигидрофосфат, 2-(4-фтор-2-(метил-d<sub>3</sub>)фенокси)-N-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-4-(трифторметил)бензамид, (4-(2-(4-фтор-2-(метил-d<sub>3</sub>)фенокси)-4-(трифторметил)бензамидо)-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил-дигидрофосфат, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-(метилсульфонил)фенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(2-хлор-4-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 4-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота, 2-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)хинолин-3-карбоксамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)хинолин-3-карбоксамид, 3-(2,4-дифторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(3-сульфамойлфенил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)хинолин-3-карбоксамид, N-(3-сульфамойлфенил)-3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-хлор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, 5-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)пиколиновая кислота, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(пиридин-4-ил)хиноксалин-2-карбоксамид, 3-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамойлфенил)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(3-цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, N-(4-карбамоилфенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 4-(3-(4-(трифторметокси)фенокси)хиноксалин-2-карбоксамидо)бензойная кислота, N-(4-цианофенил)-3-(4-фтор-2-метоксифенокси)хиноксалин-2-карбоксамид, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(2-(2,4-диметоксифенокси)-4,6-бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4,6-бис(трифторметил)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота, 5-(2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-

(трифторметил)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(2-(2-хлор-4-фторфенокси)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота, 4-(2-(4-фтор-2-метилфенокси)-4-(перфторэтил)бензамидо)бензойная кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-(трифторметокси)фенокси)бензамидо)бензойная кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метилфенокси)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4-(*трет*-бутил)-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(4-(трифторметокси)фенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-диметоксифенокси)-бензамидо)пиколиновая кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)бензамидо)-пиколиновая кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)бензамидо)-пиколиновая кислота, 4-(4,5-дихлор-2-(4-хлор-2-метоксифенокси)бензамидо)бензойная кислота, 5-(4,5-дихлор-2-(2,4-дифторфенокси)бензамидо)пиколиновая кислота, 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-5-(трифторметил)бензамид, 2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-6-(трифторметил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-5-(дифторметил)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фторфенокси)-4-(перфторэтил)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-хлор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-5-(трифторметил)бензамид, 5-хлор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2,4-дихлор-6-(4-хлор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2,4-дихлор-6-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4,6-бис(трифторметил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4,6-бис(трифторметил)бензамид, 5-хлор-2-(2-хлор-4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4-(трифторметокси)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)-4-(трифторметил)бензамид, 4,5-дихлор-2-(4-фторфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2-(4-фтор-2-метоксифенокси)-4-(перфторэтил)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 5-фтор-2-(4-фтор-2-метилфенокси)-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, 2-(2-хлор-4-фторфенокси)-4-циано-N-(3-сульфамоилфенил)бензамид, N-(3-сульфамоилфенил)-2-(4-(трифторметокси)фенокси)-4-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметокси)бензамид, 4-[[2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)фенокси]-3-(трифторметил)бензоил]амино]-

пиридин-2-карбоксамид, 4-[[3-хлор-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-3-(дифторметил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензамид, 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметокси)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[2-хлор-4-(трифторметокси)феноксид]-2-фтор-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метил-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2,3,4-трифтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензамид, N-(2-карбамоил-4-пиридил)-3-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-2-(трифторметил)-пиридин-4-карбоксамид, 4-[[6-[2-(дифторметокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-2-фтор-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-6-[3-хлор-4-(трифторметокси)феноксид]-2-фтор-3-(трифторметил)-бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(4-карбамоил-3-фторфенил)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, 4-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-4-(трифторметил)бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[3-фтор-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-5-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензамид, 4-[[4-(дифторметокси)-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензоил]амино]-пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-[2-фтор-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензамид, 4-[[4-циклопропил-2-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-5-фтор-2-[2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-4-(трифторметил)бензамид, 5-[[2-фтор-6-[2-(тридейтериометокси)-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]амино]пиридин-2-карбоксамид, N-(3-карбамоил-4-фторфенил)-2-фтор-6-(4-фторфеноксид)-3-(трифторметил)бензамид, 4-(2-фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид)-3-(трифторметил)бензамидо)пиколинамид или 4-[[2-фтор-6-[3-фтор-2-метокси-4-(трифторметокси)феноксид]-3-(трифторметил)бензоил]-амино]пиридин-2-карбоксамид;

[00256] (40) комбинированный блокатор  $Na_v1.7$  и  $Na_v1.8$ , такой как DSP-2230, Lohocla201 или BL-1021;

[00257] (41) антагонист 5-HT<sub>3</sub>, такой как ондансетрон;

[00258] (42) агонист рецептора TRPV 1, такой как капсаицин (NeurogesX®, Кутенза®); и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты;

[00259] (43) антагонист никотинового рецептора, такой как варениклин;

[00260] (44) антагонист кальциевых каналов N-типа, такой как Z-160;

[00261] (45) антагонист фактора роста нервов, такой как танезумаб;

[00262] (46) стимулятор эндопептидазы, такой как сенреботаз;

[00263] (47) антагонист ангиотензина II, такой как ЕМА-401;

[00264] (48) ацетаминофен (включая без ограничения внутривенный ацетаминофен (например, Офимерв®));

[00265] (49) бупивакаин (включая без ограничения инъекционную липосомальную суспензию бупивакаина (например, Экспарел®), бупивакаин ER (Посимир), бупивакаин коллаген (Ксараколл) и чрескожный бупивакаин (Эладур®)); и

[00266] (50) комбинация бупивакаина и мелоксикама (например, НТХ-011).

[00267] В одном из вариантов реализации дополнительные надлежащие терапевтические агенты выбраны из V-116517, прегабалина, прегабалина с контролируемым высвобождением, эзогабина (Потига®), местного крема с кетамин/амитриптилином (Амикет®), AVP-923, перампанела (Е-2007), ралфинамида, чрескожного бупивакаина (Эладур®), CNV1014802, JNJ-10234094 (карисбамата), BMS-954561 или ARC-4558.

[00268] В другом варианте реализации дополнительные надлежащие терапевтические агенты выбраны из N-(6-амино-5-(2,3,5-трихлорфенил)пиридин-2-ил)ацетамида; N-(6-амино-5-(2-хлор-5-метоксифенил)пиридин-2-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида; или 3-((4-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-2-ил)метил)оксетан-3-амина.

[00269] В другом варианте реализации дополнительный терапевтический агент выбран из ингибитора GlyT2/5HT2, такого как оперансерин (VVZ149), модулятора TRPV, такого как CA008, CMX-020, NEO6860, FTABS, CNTX4975, MCP101, MDR16523 или MDR652, ингибитора EGR1, такого как бривоглид (AYX1), ингибитора NGF, такого как танезумаб, фасинумаб, ASP6294, MEDI7352, агониста мю-опиоидных рецепторов, такого как цебранопадол, NKTR181 (оксикодегол), агониста CB-1, такого как NEO1940 (AZN1940), агониста имидазолина 12, такого как CR4056, или модулятора p75NTR-Fc, такого как LEVI-04.

[00270] В другом варианте реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой олицеридин или ропивакаин (TLC590).

[00271] В другом варианте реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой блокатор  $Na_v1.7$ , такой как ST-2427 или ST-2578 и агенты, описанные в WO2010129864, WO2015157559, WO2017059385, WO2018183781, WO2018183782, WO2020072835 и WO2022036297, полное содержание каждой заявки включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой блокатор  $Na_v1.7$ , описанный в WO2020072835. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой блокатор  $Na_v1.7$ , описанный в WO2022036297.

[00272] В другом варианте реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ASP18071, CC-8464, ANP-230, ANP-231, NOC-100, NTX-1175, ASN008, NW3509, AM-6120, AM-8145, AM-0422, BL-017881, NTM-006, опирансерин

(Унафра<sup>M</sup>), бриволигид, SR419, NRD.E1, LX9211, LY3016859, ISC-17536, NFX-88, LAT-8881, AP-235, NYX 2925, CNTX-6016, S-600918, S-637880, RQ-00434739, KLS-2031, MEDI 7352 или XT-150.

[00273] В другом варианте реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой Олинвик, Зинрелеф, Сеглентис, Неументум, Невакар, НТХ-034, СРL-01, АСР-044, НRS-4800, Тарлиж, ВAY2395840, LY3526318, Элиапиксант, TRV045, RTA901, NRD1355-E1, MT-8554, LY3556050, AP-325, тетродотоксин, Отенапроксесул, СFTX-1554, фунапид, iN1011-N17, JMKX000623, ETX-801 или ACD440.

[00274] В другом варианте реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2021257490, WO2021257420, WO2021257418, WO2020014246, WO2020092187, WO2020092667, WO2020261114, патенте Китая №112457294, патенте Китая №112225695, патенте Китая №111808019, WO2021032074, WO2020151728, WO2020140959, WO2022037641, WO2022037647, патенте Китая №112300051, патенте Китая №112300069, WO2014120808, WO2015089361, WO2019014352, WO2021113627, WO2013086229, WO2013134518, WO2014211173, WO2014201206, WO2016141035, WO2021252818, WO2021252822 и WO2021252820.

[00275] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2013086229. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2013134518. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2014211173. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2014201206. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2016141035. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2021252818. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2021252822. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2021252820. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2020072835. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой соединение, описанное в WO2022036297.

[00276] В другом варианте реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор натриевых каналов (также называемый блокатором натриевых каналов), такой как блокаторы  $Na_v1.7$  и  $Na_v1.8$ , определенные выше.

[00277] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях согласно настоящему изобретению, может представлять собой количество, не превышающее количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей указанный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Количество

дополнительного терапевтического агента в композициях, описанных в настоящем изобретении, может составлять от примерно 10% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей указанный агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

[00278] Соединения и соли согласно настоящему изобретению или содержащие их фармацевтически приемлемые композиции также могут быть включены в композиции для нанесения покрытия на имплантируемое медицинское устройство, такое как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Соответственно, изобретение согласно другому аспекту включает композицию для нанесения покрытия на имплантируемое устройство, содержащую соединение или соль согласно изобретению, такое как в целом описано выше и в разделах и подразделах, описанных в данном документе, и носитель, подходящий для нанесения покрытия на указанное имплантируемое устройство. Согласно еще одному аспекту изобретение включает имплантируемое устройство с покрытием композиции, содержащей соединение или соль согласно изобретению, такое как в целом описано выше и в разделах и подразделах, описанных в данном документе, и носитель, подходящий для нанесения покрытия на указанное имплантируемое устройство. Подходящие покрытия и общий способ получения имплантируемых устройств с покрытием описаны в патентах США №6099562; 5886026 и 5304121. Покрытия, как правило, представляют собой биологически совместимые полимерные материалы, такие как полимер в виде гидрогеля, полиметилдисилоксан, поликапролактон, полиэтиленгликоль, полимолочная кислота, этиленвинилацетат и их смеси. Покрытия необязательно могут быть дополнительно покрыты подходящим верхним слоем покрытия из фторсиликона, полисахаридов, полиэтиленгликоля, фосфолипидов или их комбинаций для придания композиции характеристик контролируемого высвобождения.

[00279] Другой аспект изобретения относится к ингибированию активности  $Na_v1.8$  в биологическом образце или у субъекта, при этом способ включает введение субъекту или приведение указанного биологического образца в контакт с соединением согласно изобретению, его фармацевтически приемлемой солью или содержащей его фармацевтической композицией. Термин «биологический образец» в настоящем документе включает без ограничения клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный у млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, семенную жидкость, слезы или другие физиологические жидкости или их экстракты.

[00280] Ингибирование активности  $Na_v1.8$  в биологическом образце подходит для ряда задач, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры указанных задач включают, но не ограничиваются указанными, изучение натриевых каналов при биологических и патологических явлениях; и сравнительную оценку новых ингибиторов натриевых каналов.

#### Синтез соединений согласно изобретению

[00281] Соединения согласно изобретению могут быть получены из известных

веществ способами, описанными в примерах, другими схожими способами и другими способами, известными специалисту в данной области техники. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в способах, описанных ниже может требоваться защита функциональных групп в промежуточных соединениях с использованием подходящих защитных групп. Защитные группы можно добавлять или удалять в соответствии со стандартными способами, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Применение защитных групп подробно описано в T.G.M. Wuts et al., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4e изд. 2006).

#### Радиоактивные меченные аналоги соединений согласно изобретению

[00282] Согласно другому аспекту изобретение относится к радиоактивным меченым аналогам соединений согласно изобретению. В настоящем документе термин «радиоактивные меченные аналоги соединений согласно изобретению» относится к соединениям, которые идентичны соединениям согласно изобретению, таким как описано в настоящем документе, включая все их варианты реализации, за исключением того, что один или более атомов заменены на радиоизотоп атома, присутствующего в соединениях согласно изобретению.

[00283] В настоящем документе термин «радиоизотоп» относится к изотопу элемента, который заведомо подвергается спонтанному радиоактивному распаду. Примеры радиоизотопов включают  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  и т.д., а также изотопы, для которых определен тип распада в V.S. Shirley & C.M. Lederer, *Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides* (January 1980).

[00284] Радиоактивные меченные аналоги можно применять в ряде полезных способов, включая разные типы исследований, таких как исследования распределения субстратов в тканях. Например, соединения, меченные тритием ( $^3\text{H}$ ) и/или углеродом-14 ( $^{14}\text{C}$ ), могут подходить для разных типов исследований, таких как исследования распределения субстратов в тканях, благодаря относительно простому получению и превосходной способности к обнаружению.

[00285] Согласно другому аспекту изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям радиоактивных меченных аналогов в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе в отношении соединений согласно изобретению.

[00286] Согласно другому аспекту изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим радиоактивные меченные аналоги или их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или средуноситель, в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе в отношении соединений согласно изобретению.

[00287] Согласно другому аспекту изобретение относится к способам ингибирования потенциалзависимых натриевых каналов и способам лечения или снижения тяжести разных заболеваний и нарушений, включая боль, у субъекта, включающим введение эффективного количества радиоактивных меченных аналогов, их

фармацевтически приемлемых солей и содержащих их фармацевтических композиций в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе в отношении соединений согласно изобретению.

[00288] Согласно другому аспекту изобретение относится к радиоактивным меченым аналогам, их фармацевтически приемлемым солям и содержащим их фармацевтическим композициям для применения в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе в отношении соединений согласно изобретению.

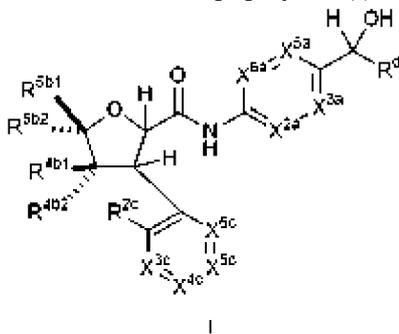
[00289] Согласно другому аспекту изобретение относится к применению радиоактивных меченных аналогов или их фармацевтически приемлемых солей и содержащих их фармацевтических композиций для получения лекарственных средств в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе в отношении соединений согласно изобретению.

[00290] Согласно другому аспекту радиоактивные меченные аналоги, их фармацевтически приемлемые соли и содержащие их фармацевтические композиции можно применять в комбинированных способах терапии в соответствии с любым из вариантов реализации, описанных в настоящем документе в отношении соединений согласно изобретению.

#### ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ

[00291] Дополнительные варианты реализации изобретения представлены в следующих пронумерованных пунктах:

##### 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

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

$X^{3a}$  представляет собой N или  $N^+-O^-$ ;

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

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

$R^d$  представляет собой  $(CH_2)_m(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ ;

каждый  $m$ ,  $n$  и  $p$  независимо равен 0 или 1;

$R^e$  представляет собой H, OH, галоген,  $C_1-C_6$  алкокси или  $C_1-C_6$  галогеналкокси;

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

$R^{5a}$  представляет собой H, галоген,  $CH_2OH$ ,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил;  
каждый  $R^{4b1}$  и  $R^{4b2}$  независимо представляет собой H,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил;

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

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

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

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

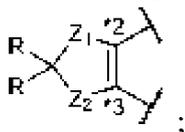
$X^{6c}$  представляет собой N или  $C-R^{6c}$ ;

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

$L^1$  представляет собой связь или O;

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

$R^{3c}$  представляет собой H, галоген,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил; или  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ , и  $R^{2c}$  и  $R^{3c}$  совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



каждый  $Z_1$  и  $Z_2$  независимо представляет собой O или  $CH_2$ ;

каждый R независимо представляет собой H или галоген;

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

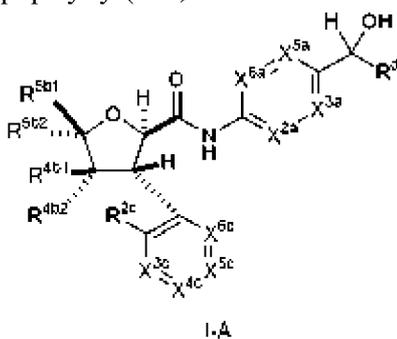
$R^{5c}$  представляет собой H, галоген,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил; и

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

при условии, что не более двух из  $X^{2a}$ ,  $X^{3a}$ ,  $X^{5a}$  и  $X^{6a}$  представляют собой N или  $N^+-O^-$ ; и

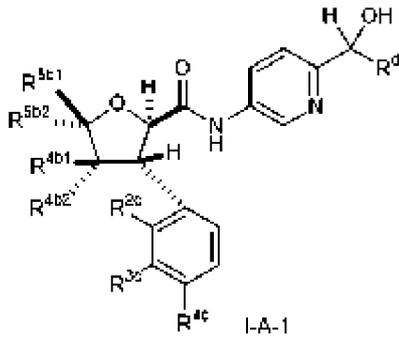
при условии, что не более одного из  $X^{3c}$ ,  $X^{4c}$ ,  $X^{5c}$  и  $X^{6c}$  представляют собой N.

2. Соединение согласно пункту 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I-A)



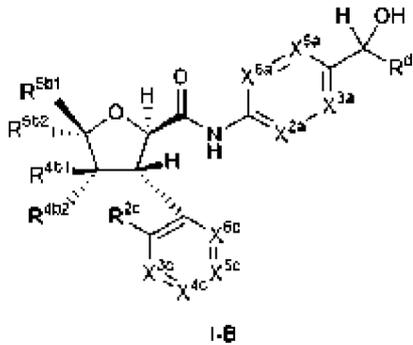
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение согласно пункту 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I-A-1)



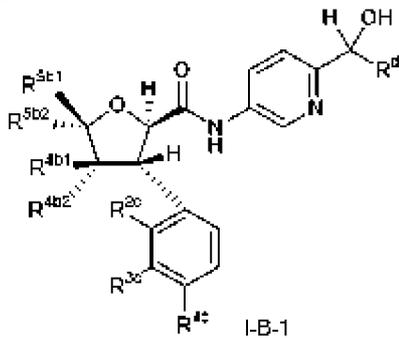
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение согласно пункту 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I-B)



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение согласно пункту 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I-B-1)



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение согласно любому из пунктов 1, 2 и 4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{2a}$  представляет собой  $C-R^{2a}$ , и  $R^{2a}$  представляет собой H.

7. Соединение согласно любому из пунктов 1, 2, 4 и 6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{3a}$  представляет собой N.

8. Соединение согласно любому из пунктов 1, 2, 4 и 6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{3a}$  представляет собой  $N^+-O^-$ .

9. Соединение согласно любому из пунктов 1, 2, 4 и 6-8 или его фармацевтически

приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{5a}$  представляет собой N или  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой H, галоген или  $CH_2OH$ .

10. Соединение согласно пункту 9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{5a}$  представляет собой N.

11. Соединение согласно пункту 9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{5a}$  представляет собой  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой H, F или  $CH_2OH$ .

12. Соединение согласно любому из пунктов 1, 2, 4 и 6-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{6a}$  представляет собой N или  $C-R^{6a}$ , и  $R^{6a}$  представляет собой H.

13. Соединение согласно пункту 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{6a}$  представляет собой  $C-R^{6a}$ , и  $R^{6a}$  представляет собой H.

14. Соединение согласно любому из пунктов 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{4b1}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил.

15. Соединение согласно пункту 14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{4b1}$  представляет собой H или  $CH_3$ .

16. Соединение согласно любому из пунктов 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{4b2}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил.

17. Соединение согласно пункту 16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{4b2}$  представляет собой H или  $CH_3$ .

18. Соединение согласно любому из пунктов 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{5b1}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил.

19. Соединение согласно пункту 18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{5b1}$  представляет собой  $CH_3$  или  $CF_3$ .

20. Соединение согласно любому из пунктов 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{5b2}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил.

21. Соединение согласно пункту 20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{5b2}$  представляет собой  $CH_3$  или  $CF_3$ .

22. Соединение согласно любому из пунктов 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2c}$  представляет собой OH, галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкокси или  $C_1-C_6$  галогеналкокси.

23. Соединение согласно пункту 22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2c}$  представляет собой OH, Cl,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCD_3$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCH(CH_3)_2$ ,  $OCH_2CH_2F$  или  $OCH_2CHF_2$ .

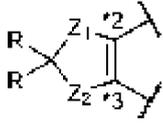
24. Соединение согласно любому из пунктов 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{3c}$  представляет собой N или  $C-R^{3c}$ , и  $R^{3c}$  представляет собой H, галоген,  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил.

25. Соединение согласно пункту 24 или его фармацевтически приемлемая соль,

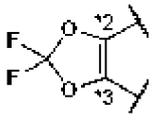
отличающееся тем, что  $X^{3c}$  представляет собой N.

26. Соединение согласно пункту 24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ , и  $R^{3c}$  представляет собой H, F,  $CH_3$ ,  $CHF_2$  или  $CF_3$ .

27. Соединение согласно любому из пунктов 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{3c}$  представляет собой  $C-R^{3c}$ , и  $R^{2c}$  и  $R^{3c}$  совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



28. Соединение согласно пункту 27 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное кольцо имеет формулу:



29. Соединение согласно любому из пунктов 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ , и  $R^{4c}$  представляет собой H, галоген,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  алкокси или  $C_1-C_6$  галогеналкокси.

30. Соединение согласно пункту 29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{4c}$  представляет собой  $C-R^{4c}$ , и  $R^{4c}$  представляет собой H, F,  $CHF_2$ ,  $OCH_2CH_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ .

31. Соединение согласно любому из пунктов 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{5c}$  представляет собой  $C-R^{5c}$ , и  $R^{5c}$  представляет собой H.

32. Соединение согласно любому из пунктов 1-31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{6c}$  представляет собой  $C-R^{6c}$ , и  $R^{6c}$  представляет собой H.

33. Соединение согласно любому из пунктов 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^d$  представляет собой  $(CH_2)_pH$ .

34. Соединение согласно пункту 33 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^d$  представляет собой H или  $CH_3$ .

35. Соединение согласно любому из пунктов 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^d$  представляет собой  $(CHR^e)_n(CH_2)_pH$ .

36. Соединение согласно пункту 35 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^d$  представляет собой  $CH_2F$ ,  $CH_2OH$  или  $CH(OH)CH_3$ .

37. Соединение согласно любому из пунктов 1-32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^d$  представляет собой  $(CH_2)_m(CHR^e)_nH$ .

38. Соединение согласно пункту 37 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^d$  представляет собой  $CH_2OCH_3$  или  $CH_2CH_2OCH_3$ .

39. Соединение, выбранное из таблицы А, или его фармацевтически приемлемая

соль.

40. Соединение согласно любому из пунктов 1-39 в несолевой форме.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения согласно любому из пунктов 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения согласно пункту 40 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред-носителей.

42. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из пунктов 1-39 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение согласно пункту 40 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред-носителей.

43. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения согласно любому из пунктов 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения согласно пункту 40 или фармацевтической композиции согласно пункту 41 или 42.

44. Способ согласно пункту 43, отличающийся тем, что указанный потенциалзависимый натриевый канал представляет собой  $Na_v1.8$ .

45. Способ лечения или снижения тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, вызванной раком, идиопатической боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии, включающий введение субъекту эффективного количества соединения согласно любому из пунктов 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения согласно пункту 40 или фармацевтической композиции согласно пункту 41 или 42.

46. Способ согласно пункту 45, отличающийся тем, что указанный способ включает лечение или снижение тяжести нейропатической боли у субъекта.

47. Способ согласно пункту 46, отличающийся тем, что указанная нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию.

48. Способ согласно пункту 46, отличающийся тем, что указанная нейропатическая боль включает нейропатию малых волокон.

49. Способ согласно пункту 46, отличающийся тем, что указанная нейропатическая боль включает идиопатическую нейропатию малых волокон.

50. Способ согласно пункту 46, отличающийся тем, что указанная нейропатическая боль включает диабетическую нейропатию.

51. Способ согласно пункту 50, отличающийся тем, что указанная диабетическая нейропатия включает диабетическую периферическую нейропатию.

52. Способ согласно пункту 45, отличающийся тем, что указанный способ включает лечение или снижение тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта.

53. Способ согласно пункту 52, отличающийся тем, что указанная скелетно-мышечная боль включает боль, вызванную остеоартритом.

54. Способ согласно пункту 45, отличающийся тем, что указанный способ

включает лечение или снижение тяжести острой боли у субъекта.

55. Способ согласно пункту 54, отличающийся тем, что указанная острая боль включает острую послеоперационную боль.

56. Способ согласно пункту 45, отличающийся тем, что указанный способ включает лечение или снижение тяжести послеоперационной боли у субъекта.

57. Способ согласно пункту 56, отличающийся тем, что указанная постоперационная боль включает боль после буннионэктомии.

58. Способ согласно пункту 56, отличающийся тем, что указанная постоперационная боль включает боль после абдоминопластики.

59. Способ согласно пункту 56, отличающийся тем, что указанная постоперационная боль включает боль после герниорафии.

60. Способ согласно пункту 45, отличающийся тем, что указанный способ включает лечение или снижение тяжести висцеральной боли у субъекта.

61. Способ согласно любому из пунктов 43-60, отличающийся тем, что указанного субъекта лечат одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые вводят одновременно с, до или после лечения соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией.

62. Применение соединения согласно любому из пунктов 1-39 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения согласно пункту 40 или фармацевтической композиции согласно пункту 41 или пункту 42 в качестве лекарственного средства.

#### ПРИМЕРЫ

[00292] **Общие способы** Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР получали с использованием растворов в надлежащем дейтерированном растворителе, таком как диметилсульфоксид- $d_6$  (DMSO- $d_6$ ).

[00293] Данные о чистоте соединения, времени удерживания и масс-спектрометрии с электронным распылением (ИЭР-МС) определяли в анализе ЖХ/МС.

[00294] Способ ЖХ/МС: Анализ ЖХ/МС проводили с использованием колонки Acquity UPLC ВЕН  $\text{C}_8$  ( $50 \times 2,1$  мм, размер частиц 1,7 мкм) производства Waters (кат.№: 186002877) с применением защитной колонки ( $2,1 \times 5$  мм, размер частиц 1,7 мкм) (кат.№: 186003978) и цикла с двойным градиентом 2-98% подвижной фазы В в течение 4,45 минуты. Подвижная фаза А= $\text{H}_2\text{O}$  (10 мМ формиат аммония с 0,05% гидроксидом аммония). Подвижная фаза В=ацетонитрил. Расход=0,6 мл/мин, объем пробы=2 мкл, и температура колонки=45°C.

[00295] Способ А анализа рентгеновской порошковой дифракции: Анализ рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) проводили при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оборудованной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 1D Medipix-2 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Рентгеновский излучатель эксплуатировали при напряжении 45 кВ, и силе тока 40 мА с использованием медного излучения (1,54060

Å). Помещали образец порошка в 96-лучную кювету для образца с майларовой пленкой и размещали в устройстве. Сканировали образец в диапазоне от примерно 5° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и 8,67 с x 5 (колебания  $\omega=0, \pm 1, \pm 2$ ) на шаг.

[00296] Способ В анализа рентгеновской порошковой дифракции: Анализ рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) проводили при комнатной температуре в режиме пропускания с применением системы PANalytical Empyrean, оборудованной источником в виде герметизированной трубки и детектором PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts). Рентгеновский излучатель эксплуатировали при напряжении 45 кВ, и силе тока 40 мА с использованием медного излучения (1,54060 Å).

Å). Помещали порошковый образец в 96-лучный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40°2θ с шагом 0,0131303° и 49 с на шаг.

### Сокращения

[00297] Если не указано иное или если контекст не требует иного, подразумевается, что следующие сокращения имеют приведенные ниже значения:

<u>Сокращение</u>	<u>Значение</u>
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ИЭР-МС:	масс-спектрометрия с ионизацией электронным распылением
ЖХ/МС	Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
СВЭЖХ	Сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография
ВЭЖХ/МС/МС	Высокоэффективная жидкостная хроматография/танDEMная масс-спектрометрия
IS	внутренний стандарт
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
ИЭР	Ионизация электронным распылением
г	граммы
мг	миллиграммы
кг	килограммы
л	литр(-ы)
мл	миллилитры
мкл	микролитры
нл	нанолитры
моль	моли
ммоль	миллимоли
час, ч	часы
мин	минуты
мс	миллисекунда
мм	миллиметры
мкм	микрометры
нм	нанометр
МГц	мегагерц

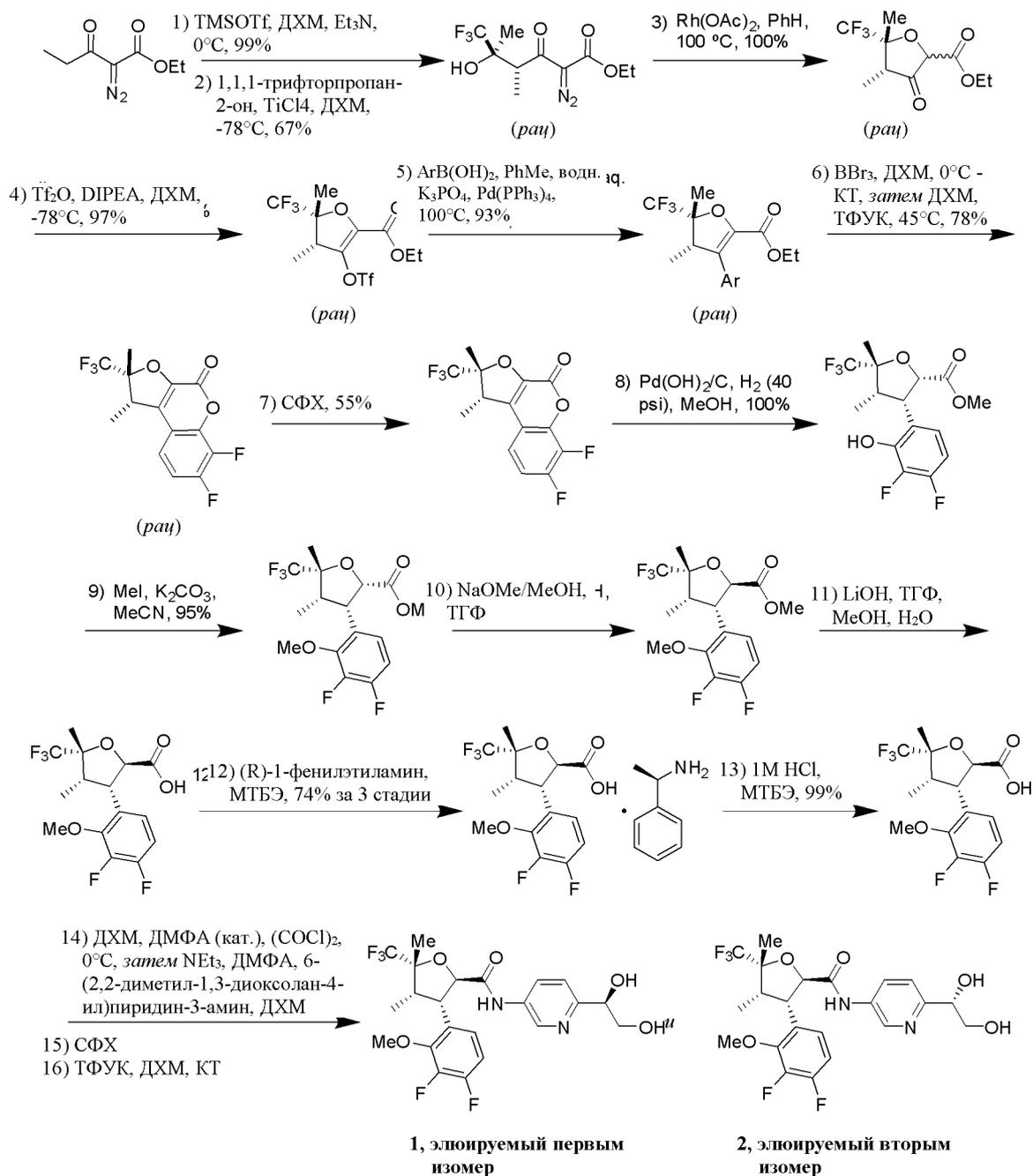
Гц	герц
н.	нормальная (концентрация)
М	молярная (концентрация)
ммМ	миллимолярная (концентрация)
мкм	микромолярная (концентрация)
ppm	миллионные доли
% (масс./об.)	концентрация масса-объем
% (масс./масс.)	концентрация масса-масса
t-BuOH	<i>трет</i> -бутиловый спирт
CDI:	1,1'-карбонилдиимидазол
DAST	трифторид диэтиламиносеры
ДХМ	дихлорметан
ДХЭ	дихлорэтан
DI EA, DIPEA:	N,N-диизопропилэтиламин
ДМАА	N,N-диметилацетамид
DMAP	N,N-диметиламинопиридин
ДМФА	N,N-диметилформаид
ДМСО	диметилсульфоксид
DRG	дорсальные корешковые ганглии
EDC.HCl	гидрохлорид этилкарбодиимида
EtOH	этанол
EtOAc	этилацетат
HATU	гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метилеи]- 1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния
HOBT	гидроксибензотриазол
EDCI	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид
T3P	ангидрид пропилфосфоновой кислоты, т.е. 2,4,6-триоксид 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана
КОAc	ацетат калия
m-ХПБК	<i>мета</i> -хлорпероксибензойная кислота
MeOH	метанол
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
NaOH	гидроксид натрия
NBS	N-бромсукцинимид
NMP	N-метилпирролидон
NMO	N-оксид N-метилморфолина
PPTS	пара-толуолсульфонат пиридиния
TBAВ	бромид тетра-н-бутиламмония
TBAF	фторид тетра-н-бутиламмония
TBSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
TBSOTf	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил-трифторметансульфонат
ТГФ	тетрагидрофуран
ТЭА	триэтиламин
ТФУК	трифторуксусная кислота
RV	круглодонная (колба)

КТ	комнатная температура
прим.	примерно (приблизительно)
E-VIPR	анализатор напряжения на ионных зондах после электростимуляции
НЕК	клетки почки эмбриона человека
KIR2.1	калиевый ионный канал входящего выпрямления 2.1
DMEM	среда Игла в модификации Дульбекко
ЭБС	эмбриональная бычья сыворотка
NEAA	заменяемые аминокислоты
HEPES	2-[4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил]этансульфокислота
DiSBAC <sub>6</sub> (3)	триметиноксонол бис-(1,3-дигексилтиобарбитуровой кислоты)
CC2-DMPE	хлоркумарин-2-димиристоил-фосфатидилэтанолламин
VABSC-1	соединение для подавления фонового сигнала в исследовании напряжения
HS	сыворотка крови человека
BCA	бычий сывороточный альбумин

#### Пример 1

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**1**),

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**2**)



## [00298] Стадия 1:

[00299] В раствор этил-2-диазо-3-оксопентаноата (6,69 г, 39,3 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли NEt<sub>3</sub> (7,7 мл, 55,2 ммоль) при перемешивании при 0°C в атмосфере азота. По каплям добавляли триметилсилил-трифторметансульфонат (8,5 мл, 47,0 ммоль) в течение 5 минут и перемешивали смесь еще 30 минут при 0°C. Разбавляли реакционную смесь пентаном (100 мл), разделяли слои и промывали органическую фазу разбавленным водным бикарбонатом натрия (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Сушили органический слой (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением этил-(Z)-2-диазо-3-триметилсилилоксипент-3-еноата (9,4 г, 99%) в виде красного маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 5,33 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,25 (q, J=7,1 Гц, 2H), 1,67 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (t, J=7,1 Гц, 3H), 0,22 (s, 9H) ppm.

**[00300] Стадия 2:**

[00301] В перемешиваемый раствор 1,1,1-трифторпропан-2-она (8 мл, 89,4 ммоль) в ДХМ (80 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли  $\text{TiCl}_4$  (70 мл, 1 М в ДХМ, 70,00 ммоль) через канюлю. В полученный раствор по каплям добавляли раствор этил-(*Z*)-2-диазо-3-триметилсилилоксипент-3-еноата (36,1 г, 31,3% (масс./масс.), 46,6 ммоль) в ДХМ (40 мл) в течение 15 минут. После перемешивания в течение 100 минут осторожно гасили реакцию водой, оставляя для медленного повышения температуры, а затем экстрагировали ДХМ. Сушили объединенные органические слои ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (330 г  $\text{SiO}_2$ , от 0 до 20%  $\text{EtOAc}$  в гептане) приводила к получению этил-*рац*-(4*R*,5*R*)-2-диазо-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксогексаноата (8,82 г, 67%) в качестве основного диастереоизомера, который хранили в виде раствора в толуоле.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,33 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,14 (q,  $J=7,0$  Гц, 1H), 3,98 (s, 1H), 1,43 (q,  $J=1,2$  Гц, 3H), 1,35 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,31 (dq,  $J=7,0$ , 1,4 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 282,08273, эксперимент 283,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; 281,0 ( $\text{M}-1$ )<sup>-</sup>.

**[00302] Стадия 3:**

[00303] Грели раствор тетраацетата родия (245 мг, 0,55 ммоль) в бензоле (32 мл) при температуре обратной конденсации в течение 10 минут, после чего медленно добавляли раствор этил-*рац*-(4*R*,5*R*)-2-диазо-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-4,5-диметил-3-оксогексаноата (10 г, 35,4 ммоль) в бензоле (13 мл) через капельную воронку при температуре обратной конденсации в течение 60 минут. Концентрировали смесь в вакууме с получением этил-*рац*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-3-оксо-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксилата (9,0 г, 100%) в виде зеленого остатка, содержащего остаточный катализатор, и в виде смеси эпимеров в положении рядом со сложным эфиром. Использовали полученное вещество без дополнительной очистки на следующей стадии.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,83-4,57 (m, 1H), 4,38-4,16 (m, 2H), 2,60 (dddd,  $J=9,3$ , 8,2, 5,6, 1,4 Гц, 1H), 1,73-1,63 (m, 3H), 1,30 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,24 (ddq,  $J=6,4$ , 4,1, 1,9 Гц, 3H) ppm.

**[00304] Стадия 4:**

[00305] В перемешиваемый раствор этил-*рац*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (48 г, 188,83 ммоль) в ДХМ (400 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли DIPEA (29,680 г, 40 мл, 229,64 ммоль). В реакционную смесь добавляли раствор трифторметилсульфонил-трифторметансульфоната (53,440 г, 32 мл, 189,41 ммоль) в ДХМ (200 мл) при указанной температуре в течение 1 часа. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при  $0^{\circ}\text{C}$ , после чего гасили реакцию 100 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой ДХМ (160 мл). Сушили объединенные органические слои ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрировали в вакууме с получением этил-*рац*-(4*R*,5*R*)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3H-фуран-5-карбоксилата (71 г, 97%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  4,38-4,32 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,37-

1,33 (m, 6H) ppm.

[00306] Стадия 5:

[00307] В перемешиваемый раствор этил-*рац*-(4*R*,5*R*)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-4-(трифторметилсульфонилокси)-3*H*-фуран-5-карбоксилата (26 г, 67,311 ммоль) в толуоле (130,00 мл) добавляли (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (14 г, 74,5 ммоль), затем K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (100 мл, 2 М, 200,00 ммоль) в атмосфере аргона. Дегазировали реакционную смесь, после чего добавляли тетраakis(трифенилфосфин)-палладий (0) (4 г, 3,46 ммоль). После дополнительной дегазации грели реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Разбавляли реакционную смесь водой и экстрагировали водный слой EtOAc (2×100 мл). Концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 10% EtOAc в гептане) приводила к получению этил-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3*H*-фуран-5-карбоксилата (24,4 г, 93%) в виде диастереомерной смеси 6:1, при этом основной изомер предположительно представлял собой этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3*H*-фуран-5-карбоксилат.

Основной изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,88-6,79 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,46 (q, J=7,4 Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,06 (dd, J=5,4, 2,7 Гц, 3H) ppm. Неосновной изомер: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,88-6,79 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,12 (t, J=7,4 Гц, 3H), 0,99 (dd, J=5,4, 2,7 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 380,1047, эксперимент 381,02 (M+1)<sup>+</sup>.

[00308] Стадия 6:

[00309] В ледяной раствор этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-4-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-2,3-диметил-2-(трифторметил)-3*H*-фуран-5-карбоксилата (110 г, 243,0 ммоль) в ДХМ (360 мл) по каплям добавляли ВВг<sub>3</sub> (370 мл, 1 М, 370,0 ммоль). После завершения добавления гасили реакцию, добавляя воду и водный раствор бикарбоната натрия. Экстрагировали водный слой ДХМ и сушили объединенные органические слои (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в ДХМ (430 мл) при температуре окружающей среды и добавляли ТФУК (40 мл, 519,2 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 45°C. После завершения взаимодействия гасили реакцию, добавляя водный раствор бикарбоната натрия, и экстрагировали водный слой ДХМ, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением целевого продукта в виде смеси диастереомеров 5:1. Проводили перекристаллизацию, растворяя неочищенный материал в минимальном количестве ДХМ и добавляя слой гептана поверх полученного раствора (диффузия жидкость-жидкость). Примерно через 1 час получали 56,5 г (д.и. 97:3 син-:анти-) после первой и второй кристаллизации, дополнительно получали 4,6 г (д.и. 96:4 син-:анти-) после третьей кристаллизации. Смешивали навески с первой по третью с получением 6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1*H*-фуро[2,3-*c*]хромен-4-она (61 г, 78%), при этом основной изомер предположительно представлял собой *рац*-(1*S*,2*R*)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фуро[2,3-*c*]хромен-4-он. ИЭР-МС *m/z* расчет 320,04718, эксперимент 321,5 (M+1)<sup>+</sup>; 319,6 (M-1)<sup>-</sup>.

## [00310] Стадия 7:

[00311] Разделяли *rac*-(1*S*,2*R*)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фуоро[2,3-*c*]хромен-4-он (1348 г, 4,366 моль) путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 15 см x 3 см, производства Regis Technologies на приборе СФХ MultiGram III производства Berger Instruments с использованием подвижной фазы, состоящей из MeOH (содержащего 5 mM аммиак) и CO<sub>2</sub>, с получением:

[00312] элюируемые первыми изомеры (**R<sub>t</sub>=1,85 мин**): (1*R*,2*S*)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фуоро[2,3-*c*]хромен-4-он (собирали только образец для анализа). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,57 (ddd, J=9,0, 5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J=10,3, 9,0, 7,0 Гц, 1H), 4,03 (q, J=7,2 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (dt, J=6,9, 2,2 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 320,04718, эксперимент 321,3 (M+1)<sup>+</sup>; 319,4 (M-1)<sup>-</sup>.

[00313] элюируемый вторым изомер (**R<sub>t</sub>=2,38 мин**): (1*S*,2*R*)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фуоро[2,3-*c*]хромен-4-он (366,99 г, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,57 (ddd, J=9,0, 5,5, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J=10,3, 9,0, 7,0 Гц, 1H), 4,03 (q, J=7,2 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,45 (dt, J=6,9, 2,2 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 320,04518, эксперимент 321,4 (M+1)<sup>+</sup>; 319,4 (M-1)<sup>-</sup>.

## [00314] Стадия 8:

[00315] Перемешивали раствор (1*S*,2*R*)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фуоро[2,3-*c*]хромен-4-она (0,89 кг, 2,78 моль) и 20% гидроксида палладия на углеродной подложке (50% влажный, 0,39 кг, 0,278 моль) в MeOH (12 л) под давлением водорода 40 psi (280 кПа) в течение ночи. После проведения взаимодействия в течение ночи наблюдали повышение реакционной температуры до 37°C, и охлаждали смесь до 24°C. Продолжали гидрирования в течение в целом 48 часов. Фильтровали смесь через целит, промывая MeOH (20 л), и концентрировали фильтраты в вакууме. Растворяли остаток в толуоле (4 л) и концентрировали в вакууме и повторяли указанную процедуру. Сушили остаток в вакууме при 40°C в течение ночи с получением метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,0 кг при чистоте 91%, 100%) в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 10,20 (ушир. s, 1H), 6,94 (ушир. t, J=7,4 Гц, 1H), 6,79-6,69 (m, 1H), 5,10 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=6,1, 8,2 Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,94 (квинт., J=7,7 Гц, 1H), 1,46 (s, 3H), 0,77 (ушир. d, J=6,8 Гц, 3H) ppm.

## [00316] Стадия 9:

[00317] В раствор метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,0 кг, 2,82 моль) в ацетонитриле (10 л) последовательно добавляли карбонат калия (2,0 кг, 14,4 моль) и йодметан (800 мл, 12,8 моль) при перемешивании в атмосфере азота при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительное количество йодметана (120 мл, 2 ммоль). После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительное количество йодметана (60 мл, 0,85 ммоль) и перемешивали смесь еще 3

дня. Разбавляли реакционную смесь МТБЭ (30 л), обрабатывали целитом (1 кг) и фильтровали через подложку целита (1 кг), промывая МТБЭ (10 л). Во второй раз фильтровали фильтрат через целит (1 кг), промывая МТБЭ (4 л), и концентрировали фильтрат в вакууме. Растворяли остаток в толуоле (4 л) и концентрировали в вакууме и повторяли указанную процедуру. Сушили остаток в вакууме при 40°C в течение ночи с получением метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (0,99 кг при чистоте 90%, 95%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 7,14-7,00 (m, 2H), 5,14 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,15 (dd, J=6,2, 8,4 Гц, 1H), 3,88 (d, J=1,7 Гц, 3H), 2,97 (квинт., J=7,8 Гц, 1H), 1,48 (s, 3H), 0,72 (ушир.d, J=6,6 Гц, 3H) ppm.

**[00318] Стадии 10 и 11:**

[00319] В раствор метил-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (0,98 кг, 2,66 моль) в ТГФ (10 л), перемешиваемый при температуре окружающей среды в атмосфере азота, добавляли метоксид натрия (25% в метаноле, 65 мл, 0,28 моль). Через 5 часов последовательно добавляли MeOH (1 л), воду (1 л) и моногидрат гидроксида лития (0,168 кг, 4,0 моль) и перемешивали смесь в течение ночи. Выливали реакционную смесь в 1М HCl (4,4 л, 4,4 моль), затем экстрагировали МТБЭ (20 л). Дополнительно экстрагировали водный слой МТБЭ (2×5 л) и промывали объединенные органические слои солевым раствором (2 л), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали, а затем обрабатывали активированным углем (50 г, 5% (масс./масс.)) при перемешивании в течение 1 часа. Фильтровали смесь через целит, промывая МТБЭ (2×4 л), и концентрировали фильтрат в вакууме. Растворяли остаток в толуоле (4 л) и концентрировали в вакууме, затем растворяли в МТБЭ (4 л) и снова концентрировали в вакууме с получением (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1,06 кг при чистоте 77,7%) в виде янтарного маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

**[00320] Стадия 12:**

[00321] Растворяли неочищенную (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (2,09 кг при чистоте 77%, 4,54 моль) в МТБЭ (25 л) в 100 л реакторе Chemglass, затем перемешивали при 84 об./мин. при температуре окружающей среды. В реактор добавляли смесь (*R*)-1-фенилэтиламина (0,704 кг, 5,81 моль) и МТБЭ (2 л), затем дополнительную порцию МТБЭ, доводя общий объем в реакторе до 30 л. Через 2 часа в реакционную смесь добавляли дополнительное количество МТБЭ (2 л). По прошествии в целом 3,5 часа фильтровали смесь, промывая МТБЭ (2 л). Ополаскивали реактор МТБЭ (4 л), который использовали для промывания твердых веществ, затем концентрировали и сушили на воронке Бюхнера в течение 2 часов. Разрыхляли осадок твердого продукта, затем сушили в токе азота и в вакууме в течение ночи на воронке Бюхнера. Сушили выделенные твердые вещества в конвекционной печи при 40°C в течение 24 часов с получением соли

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и (*R*)-1-фенилэтан-1-амина (1,86 кг при чистоте 95,7%, 74% за 3 стадии) в виде беловатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР, 400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 8,34 (ушир. s, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 1H), 4,58 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,23 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=7,8, 9,8 Гц, 1H), 3,90 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,60 (квинт., J=7,5 Гц, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,7 Гц, 3H), 0,71-0,59 (m, 3H) ppm.

[00322] **Стадия 13:**

[00323] В суспензию соли (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и (1*R*)-1-фенилэтан-1-амина (10,6 г, 22,29 ммоль) в МТБЭ (250 мл) добавляли HCl (200 мл, 2 М, 400,0 ммоль). Разделяли слои и промывали органический слой водой (200 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (8,4 г, 99%) в виде маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,96 (ddd, J=7,9, 5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,88 (td, J=9,2, 7,3 Гц, 1H), 4,96 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,15 (dd, J=10,5, 8,0 Гц, 1H), 4,02 (d, J=2,8 Гц, 3H), 2,74 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,64 (t, J=1,2 Гц, 3H), 0,79 (dq, J=7,4, 2,3 Гц, 3H) ppm.

[00324] **Стадии 14 и 15:**

[00325] В раствор (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 4,234 ммоль) и ДМФА (31 мкл, 0,4004 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (738 мкл, 8,460 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут при температуре окружающей среды концентрировали раствор в вакууме. Перерастворяли остаток в дихлорметане (10 мл) и добавляли смесь *рац*-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амина (904 мг, 4,654 ммоль) и триэтиламина (706 мкл, 5,065 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Разделяли реакционную смесь в этилацетате (30 мл) и воде (30 мл). Дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (50 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (1×20 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C18, 10 мкм, 100 Å, от 0% до 100% MeCN в воде, содержащей 0,1% аммиака) приводила к получению после лиофилизации смеси 2 диастереоизомеров (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид.

[00326] Разделяли смесь 2 диастереоизомеров (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralcel OJ-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 12% MeOH (содержащий 20 mM аммиак), 88% CO<sub>2</sub>. Расход: 10

мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

[00327] **элюируемый первым изомер ( $R_t=2,99$  мин):** (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (700 мг, 60%). ИЭР-МС *m/z* расчет 530,184, эксперимент 531,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,56 минуты.

[00328] **элюируемый вторым изомер ( $R_t=3,63$  мин):** (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (700 мг, 60%). ИЭР-МС *m/z* расчет 530,184, эксперимент 531,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,56 минуты.

[00329] **Стадия 16:**

[00330] В раствор (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид (600 мг, 1,112 ммоль) (элюируемый первым изомер после разделения путем СФХ) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУК (1,743 мл, 22,62 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь в вакууме и лиофилизировали из MeCN и воды с получением белого твердого вещества. Очистка путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C18, 10 мкм, 100 Å, от 0% до 100% MeCN в воде, содержащей 0,1% аммиака) приводила к получению после лиофилизации (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**1**, 304 мг, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,48 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,10 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 5,11 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,25 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3,63 (dd, J=11,0, 4,4 Гц, 2H), 3,48 (dd, J=11,0, 6,5 Гц, 2H), 2,77 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,79-0,69 (m, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 490,1527, эксперимент 491,6 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,98 минуты.

[00331] Обработывали (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид (600 мг, 1,106 ммоль) (элюируемый вторым изомер после разделения путем СФХ) таким же образом с получением после лиофилизации (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**2**, 340 мг, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 8,67 (dd, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 7,98 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=9,4, 6,3 Гц, 2H), 5,32 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,54 (dt, J=6,7, 4,4 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3,63 (ddd, J=11,0, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 3,45 (ddd, J=11,0, 6,9, 5,8 Гц, 1H), 2,77 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,82-0,65 (m, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 490,1527, эксперимент 491,6 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,99 минуты.

[00332] Абсолютную стереохимию **1** и **2** определяли в рентгеновском кристаллографическом анализе на монокристалле **1**.

[00333] Анализировали соединение **1** способом А анализа рентгеновской порошковой дифракции, была определена аморфная структура (см. фиг. 1).

[00334] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 1, за исключением того, что *rac*-6-((4*R*,5*R*)-2,2,5-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин использовали вместо *rac*-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин на стадии 14 амидного сочетания. На стадии 15 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralcel OD-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, производства Daicel Corporation (подвижная фаза: 12% MeOH (содержащий 20 mM аммиак), 88% CO<sub>2</sub>. Расход: 10 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
3	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-1,2-дигидроксипропил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralcel OD-H, R <sub>t</sub> =4,36 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 504,16837, эксперимент 505,0 (M+1) <sup>+</sup> ; 503,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,08 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,20 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,46 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,30 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=10,1, 7,8 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,77 (p, J=7,2 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,74 (d, J=7,3 Гц, 3H) ppm.
4	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-1,2-дигидроксипропил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralcel OD-H, R <sub>t</sub> =5,28 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 504,16837, эксперимент 505,0 (M+1) <sup>+</sup> ; 503,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,08 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,20 (d, J=5,3 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,45 (d, J=5,5 Гц, 1H), 4,30 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,0 Гц, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,94 (d, J=6,4 Гц,

			3H), 0,73 (d, J=6,5 Гц, 3H) ppm.
--	--	--	----------------------------------

[00335] Получали следующее соединение способом, описанным в примере 1, за исключением того, что (1*R*,2*S*)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фууро[2,3-*c*]хромен-4-он использовали вместо (1*S*,2*R*)-6,7-дифтор-1,2-диметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фууро[2,3-*c*]хромен-4-она на стадии 8 гидрирования и (*S*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин использовали в качестве партнера по реакции сочетания на стадии 14. Стадия 15 разделения путем СФХ не требовалась:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
5	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(( <i>S</i> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 490,1527, эксперимент 491,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 489,2 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,97 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,39 (s, 1H), 8,65 (dd, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,6, 5,2 Гц, 2H), 5,33 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,10 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,54 (dt, J=6,9, 4,5 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,2 Гц, 3H), 3,63 (ddd, J=10,9, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J=10,9, 6,8, 5,8 Гц, 1H), 2,77 (t, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,80-0,68 (m, 3H) ppm.

[00336] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 1, за исключением того, что этилиодид использовали вместо метилиодида на стадии 9 алкилирования. Условия, используемые на стадиях 10 и 11 эпимеризации/гидролиза, соответствовали первой части условий, описанных в примере 5, стадия 4. На стадии 14 в качестве партнера по реакции сочетания для получения соединений **6** и **7** использовали (*S*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин и (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин, соответственно. Стадия 15 разделения путем СФХ не требовалась:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
---------	---------------------	-------	-----------------------

6	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>S</i> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 504,16837, эксперимент 505,4 (M+1) <sup>+</sup> ; 503,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,12 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,97 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=8,5, 4,6 Гц, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,08 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,62 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,27 (dd, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 4,24-4,09 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,44 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,74 (p, J=7,4 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,73 (d, J=7,3 Гц, 3H) ppm.
7	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 504,16837, эксперимент 505,4 (M+1) <sup>+</sup> ; 503,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,11 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,63 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,21-7,08 (m, 2H), 5,31 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,08 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,62 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,53 (dt, J=6,8, 4,5 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 4,24-4,08 (m, 2H), 3,62 (ddd, J=10,9, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J=11,0, 6,8, 5,8 Гц, 1H), 2,74 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,77-0,67 (m, 3H) ppm.

[00337] Анализировали соединение **7** способом В анализа рентгеновской порошковой дифракции, была определена аморфная структура (см. фиг. 2).

[00338] Получали следующее соединение способом, аналогичным описанному в примере 1, за исключением того, что йодметан-d<sub>3</sub> использовали вместо метилиодида на стадии 9 алкилирования, и условия проведения стадии 14 амидного сочетания, соответствовали условиям, описанным в примере 2, стадия 1, использовали (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин в качестве партнера по реакции сочетания. Стадия 15 разделения путем СФХ не требовалась:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
8	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-(метокси-d <sub>3</sub> )фенил)- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 493,17154, эксперимент 494,3 (M+1) <sup>+</sup> ; 492,3 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,99	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,65 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,18-7,13

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
		минуты	(m, 2H), 5,32 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,62 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,54 (dt, J=6,8, 4,5 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 1H), 3,63 (ddd, J=11,0, 6,1, 4,2 Гц, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,77 (t, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,76-0,71 (m, 3H) ppm.

[00339] Анализировали соединение **8** способом В анализа рентгеновской порошковой дифракции, была определена аморфная структура (см. фиг. 3).

[00340] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 1, за исключением того, что 2-йодпропан использовали вместо метилиодида на стадии 9 и взаимодействие проводили при 75°C. Стадии 10 и 11 эпитеризации/гидролиза проводили за одну стадию в соответствии с условиями, описанными в примере 6, стадия 3. Стадии 12 и 13 пропускали и на стадии 14 амидного сочетания использовали 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиримидин-5-амин в качестве партнера по сочетанию. На стадии 15 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralpak IB, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, производства Daicel Corporation (подвижная фаза: 20% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 80% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
<b>9</b>	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)- <i>N</i> -(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralpak IB, R <sub>t</sub> =0,80 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 519,17926, эксперимент 520,3 (M+1) <sup>+</sup> ; 518,2 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,2 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,02 (s, 2H), 7,14 (ddd, J=8,4, 5,6, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (ddd, J=9,9, 8,9, 7,5 Гц, 1H), 5,08 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,78 (dd, J=6,0, 4,6 Гц, 1H), 4,66 (pd, J=6,1, 1,2 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=10,7, 7,9 Гц, 1H), 3,94-3,78 (m, 2H), 2,78 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,67 (d, J=1,2 Гц, 3H), 1,40 (dd, J=6,2, 1,0 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,79 (dt, J=7,4, 2,3 Гц, 3H) ppm; OH спиртов и NH амида не

			наблюдали.
<b>10</b>	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-дифтор-2-изопропоксифенил)- <i>N</i> -(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak IB, $R_t=0,95$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 519,17926, эксперимент 520,3 (M+1) <sup>+</sup> ; 518,2 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,19 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,02 (s, 2H), 7,14 (ddd, J=8,3, 5,6, 2,1 Гц, 1H), 6,97 (ddd, J=9,9, 8,9, 7,6 Гц, 1H), 5,08 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,78 (dd, J=6,0, 4,6 Гц, 1H), 4,66 (pd, J=6,2, 1,3 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=10,7, 7,9 Гц, 1H), 3,94-3,77 (m, 2H), 2,78 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,67 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1,40 (dd, J=6,1, 0,9 Гц, 3H), 1,25 (d, J=6,1 Гц, 3H), 0,80 (dt, J=7,6, 2,3 Гц, 3H) ppm; OH спиртов и NH амида не наблюдали.

[00341] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 1, за исключением того, что стадии 12 и 13 пропускали, и на стадии 14 амидного сочетания использовали 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиримидин-5-амин в качестве партнера по сочетанию. На стадии 15 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralcel OD-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, производства Daicel Corporation (подвижная фаза: 22% MeOH (содержащий 20 mM аммиак), 78% CO<sub>2</sub>. Расход: 10 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
<b>11</b>	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralcel OD-H, $R_t=2,91$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 491,14795, эксперимент 492,0 (M+1) <sup>+</sup> ; 490,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,94 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,50 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 7,19-7,16 (m, 2H), 5,17 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,14 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,59 (dt, J=12,6, 6,0 Гц, 2H), 4,25 (dd, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3,71 (dt, J=11,5, 6,0 Гц, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,74 (d, J=7,4 Гц, 3H) ppm.
<b>12</b>	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-	ИЭР-МС <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц,

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
	дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralcel OD-H, $R_t=3,79$ мин)	расчет 491,14795, эксперимент 492,0 (M+1) <sup>+</sup> ; 490,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,94 минуты	ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,50 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 5,17 (ушир.s, 1H), 5,15 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,61-4,58 (m, 2H), 4,25 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,0 Гц, 3H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,74 (d, J=7,4 Гц, 3H) ppm.

[00342] Получали следующее соединение способом, описанным в примере 1, за исключением того, что (3-фтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту использовали вместо (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты на стадии 5 сочетания по Сузуки. На стадии 14 амидного сочетания (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин использовали вместо 6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин, и использовали условия сочетания, такие как в примере 2, стадия 1. Соединение не требовало стадии 15 разделения путем хиральной СФХ:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
13	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,40 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=2,0, 6,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,24-7,06 (m, 3H), 5,31 (d, J=4,0 Гц, 1H), 5,08 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,61 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,29 (dd, J=4,8, 8,4 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,76 (квинт., J=6,0 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 0,71 (d, J=5,2 Гц, 3H) ppm.

[00343] Получали следующее соединение способом, описанным в примере 1, за исключением того, что 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-амин использовали в качестве партнера по сочетанию на стадии 14 амидного сочетания. Стадия 15 разделения путем хиральной СФХ не требовалась, и стадию 16 удаления защитных групп проводили при температуре окружающей среды в течение 3 дней с использованием избытка HCl (37% (масс./об.)) в MeOH в качестве растворителя:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
14	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 460,14215, эксперимент 461,7 (M+1) <sup>+</sup> ; 459,6 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,11 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,68 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,03 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=9,9, 6,5 Гц, 2H), 5,36 (t, J=5,8 Гц, 1H), 5,10 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,52 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,26 (dd, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,97 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,78 (t, J=7,5 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,77- 0,73 (m, 3H) ppm.

[00344] Получали следующее соединение способом, описанным в примере 1, за исключением того, что (5-аминопиримидин-2-ил)метил-бензоат использовали в качестве партнера по сочетанию на стадии 14 амидного сочетания. Стадия 15 разделения путем хиральной СФХ не требовалась, и стадию 16 удаления защитных групп проводили в течение ночи при температуре окружающей среды с использованием избытка 2 М раствора гидроксида натрия и 1,4-диоксана в качестве растворителя:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
15	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 461,1374, эксперимент 462,6 (M+1) <sup>+</sup> ; 460,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,09 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,47 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 7,20- 7,13 (m, 2H), 5,25 (t, J=6,3 Гц, 1H), 5,14 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,55 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,25 (dd, J=10,3, 7,5 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,77 (dq, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,73 (d, J=6,2 Гц, 3H) ppm.

[00345] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 1, за исключением того, что 6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-фторэтил)пиридин-3-амин использовали в качестве партнера по сочетанию на стадии 14 амидного сочетания. Стадию 15 разделения путем хиральной СФХ проводили с использованием колонки Chiralpak IB, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 5% IPA (содержащий 20 mM аммиака), 95% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Prep-100 производства Waters. На стадии 16 удаления защитных групп использовали

условия, описанные в примере 2, стадия 3, но в качестве растворителя использовали ТГФ, а не 2-Ме-ТГФ:

[00346] Анализировали соединение **16** способом В анализа рентгеновской порошковой дифракции, была определена кристаллическая структура (см. фиг. 4).

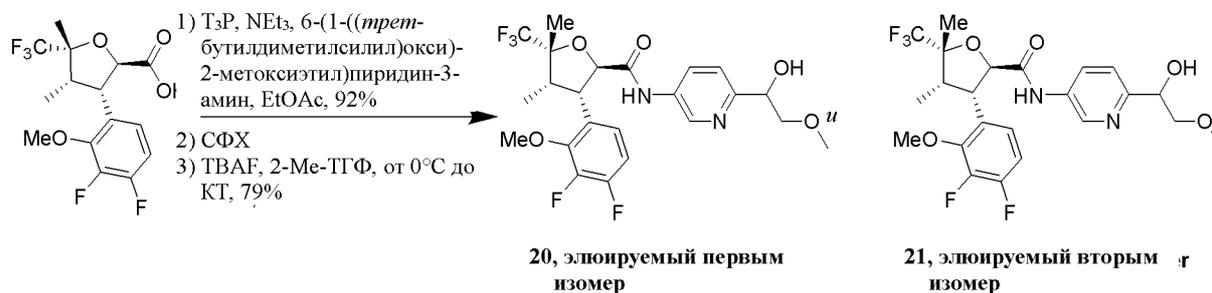
№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
16	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(2-фтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralpak IB, $R_t=0,46$ мин)	ИЭР-МС $m/z$ расчет 492,1484, эксперимент 493,3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 491,3 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,28 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,41 (s, 1H), 8,70 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,23-7,07 (m, 2H), 5,86 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,10 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,81 (dtd, J=20,5, 5,8, 3,3 Гц, 1H), 4,73-4,55 (m, 1H), 4,55-4,36 (m, 1H), 4,25 (dd, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,77 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,74 (dd, J=7,4, 2,5 Гц, 3H) ppm.
17	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(2-фтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak IB, $R_t=0,75$ мин)	ИЭР-МС $m/z$ расчет 492,1484, эксперимент 493,3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 491,3 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,28 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,67 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,19-7,05 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 5,05 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,76 (ddd, J=20,5, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 4,59 (ddd, J=47,6, 9,4, 3,3 Гц, 1H), 4,45 (ddd, J=47,9, 9,3, 6,3 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 1H), 3,91 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,73 (q, J=7,5 Гц, 1H), 1,56 (s, 3H), 0,69 (dd, J=7,3, 2,5 Гц, 3H) ppm.

### Пример 2

*отн*-(2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-

карбоксамид (**20**) и

*отн*-(2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**21**)



### [00347] Стадия 1:

[00348] В смесь (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,3486 ммоль), *rac*-6-(1-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-амин (108 мг, 0,3824 ммоль) и Et3N (100 мкл, 0,7175 ммоль) в EtOAc (1,5 мл) добавляли T3P (1000 мкл, 50% (масс./об.), 1,571 ммоль). Перемешивали прозрачную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Разделяли смесь в EtOAc и воде и пропускали через картридж для разделения фаз. Концентрировали органические фильтраты в вакууме с получением прозрачного маслянистого вещества. Очистка путем хроматографии на силикагеле (12 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 30% EtOAc в гексанах) приводила к получению смеси 2 диастереоизомеров (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-(1-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (211 мг, 92%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 618,2548, эксперимент 619,0 (M+1)<sup>+</sup>; 617,0 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 4,3 минуты.

### [00349] Стадия 2:

[00350] Разделяли 2 диастереоизомера (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-(1-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (210 мг, 0,3191 ммоль) с использованием колонки Chiralcel OD-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 15% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 85% CO<sub>2</sub>. Расход: 10 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

[00351] **Элюируемый первым изомер (R<sub>t</sub>=2,24 мин):** *отн*-(2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-*N*-(6-(1-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (83 мг, 84%). ИЭР-МС *m/z* расчет 618,2548, эксперимент 619,0 (M+1)<sup>+</sup>; 617,0 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 4,3 минуты.

[00352] **Элюируемый вторым изомер (R<sub>t</sub>=3,01 мин):** *отн*-(2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-*N*-(6-(1-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (82 мг,

83%). ИЭР-МС  $m/z$  расчет 618,2548, эксперимент 619,0 (M+1)<sup>+</sup>; 617,0 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 4,3 минуты.

[00353] Стадия 3:

[00354] В перемешиваемый раствор *отн*-(2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-*N*-(6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (80 мг, 0,1293 ммоль) (элюируемый первым изомер после разделения путем СФХ) в 2-Ме-ТГФ (4 мл) добавляли раствор ТВАФ в ТГФ (650 мкл, 1 М, 0,6500 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение выходных (для удобства). Гасили реакцию насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), перемешивали в течение 10 минут и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Сушили объединенные органические экстракты (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C18, 10 мкМ, 100 Å, от 0% до 100% MeCN в воде, содержащей 0,1% аммиака) приводила к получению после лиофилизации *отн*-(2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**20**, 52 мг, 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 8,66 (dd, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 5,47 (d, J=5,0 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 3,95 (d, J=2,2 Гц, 3H), 3,57 (dd, J=10,0, 3,9 Гц, 1H), 3,44 (dd, J=10,1, 7,0 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,78 (q, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,74 (d, J=6,7 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 504,16837, эксперимент 505,0 (M+1)<sup>+</sup>; 503,0 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,16 минуты.

[00355] Обработывали *отн*-(2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-*N*-(6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (80 мг, 0,1293 ммоль) (элюируемый вторым изомер после разделения путем СФХ) таким же образом с получением после лиофилизации *отн*-(2*R*\*,3*S*\*,4*S*\*,5*R*\*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-(1-гидрокси-2-метоксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**21**, 54 мг, 82%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,38 (s, 1H), 8,68 (dd, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 5,47 (d, J=4,4 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,69 (d, J=6,2 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,2 Гц, 3H), 3,57 (dd, J=10,0, 3,9 Гц, 1H), 3,44 (dd, J=10,0, 6,9 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,77 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,74 (d, J=7,0 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 504,16837, эксперимент 505,0 (M+1)<sup>+</sup>; 503,0 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,16 минуты.

[00356] Анализировали соединение **21** способом В анализа рентгеновской порошковой дифракции, была определена аморфная структура (см. фиг. 5).

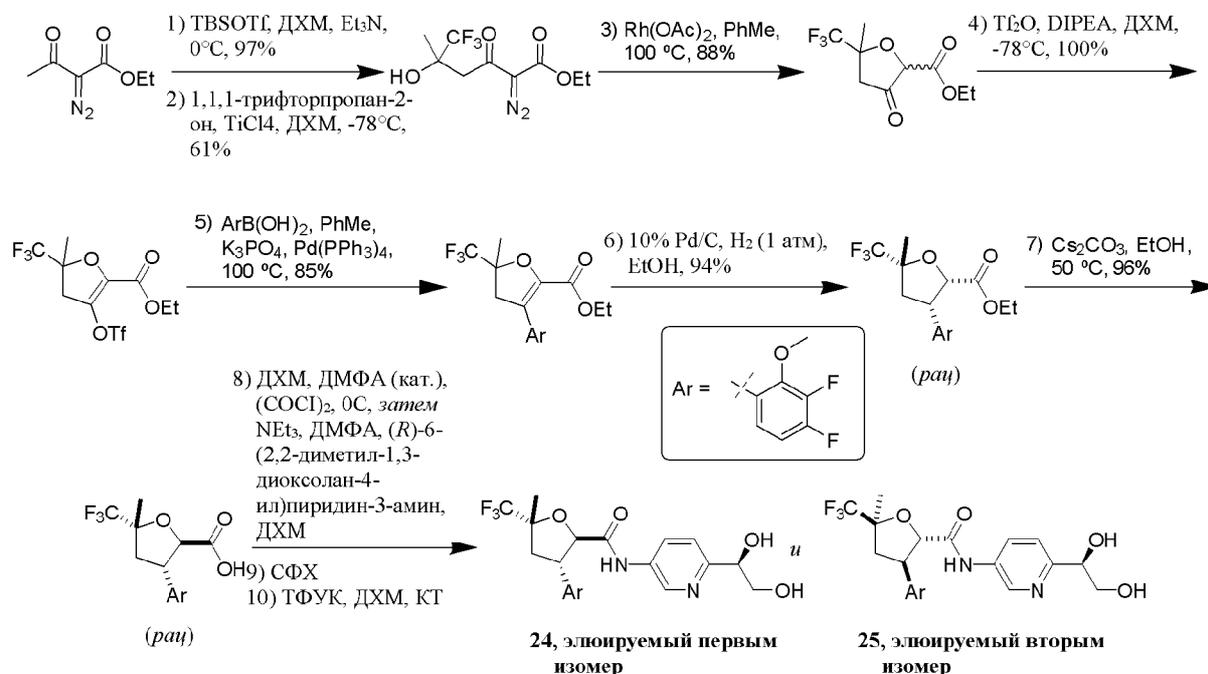
[00357] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 2, за исключением того, что 6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксипропил)-пиридин-3-амин использовали в качестве партнера по сочетанию на стадии 1 амидного

сочетания. На стадии 2 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralpak IB, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 5% MeOH (содержащий 20 мМ аммиака), 95% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Prep-100 производства Waters:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
22	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(1-гидрокси-3-метоксипропил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralpak IB, R <sub>t</sub> =0,37 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 518,184, эксперимент 519,0 (M+1) <sup>+</sup> ; 517,0 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,20 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,64 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=9,0, 6,3 Гц, 2H), 5,32 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,61 (dt, J=9,0, 4,7 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,2 Гц, 3H), 3,46 (ddd, J=9,4, 7,5, 6,7 Гц, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,77 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,96 (dtd, J=14,4, 7,4, 4,3 Гц, 1H), 1,73 (dddd, J=13,6, 8,6, 6,7, 5,1 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,77-0,70 (m, 3H) ppm.
23	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> *,3 <i>S</i> *,4 <i>S</i> *,5 <i>R</i> *)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(1-гидрокси-3-метоксипропил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak IB, R <sub>t</sub> =0,75 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 518,184, эксперимент 519,0 (M+1) <sup>+</sup> ; 517,0 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,20 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,67 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,22-7,13 (m, 2H), 5,32 (d, J=5,2 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,61 (dt, J=9,0, 4,7 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,2 Гц, 3H), 3,46 (dt, J=9,4, 7,2 Гц, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,77 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,96 (dtd, J=14,2, 7,4, 4,2 Гц, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,77-0,70 (m, 3H) ppm.

*отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**24**) и

*отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**25**)



### [00358] Стадия 1:

[00359] В перемешиваемый раствор этил-2-диазо-3-оксобутаноата (5,0 г, 31,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли триэтиламин (8,05 г, 11,2 мл, 78,8 ммоль) при 0°C. Медленно добавляли TBSOTf (9,24 г, 8,2 мл, 34,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при 0°C. Промывали реакционную смесь 30% раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Отделяли органический слой, промывали водой (500 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-диазобут-3-еноата (8,22 г, 97%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### [00360] Стадия 2:

[00361] Охлаждали раствор 1,1,1-трифторпропан-2-она (33,8 г, 27 мл, 301,2 ммоль) в ДХМ (150 мл) до -78°C. В перемешиваемую реакционную смесь по каплям добавляли TiCl<sub>4</sub> (56,8 г, 33 мл, 299,2 ммоль). Выдерживали реакционную смесь при -78°C в течение 10 минут, после чего по каплям добавляли раствор этил-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-диазобут-3-еноата (64 г, 236,7 ммоль) в ДХМ (150 мл). Выдерживали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа. Добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> и разбавляли смесь ДХМ. Отделяли органический слой, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 30% EtOAc в гексане) приводила к получению этил-2-диазо-

6,6,6-трифтор-5-гидрокси-5-метил-3-оксогексаноата (39 г, 61%) в виде бледно-желтой жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,92 (s, 1H), 4,32 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,63 (d, J=15,5 Гц, 1H), 2,84 (d, J=15,5 Гц, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

**[00362] Стадия 3:**

[00363] В высушенную в печи двухгорлую колбу помещали ацетат родия (II) (643 мг, 1,45 ммоль). Добавляли толуол (970 мл) и перемешивали раствор при 100°C в течение 10 минут. Ненадолго удаляли раствор из масляной бани и в это время по каплям добавляли раствор этил-2-диазо-6,6,6-трифтор-5-гидрокси-5-метил-3-оксогексаноата (39 г, 145,4 ммоль) в толуоле (200 мл). Грели реакционную смесь при температуре обратной конденсации в течение 1 часа. Фильтровали смесь через фильтровальную бумагу и концентрировали фильтрат в вакууме с получением этил-5-метил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (30,89 г, 88%) в виде смеси эпимеров в положении рядом со сложным эфиром.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  4,68 (s, 1H), 4,35-4,17 (m, 2H), 2,89 (d, J=18,8, 1H), 2,58 (d, J=18,8, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,2 Гц, 3H) ppm.

**[00364] Стадия 4:**

[00365] В раствор этил-5-метил-3-оксо-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (6,5 г, 27,1 ммоль) и DIPEA (14 мл, 80,4 ммоль) в ДХМ (150 мл) по каплям добавляли ангидрид трифторметансульфо кислоты (6,0 мл, 35,7 ммоль) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 2,5 часа, после чего добавляли насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (75 мл). Нагревали смесь до температуры окружающей среды. Экстрагировали водный слой ДХМ (2×30 мл). Сушили объединенные органические экстракты ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил-5-метил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (10,1 г), который использовали непосредственно для следующего взаимодействия.

**[00366] Стадия 5:**

[00367] В перемешиваемый раствор (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты (2,0 г, 10,6 ммоль) и этил-5-метил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (3 г, 7,90 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (13 мл, 2 М водн., 26,0 ммоль). Дегазировали смесь, барботируя азот через раствор в течение 20 минут. Добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (466 мг, 0,40 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 1 часа. Фильтровали смесь через слой целита. Разбавляли фильтраты водой (50 мл) и разделяли фазы. Экстрагировали водный слой  $\text{EtOAc}$  (50×2 мл). Сушили объединенные органические экстракты ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ , от 0 до 2%  $\text{EtOAc}$  в гексане) приводила к получению этил-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (2,5 г, 85%) в виде светло-желтой жидкости.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  6,87 (pd, J=8,8, 6,2 Гц, 2H), 4,15 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,42 (d, J=17,4 Гц, 1H), 2,93 (d, J=17,4 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,14

(t, J=7,1 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 366,08905, эксперимент 367,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,01 минуты.

**[00368] Стадия 6:**

[00369] В смесь этил-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (5,51 г, 15,0 ммоль) и Pd/C (содержание 10 масс.%, 2,2 г, 2,067 ммоль) добавляли EtOH (200 мл). Дегазировали смесь и перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> из баллона в течение 96 часов. Удаляли катализатор фильтрованием и промывали твердые вещества EtOH (50 мл). Концентрировали фильтраты в вакууме. К остатку добавляли дополнительную порцию Pd/C (содержание 10 масс.%, 2,2 г, 2,07 ммоль), затем EtOH (200 мл). Перемешивали реакционную смесь в атмосфере H<sub>2</sub> из баллона при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Удаляли катализатор фильтрованием и промывали твердые вещества EtOH (50 мл). Концентрировали фильтраты в вакууме. К остатку добавляли дополнительную порцию Pd/C (содержание 10 масс.%, 2,2 г, 2,07 ммоль), затем EtOH (200 мл) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере H<sub>2</sub> из баллона при температуре окружающей среды в течение 4 дней. Удаляли катализатор фильтрованием и промывали твердые вещества EtOH (50 мл). Концентрировали фильтраты в вакууме с получением этил-*rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (5,19 г, 94%) в виде белого твердого вещества в качестве единственного диастереомера. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,89-6,86 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 1H), 4,93 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,23 (dt, J=13,0, 7,6 Гц, 1H), 4,08 (d, J=2,9 Гц, 3H), 3,85-3,71 (m, 2H), 2,82 (t, J=12,5 Гц, 1H), 2,04 (dd, J=12,0, 6,7 Гц, 1H), 1,53 (s, 3H), 0,94 (t, J=7,1 Гц, 3H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, хлороформ-d) δ -80,15, -136,84 (d, J=19,4 Гц), -154,77 (d, J=19,6 Гц) ppm.

**[00370] Стадия 7:**

[00371] Растворяли этил-*rac*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (5,19 г, 14,09 ммоль) в этаноле (100 мл). Добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,1 г, 21,79 ммоль) и перемешивали суспензию при 50°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и разделяли остаток в 1M HCl и МТБЭ. Дважды экстрагировали водный слой МТБЭ. Сушили объединенные органические экстракты (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (5,1063 г, 96%) в виде бесцветного маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 6,99-6,96 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 4,68 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,00 (d, J=2,7 Гц, 3H), 3,90 (ddd, J=12,0, 10,6, 8,2 Гц, 1H), 2,58 (t, J=12,5 Гц, 1H), 2,31 (dd, J=13,0, 8,2 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, хлороформ-d) δ -81,56, -136,40 (d, J=19,6 Гц), -153,60 (d, J=19,5 Гц) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 340,0734, эксперимент 339,5 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,52 минуты.

**[00372] Стадия 8:**

[00373] В ледяной раствор *rac*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,3968 ммоль) и ДМФА

(раствор в 2-метил-ТГФ, 50 мкл, 0,86 М, 0,04300 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл) осторожно добавляли хлорангидрид шавелевой кислоты (70 мкл, 0,8024 ммоль). Перемешивали реакционную смесь и нагревали до комнатной температуры в течение 45 минут. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растворяли остаток в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл). Добавляли полученный раствор в ледяной раствор (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин (90 мг, 0,4634 ммоль) и ТЭА (250 мкл, 1,794 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл). Перемешивали полученную смесь и нагревали до температуры окружающей среды в течение 1 часа. Гасили реакцию водой (2 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водную фазу EtOAc (2×5 мл). Сушили объединенные органические экстракты (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (24 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 100% EtOAc в гептане, помещали навеску в ДХМ) приводила к получению *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*\*)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (120,4 мг, 59%) в виде белого твердого вещества в качестве смеси 2 диастереоизомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,15 (s, 1H), 8,70-8,69 (m, 1H), 8,03 (dt, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 5,07 (t, J=6,8 Гц, 1H), 4,65 (d, J=10,1 Гц, 1H), 4,33 (dd, J=8,2, 6,7 Гц, 1H), 4,05 (q, J=10,0 Гц, 1H), 3,87 (d, J=2,0 Гц, 3H), 3,83 (ddd, J=8,0, 6,7, 1,2 Гц, 1H), 2,46 (d, J=10,5 Гц, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,40 (s, 3H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -80,12, -138,13 (d, J=21,1 Гц), -154,77 (d, J=21,2 Гц) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 516,16833, эксперимент 517,5 (M+1)<sup>+</sup>; 515,6 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,99 минуты.

[00374] **Стадия 9:**

[00375] Разделяли 2 диастереоизомера *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*\*)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralpak IA, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 15% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 85% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Prep-100 производства Waters:

[00376] **Элюируемый первым изомер (R<sub>t</sub>=0,73 мин):** *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*\*)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (42 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 516,16833, эксперимент 517,2 (M+1)<sup>+</sup>; 515,3 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,41 минуты.

[00377] **Элюируемый вторым изомер (R<sub>t</sub>=0,95 мин):** *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*\*)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (51 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 516,16833, эксперимент 517,2 (M+1)<sup>+</sup>; 515,3 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,41 минуты.

[00378] **Стадия 10:**

[00379] В раствор *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*\*)-(2,2-

диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамида (42 мг, 0,081 ммоль) (элюируемый первым изомер после разделения путем СФХ) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (225 мкл, 2,920 ммоль) и перемешивали смесь в течение 18 часов при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь в вакууме и дважды перегоняли в виде азеотропа с ДХМ. Очистка путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C18, 10 мкм, 100 Å, от 0% до 100% MeCN в воде, содержащей 0,1% аммиака) приводила к получению после лиофилизации *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**24**, 24,6 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,09 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 5,32 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,54 (dt, J=6,6, 4,5 Гц, 1H), 4,05 (q, J=10,1 Гц, 1H), 3,88 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,63 (ddd, J=10,3, 6,0, 4,2 Гц, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,56 (s, 3H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -80,12, -138,14 (d, J=21,0 Гц), -154,77 (d, J=21,0 Гц) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 476,13705, эксперимент 474,4 (M+1)<sup>+</sup>; 475,5 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 2,77 минуты.

[00380] Обработывали *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*\*)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамида (51 мг, 0,099 ммоль) (элюируемый вторым изомер после разделения путем СФХ) таким же образом с получением после лиофилизации *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)-пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**25**, 32,0 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,08 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 5,32 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,54 (dt, J=6,7, 4,5 Гц, 1H), 4,05 (q, J=10,0 Гц, 1H), 3,88 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,64 (ddd, J=10,4, 6,0, 4,2 Гц, 1H), 3,45 (ddd, J=11,0, 6,7, 5,9 Гц, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,57 (s, 3H) ppm; <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ -80,12, -138,14 (d, J=21,1 Гц), -154,77 (d, J=21,1 Гц) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 476,13705, эксперимент 477,4 (M+1)<sup>+</sup>; 475,4 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 2,77 минуты.

[00381] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 3, за исключением того, что (*S*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин использовали вместо (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин на стадии 8 амидного сочетания. На стадии 9 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralpak IA, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, производства Daicel Corporation на приборе СФХ Prep-100 производства Waters:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
26	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(( <i>S</i> *)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 476,13705, эксперимент	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,08 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,5, 2,5

	(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralpak IA, $R_t=0,70$ мин)	477,4 (M+1) <sup>+</sup> ; 475,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,78 минуты	Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 5,32 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,54 (dt, J=6,7, 4,5 Гц, 1H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,87 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,64 (ddd, J=10,5, 6,0, 4,4 Гц, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,57 (s, 3H) ppm.
27	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak IA, $R_t=0,87$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 476,13705, эксперимент 477,3 (M+1) <sup>+</sup> ; 475,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,78 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,09 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 5,32 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,66-4,62 (m, 2H), 4,54 (dt, J=6,7, 4,5 Гц, 1H), 4,05 (q, J=10,1 Гц, 1H), 3,88 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,63 (ddd, J=10,4, 6,0, 4,2 Гц, 1H), 3,45 (ddd, J=11,0, 6,9, 5,8 Гц, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,57 (s, 3H) ppm.

[00382] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 3, за исключением того, что *rac*-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиримидин-5-амин использовали вместо (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин на стадии 8 амидного сочетания. На стадии 5 сочетания по Сузуки использовали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> в качестве катализатора, а также Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания и смесь толуола, воды и метанола в качестве растворителя, и проводили взаимодействие при 80°C в течение 16 часов. На стадии 9 разделяли смесь четырех стереоизомеров *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид, которые имели известную относительную стереохимию относительно кольца ТГФ (т.е., (2*R*,3*S*,5*R*)), но неизвестную относительную стереохимию кольца ТГФ и дигидроксиэтильного заместителя, путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralcel OJ, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,2 мм, производства Daicel Corporation (40°C; подвижная фаза: 6% MeOH (20 mM NH<sub>3</sub>), 94% CO<sub>2</sub>; расход: 70 мл/мин) на приборе СФХ Prep-100 производства Waters:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
28	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralcel OJ, $R_t=4,75$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 477,13232, эксперимент 478,0 (M+1) <sup>+</sup> ; 476,0 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,78 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,25 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 5,17 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,68 (d, J=10,1 Гц, 1H), 4,60 (dt, J=10,2, 5,9 Гц, 2H), 4,04 (q, J=10,3 Гц, 1H), 3,88 (d, J=2,0 Гц, 3H), 3,72 (dt, J=11,6, 6,0 Гц, 1H), 3,64 (dt, J=11,2, 6,0 Гц, 1H), 1,58 (s, 3H) ppm. 2 протона скрыты за сигналом ДМСО.
29	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralcel OJ, $R_t=5,42$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 477,13232, эксперимент 478,0 (M+1) <sup>+</sup> ; 476,0 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,78 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,25 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 5,17 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,68 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,60 (dt, J=11,4, 5,9 Гц, 2H), 4,04 (q, J=10,1 Гц, 1H), 3,89 (d, J=2,0 Гц, 3H), 3,72 (dt, J=11,5, 6,0 Гц, 1H), 3,64 (dt, J=11,0, 5,9 Гц, 1H), 1,58 (s, 3H) ppm. 2 протона скрыты за сигналом ДМСО.
30	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый третьим пик после СФХ на колонке Chiralcel OJ, $R_t=10,45$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 477,13232, эксперимент 477,8 (M+1) <sup>+</sup> ; 476,0 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,78 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,25 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 5,17 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,68 (d, J=10,1 Гц, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 4,04 (q, J=11,0, 10,5 Гц, 1H), 3,88 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,72 (dt, J=11,5, 6,0 Гц, 1H), 3,64 (dt, J=11,1, 6,0 Гц, 1H), 1,58 (s, 3H) ppm. 2 протона скрыты за сигналом ДМСО.

<b>31</b>	<i>отн-(2R,3S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-N-(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</i> (Прекурсор представлял собой элюируемый четвертым пик после СФХ на колонке Chiralcel OJ, R <sub>t</sub> =12,17 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 477,13232, эксперимент 478,0 (M+1) <sup>+</sup> ; 476,0 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,78 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,25 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 5,17 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,68 (d, J=10,1 Гц, 1H), 4,62-4,57 (m, 2H), 4,04 (q, J=10,2 Гц, 1H), 3,88 (d, J=1,9 Гц, 3H), 3,72 (dt, J=11,5, 5,9 Гц, 1H), 3,64 (dt, J=11,0, 5,9 Гц, 1H), 1,58 (s, 3H) ppm. 2 протона скрыты за сигналом ДМСО.
-----------	---	--	--

[00383] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 3, за исключением того, что 2-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан использовали вместо (3,4-дифтор-2-метоксифенил)бороновой кислоты на стадии 5 сочетания по Сузуки. В случае соединений **32** и **33** использовали (*S*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин вместо (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин на стадии 8 амидного сочетания. На стадии 5 сочетания по Сузуки использовали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> в качестве катализатора, а также Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания и смесь толуола, воды и метанола в качестве растворителя, и проводили взаимодействие при 80°C в течение 16 часов. На стадии 9 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,1 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 30% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 70% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments. Стадию 10 удаления защитных групп проводили при температуре окружающей среды в течение 1,5 часа с использованием 12 М HCl в ТГФ в качестве растворителя.

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
<b>32</b>	<i>отн-(2S,3R,5S)-N-(6-((S*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</i> (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>t</sub> =3,62 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 490,1527, эксперимент 491,4 (M+1) <sup>+</sup> ; 489,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,93 минуты	
<b>33</b>	<i>отн-(2R,3S,5R)-N-(6-((S*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид</i>	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 490,1527, эксперимент 491,4 (M+1) <sup>+</sup> ; 489,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время	

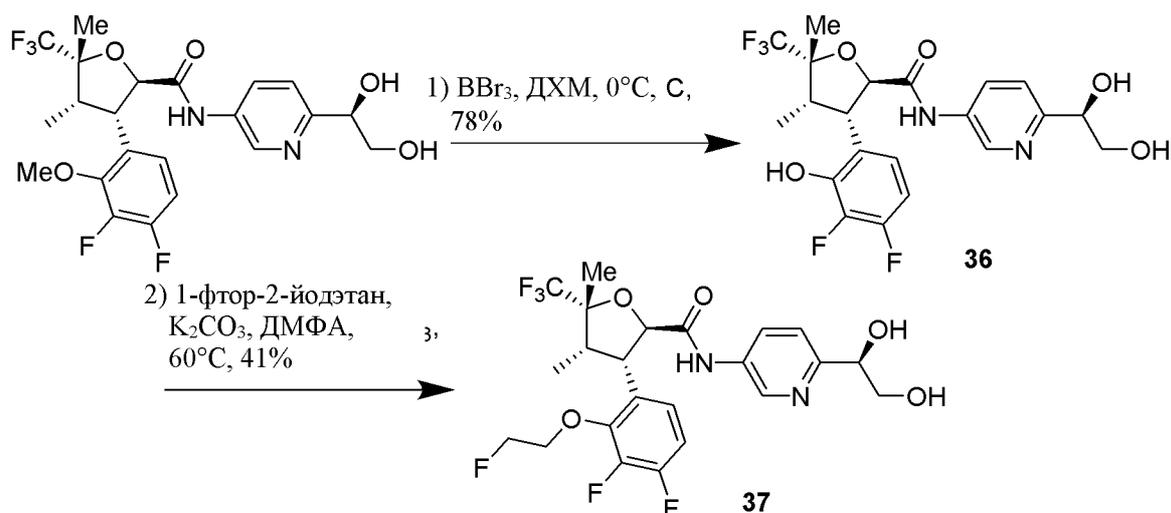
	(Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=4,18$ мин)	удерживания: 2,92 минуты	
<b>34</b>	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=3,62$ мин)	ИЭР-МС $m/z$ расчет 490,1527, эксперимент 491,4 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 489,5 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,93 минуты	
<b>35</b>	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=4,18$ мин)	ИЭР-МС $m/z$ расчет 490,1527, эксперимент 491,4 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 489,5 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,92 минуты	

[00384] Анализировали соединение **35** способом В анализа рентгеновской порошковой дифракции, была определена аморфная структура (см. фиг. 6).

#### Пример 4

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-*N*-(6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**36**) и

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-(2-фторэтокси)фенил)-*N*-(6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**37**)



#### [00385] Стадия 1:

[00386] Помещали перемешиваемый раствор (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-

(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**1**, 343,7 мг, 0,7008 ммоль) в ДХМ (9 мл) в атмосфере азота и охлаждали на ледяной бане. Добавляли трибромид бора (в ДХМ) (2,2 мл, 1 М, 2,200 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Гасили реакцию, добавляя MeOH (2 мл), и перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь в вакууме. Растворяли остаток в MeOH (3 мл) и доводили до pH 9 при помощи 2М водного раствора гидроксида натрия. Очистка путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C18, 10 мкм, 100 Å, от 0% до 100% MeCN в воде, содержащей 0,1% аммиака) приводила к получению (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-*N*-(6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**36**, 259,8 мг, 78%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,45 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,2 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,03 (t, J=6,8 Гц, 1H), 6,85 (q, J=8,6 Гц, 1H), 5,33 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,64 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 2,83 (p, J=7,4 Гц, 1H), 1,58 (s, 3H), 0,70 (d, J=6,4 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 476,13705, эксперимент 477,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,46 минуты.

[00387] Стадия 2:

[00388] В смесь 1-фтор-2-йодэтана (10 мкл, 0,1230 ммоль) и (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)-*N*-(6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**36**, 40 мг, 0,08396 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18 мг, 0,1302 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 6 часов 30 минут. Разбавляли смесь MeOH и очищали путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C18, 10 мкм, 100 Å, от 0% до 100% MeCN в воде, содержащей 0,1% аммиака) с получением (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-(2-фторэтокси)фенил)-*N*-(6-((*R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**37**, 18,48 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,35 (s, 1H), 8,64 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,27-7,09 (m, 2H), 5,32 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,11 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,79 (dt, J=4,9, 2,4 Гц, 1H), 4,69 (dt, J=5,0, 2,4 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,54 (dt, J=6,8, 4,5 Гц, 1H), 4,49-4,27 (m, 3H), 3,70-3,59 (m, 1H), 3,45 (ddd, J=10,9, 6,8, 5,7 Гц, 1H), 2,78 (p, J=7,4 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 0,81-0,68 (m, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 522,15894, эксперимент 523,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 3,0 минуты.

[00389] Получали следующее соединение способом, описанным в примере 4, за исключением того, что 2-бром-1,1-дифторэтан использовали вместо 1-фтор-2-йодэтана на стадии 2 алкилирования:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
38	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(2-(2,2-дифторэтокси)-3,4-дифторфенил)- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 540,14954, эксперимент 541,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 539,1 (M-	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 10,35 (s, 1H), 8,64 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,00 (dd, J=8,6,

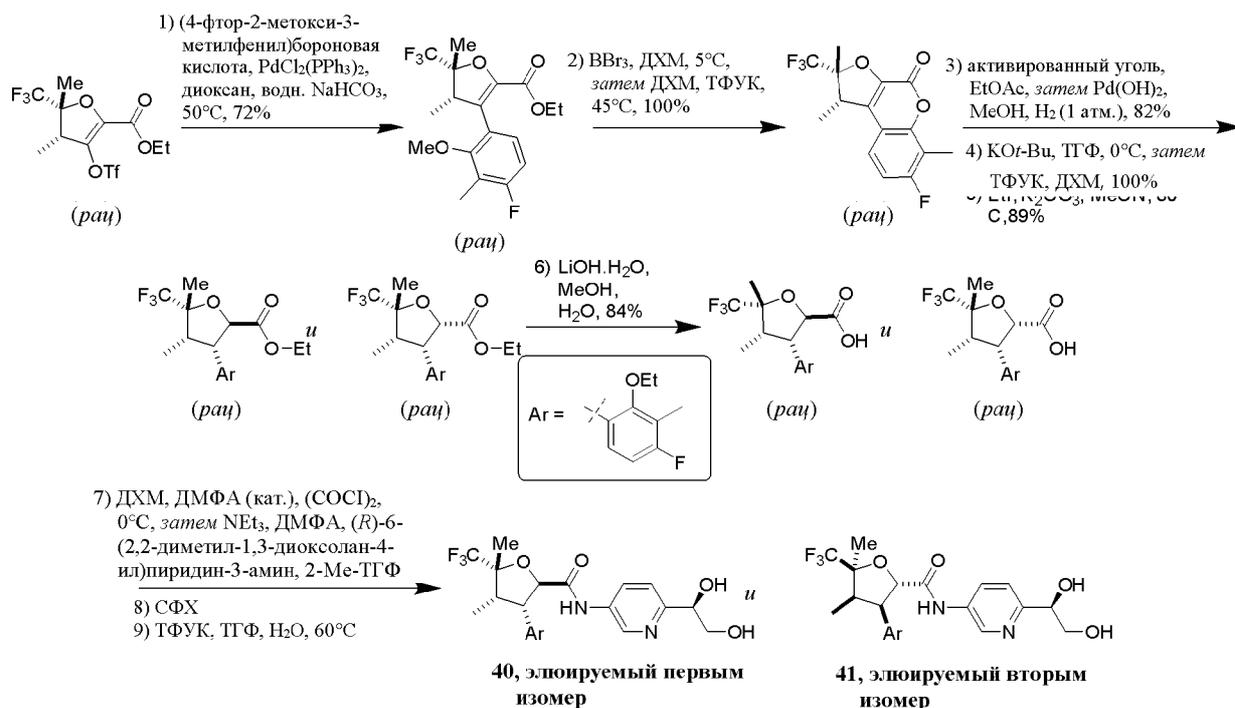
	ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,07 минуты	2,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,32-6,98 (m, 2H), 6,39 (tt, J=53,9, 2,9 Гц, 1H), 5,32 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,11 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,58-4,34 (m, 3H), 4,29 (dd, J=10,6, 7,3 Гц, 1H), 3,63 (ddd, J=10,6, 6,1, 4,2 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J=11,0, 6,9, 5,8 Гц, 1H), 2,78 (p, J=7,4 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 0,73 (d, J=7,3 Гц, 3H) ppm.
--	---	--	---

[00390] Получали следующее соединение способом, описанным в примере 4, стадия 1, за исключением того, что (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**15**) использовали в качестве исходного вещества.

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
39	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-гидроксифенил)- <i>N</i> -(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 447,12173, эксперимент 448,6 (M+1) <sup>+</sup> ; 446,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,46 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,53 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 7,05 (ddd, J=8,3, 5,7, 1,9 Гц, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 5,26 (t, J=6,5 Гц, 1H), 5,15 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,56 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,25 (dd, J=10,3, 7,6 Гц, 1H), 2,84 (t, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,77-0,65 (m, 3H) ppm.

#### Пример 5

*отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**40**) и *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**41**)



## [00391] Стадия 1:

[00392] В 2 л трехгорлую круглодонную колбу с размещенным в боковом горле термометром добавляли смесь этил-*rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (39,05 г, 101,1 ммоль), (4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)бороновой кислоты (20,4 г, 110,9 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (1,4 г, 1,995 ммоль) в насыщенном растворе  $\text{NaHCO}_3$  (120 мл) и диоксане (400 мл). Нагревали оранжевую смесь до внутренней температуры  $50^\circ\text{C}$  в течение 20 минут. Охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды и разбавляли  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и водой (100 мл). Разделяли слои и экстрагировали водную фазу  $\text{EtOAc}$  ( $4 \times 100$  мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором ( $1 \times 50$  мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме до объема примерно 100 мл. Добавляли активированный уголь (10 г) и перемешивали смесь в течение 2 часов. Фильтровали смесь и дополнительно промывали оставшийся осадок  $\text{EtOAc}$ . Собирали фильтраты и концентрировали в вакууме с получением 50 г неочищенного продукта. Очистка путем флэш-хроматографии (330 г  $\text{SiO}_2$ , от 0 до 30%  $\text{EtOAc}$  в гептане) приводила к получению этил-*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (27,348 г, 72%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  6,98-6,88 (m, 1H), 6,81 (t,  $J=8,7$  Гц, 1H), 4,20-4,07 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,58-3,49 (m, 1H), 2,21 (d,  $J=2,1$  Гц, 3H), 1,7 (s, 3H), 1,12 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,06 (dq,  $J=7,2, 2,3$  Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 376,12976, эксперимент 377,5 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,09 минуты.

## [00393] Стадия 2:

[00394] В 1 л трехгорлую колбу, оснащенную термометром, добавляли этил-*rac*-(4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-

дигидрофуран-2-карбоксилат (27,35 г, 72,67 ммоль), затем ДХМ (200 мл). Охлаждали реакционную смесь до 5°C на ледяной бане. Добавляли трибромид бора (112 мл, 1 М раствор в ДХМ, 112,0 ммоль) через канюлю в течение 30 минут, поддерживая внутреннюю температуру примерно 5°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Гасили реакцию, медленно добавляя воду (100 мл), что приводило к выделению газа, и насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл). Перемешивали смесь в течение 30 минут. Собирали водную фазу и промывали ДХМ (3×50 мл). Промывали объединенные органические экстракты насыщенным раствором бикарбоната натрия (5×100 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого воскообразного твердого вещества. Перерастворяли воскообразное твердое вещество в EtOAc (100 мл). Добавляли активированный уголь (15 г) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Фильтровали смесь через слой целита. Собирали фильтраты, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением смеси ~ 1:1 *рац*-(1*S*,2*R*)-7-фтор-1,2,6-триметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фууро[2,3-*c*]хромен-4-она и этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-гидрокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (27,7 г) в виде воскообразного твердого вещества.

[00395] Растворяли смесь в ДХМ (200 мл) и добавляли ТФУК (9,8 мл, 127,2 ммоль) при температуре окружающей среды при перемешивании. Грели реакционную смесь при температуре обратной конденсации и перемешивали в течение 2,5 часа. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и гасили реакцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Промывали органическую фазу насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (4×100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением воскообразного твердого вещества. Перерастворяли воскообразное твердое вещество в EtOAc (200 мл) и добавляли активированный уголь (10 г). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Фильтровали смесь через картридж с целитом, промывая EtOAc (3×100 мл). Концентрировали фильтраты в вакууме с получением воскообразного твердого вещества. Очистка путем флэш-хроматографии (120 г SiO<sub>2</sub>, 50% EtOAc в гептане) приводила к получению *рац*-(1*S*,2*R*)-7-фтор-1,2,6-триметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фууро[2,3-*c*]хромен-4-она (24,18 г, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25-7,23 (m, 1H), 7,05 (t, J=8,7 Гц, 1H), 3,65 (q, J=7,4 Гц, 1H), 2,39 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,67 (q, J=1,0 Гц, 3H), 1,58 (t, J=2,2 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 316,07227, эксперимент 317,4 (M+1)<sup>+</sup>; 315,4 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,94 минуты.

### [00396] Стадия 3:

[00397] Растворяли *рац*-(1*S*,2*R*)-7-фтор-1,2,6-триметил-2-(трифторметил)-1,2-дигидро-4*H*-фууро[2,3-*c*]хромен-4-он (1,5 г, 3,273 ммоль) в EtOAc (20 мл) и перемешивали с активированным углем (300 мг, 24,98 ммоль) в течение 18 часов. Фильтровали смесь через слой целита. Концентрировали жидкий фильтрат в вакууме с получением желтого твердого вещества. Растворяли твердое вещество в метаноле (20 мл) и добавляли в 100 мл

колбу, содержащую дигидроксипалладий (460 мг, 20% (масс./масс.), 0,6551 ммоль). Перемешивали полученную смесь при атмосферном давлении водорода в течение 120 часов. Фильтровали смесь через картридж с целитом, промывая MeOH. Концентрировали фильтраты в вакууме до объема примерно 20 мл и добавляли в колбу, содержащую дигидроксипалладий (230 мг, 20% (масс./масс.), 0,3276 ммоль). Перемешивали полученную смесь в атмосфере водорода из баллона в течение 12 часов. Фильтровали реакцию смесь через картридж с целитом, промывая MeOH. Концентрировали фильтраты в вакууме с получением смеси изомеров метил-3-(4-фтор-2-гидрокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (939,3 мг, 82%) в виде беловатого твердого вещества, в которой основным изомером являлся метил-*рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-гидрокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,20 (t, J=7,7 Гц, 1H), 6,57 (t, J=8,9 Гц, 1H), 4,88 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,28 (dd, J=8,4, 6,1 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,81 (p, J=7,8 Гц, 1H), 2,14 (d, J=1,6 Гц, 3H), 1,4 (3H), 0,92 (dq, J=7,6, 1,9 Гц, 3H) ppm; OH спирта не наблюдали. ИЭР-МС *m/z* расчет 350,11414, эксперимент 349,0 (M-1); время удерживания: 0,95 минуты.

**[00398] Стадия 4:**

[00399] В перемешиваемый раствор смеси изомеров метил-3-(4-фтор-2-гидрокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (8,896 г, 25,39 ммоль), в которой метил-*рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-гидрокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат являлся основным изомером, в тетрагидрофуране (125 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (11,40 г, 101,6 ммоль) при 0°C. Через 15 минут гасили реакцию, добавляя 1M HCl (350 мл), и разбавляли насыщенным соевым раствором (100 мл) и ДХМ (100 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (3×100 мл). Сушили объединенные органические экстракты (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Растворяли остаток в ДХМ (71 мл) и обрабатывали ТФУК (26,62 г, 17,99 мл, 233,5 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме и перегоняли остаток в виде азеотропа с ДХМ (2×50 мл). Разделяли остаток в ДХМ (100 мл) и воде (50 мл) и разделяли слои. Промывали органический слой водой (3×50 мл) и сушили органические экстракты (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением смеси *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-гидрокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-гидрокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (9,753 г, 100%) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии. ИЭР-МС *m/z* расчет 336,09848, эксперимент 335,5 (M-1); время удерживания: 0,56 минуты.

**[00400] Стадия 5:**

[00401] В раствор смеси *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-гидрокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *рац*-

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-гидрокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1 г, 2,974 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,65 г, 11,94 ммоль) и йодэтан (1 мл, 12,50 ммоль) в герметичной пробирке. Закрывали пробирку и нагревали до 80°C в течение 5 часов. Охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды и разбавляли ДХМ. Фильтровали смесь и дополнительно промывали твердое вещество ДХМ. Собирали фильтраты и концентрировали в вакууме с получением смеси этил-*рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата и этил-*рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,038 г, 89%). ИЭР-МС *m/z* расчет 392,16107, эксперимент 393,6 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,99 минуты.

[00402] Стадия 6:

[00403] В перемешиваемый раствор смеси этил-*рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата и *рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1 г, 2,549 ммоль) в метаноле (15 мл) и воде (4 мл) добавляли LiOH (3,3 мл, 2 М, 6,600 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Удаляли MeOH в вакууме и разбавляли 1М HCl до pH 1. Экстрагировали смесь ДХМ (2×10 мл). Сушили объединенные органические экстракты, пропуская через картридж для разделения фаз, и концентрировали в вакууме с получением смеси *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (778,9 мг, 84%). ИЭР-МС *m/z* расчет 364,12976, эксперимент 363,6 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,62 минуты.

[00404] Стадия 7:

[00405] В раствор смеси *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (76 мг, 0,209 ммоль) в ДХМ (2 мл), охлажденной до 0°C, добавляли ДМФА (2,5 мкл, 0,0323 ммоль) и хлорангидрид щавелевой кислоты (27,5 мкл, 0,315 ммоль). После завершения добавления перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Помещали остаток в 2-Ме-ТГФ (2 мл) и по каплям добавляли в раствор (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин (48,8 мг, 0,2512 ммоль) и ТЭА (90 мкл, 0,6457 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме и помещали на твердую подложку. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 100% EtOAc в гептане) приводила к получению смеси изомеров:

[00406] Элюируемые первыми изомеры: смесь *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-

диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (23 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,54 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 6,86 (t, J=8,7 Гц, 1H), 5,16 (t, J=6,7 Гц, 1H), 5,00 (d, J=11,1 Гц, 1H), 4,42 (ddd, J=8,0, 6,8, 1,1 Гц, 1H), 4,13 (dd, J=11,0, 7,9 Гц, 1H), 3,95-3,75 (m, 3H), 2,76 (p, J=7,7 Гц, 1H), 2,20 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,51 (dd, J=1,5, 0,7 Гц, 3H), 1,48 (t, J=0,7 Гц, 3H), 1,39 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,83-0,76 (m, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 540,22473, эксперимент 541,2 (M+1)<sup>+</sup>; 539,3 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,09 минуты.

[00407] **Элюируемые вторыми изомеры:** смесь *отн*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (13,3 мг, 24%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,45 (ddd, J=18,1, 2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,22 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (ddd, J=24,6, 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=8,6, 1,1 Гц, 1H), 7,12 (dd, J=8,7, 6,7 Гц, 1H), 6,63 (td, J=8,8, 1,7 Гц, 1H), 5,15 (t, J=6,7 Гц, 1H), 4,92 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,41 (ddd, J=8,3, 6,7, 1,5 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=8,8, 6,6 Гц, 1H), 4,01-3,79 (m, 3H), 2,90 (p, J=7,8 Гц, 1H), 2,17 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1,59 (d, J=1,1 Гц, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (d, J=0,7 Гц, 3H), 1,44 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,88-0,82 (m, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 540,22473, эксперимент 541,2 (M+1)<sup>+</sup>; 539,3 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,06 минуты. Полученные изомеры не разделяли путем хиральной СФХ.

[00408] **Стадия 8:**

[00409] Разделяли смесь *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (23 мг, 0,042 ммоль) (элюируемые первыми изомеры после стадии 7) путем хиральной СФХ с использованием колонки Lux i-Cellulose-5, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, производства Phenomenex, Inc. (подвижная фаза: 15% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 85% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments с получением:

[00410] **Элюируемый первым изомер (R<sub>t</sub>=3,41 мин):** *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (10 мг, 87%). ИЭР-МС *m/z* расчет 540,22473, эксперимент 541,2 (M+1)<sup>+</sup>; 539,3 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,73 минуты.

[00411] **Элюируемый вторым изомер (R<sub>t</sub>=4,48 мин):** *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-

((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (9 мг, 78%). ИЭР-МС *m/z* расчет 540,22473, эксперимент 541,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 539,3 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 3,73 минуты.

[00412] Стадия 9:

[00413] В раствор *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид (10 мг, 0,0185 ммоль) (элюируемый первым изомер после разделения путем СФХ) в ТГФ (800 мкл) и воде (200 мкл) добавляли ТФУК (10 мкл, 0,130 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 6 часов и еще 16 часов при 40°C. Концентрировали смесь в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС с использованием колонки X-bridge C18 OBD (150 × 19 мм, размер частиц 5 мм) производства Waters приводила к получению *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**40**, 2,5 мг, 27%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,67 (dd, *J*=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,04 (dd, *J*=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,52 (dt, *J*=8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J*=8,7, 6,3 Гц, 1H), 6,86 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,03 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,71 (dd, *J*=6,7, 4,2 Гц, 1H), 4,34 (dd, *J*=10,8, 7,9 Гц, 1H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,79 (dd, *J*=11,3, 4,2 Гц, 1H), 3,65 (dd, *J*=11,3, 6,7 Гц, 1H), 2,77 (p, *J*=7,6 Гц, 1H), 2,19 (d, *J*=2,1 Гц, 3H), 1,67 (d, *J*=1,1 Гц, 3H), 1,43 (t, *J*=7,0 Гц, 3H), 0,80 (dq, *J*=7,4, 2,3 Гц, 3H) ppm; OH спиртов и NH амида не наблюдали. ИЭР-МС *m/z* расчет 500,19342, эксперимент 501,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 499,2 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 3,17 минуты.

[00414] Обработывали *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид (9 мг, 0,01665 ммоль) (элюируемый вторым изомер после разделения путем СФХ) таким же образом с получением *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**41**, 2,2 мг, 26%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,67 (dd, *J*=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,04 (dd, *J*=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,52 (dt, *J*=8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,20 (dd, *J*=8,7, 6,3 Гц, 1H), 6,86 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,03 (d, *J*=10,8 Гц, 1H), 4,71 (dd, *J*=6,6, 4,2 Гц, 1H), 4,35 (dd, *J*=10,8, 7,9 Гц, 1H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,79 (dd, *J*=11,3, 4,2 Гц, 1H), 3,65 (dd, *J*=11,3, 6,7 Гц, 1H), 2,77 (p, *J*=7,6 Гц, 1H), 2,19 (d, *J*=2,1 Гц, 3H), 1,67 (d, *J*=1,1 Гц, 3H), 1,43 (t, *J*=7,0 Гц, 3H), 0,80 (dt, *J*=7,2, 2,4 Гц, 3H) ppm; OH спиртов и NH амида не наблюдали. ИЭР-МС *m/z* расчет 500,19342, эксперимент 501,3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 499,3 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 3,19 минуты.

[00415] Получали следующее соединение способом, описанным в примере 5, за исключением того, что (*S*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин использовали вместо (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин на стадии 7. На стадии 8 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки Lux i-Cellulose-5, размер частиц 5 мм, 25 см × 20 мм, производства Daicel Corporation

(подвижная фаза: 15% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 85% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Prep-100 производства Waters:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
42	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralpak IC, R <sub>t</sub> =0,85 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 500,19342, эксперимент 501,3 (M+1) <sup>+</sup> ; 499,3 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,19 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,67 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,52 (dt, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,7, 6,3 Гц, 1H), 6,86 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,02 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,71 (dd, J=6,6, 4,2 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=10,8, 7,9 Гц, 1H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,79 (dd, J=11,3, 4,2 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=11,3, 6,7 Гц, 1H), 2,77 (p, J=7,6 Гц, 1H), 2,19 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1,67 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1,43 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,80 (dt, J=7,4, 2,4 Гц, 3H) ppm; OH спиртов и NH амида не наблюдали.
43	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-этокси-4-фтор-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak IC, R <sub>t</sub> =1,00 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 500,19342, эксперимент 501,3 (M+1) <sup>+</sup> ; 499,2 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,19 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,67 (dd, J=2,5, 0,7 Гц, 1H), 8,04 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,52 (dt, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,8, 6,3 Гц, 1H), 6,86 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,03 (d, J=10,8 Гц, 1H), 4,71 (dd, J=6,6, 4,2 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=10,8, 7,9 Гц, 1H), 3,96-3,82 (m, 2H), 3,79 (dd, J=11,3, 4,2 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=11,3, 6,6 Гц, 1H), 2,77 (p, J=7,6 Гц, 1H), 2,19 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1,67 (d, J=1,2 Гц, 3H), 1,43 (t, J=7,0 Гц, 3H), 0,80 (dt, J=7,5, 2,4 Гц, 3H) ppm; OH спиртов и NH амида не

		наблюдали.
--	--	------------

[00416] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 5, за исключением того, что стадию 3 гидрирования проводили в атмосфере 60 psi (410 кПа) водорода. На стадии 5 метилиодид использовали вместо этилиодида в качестве алкилирующего агента. На стадии 7 в случае соединений **44** и **45** (*S*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин использовали вместо (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин. На стадии 8 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,1 мм, производства Daicel (подвижная фаза: от 5 до 25% MeOH (содержащего 20 mM аммиака), от 95 до 75% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments. На стадии 9 в качестве растворителя использовали ДХМ, а не смесь ТГФ и воды:

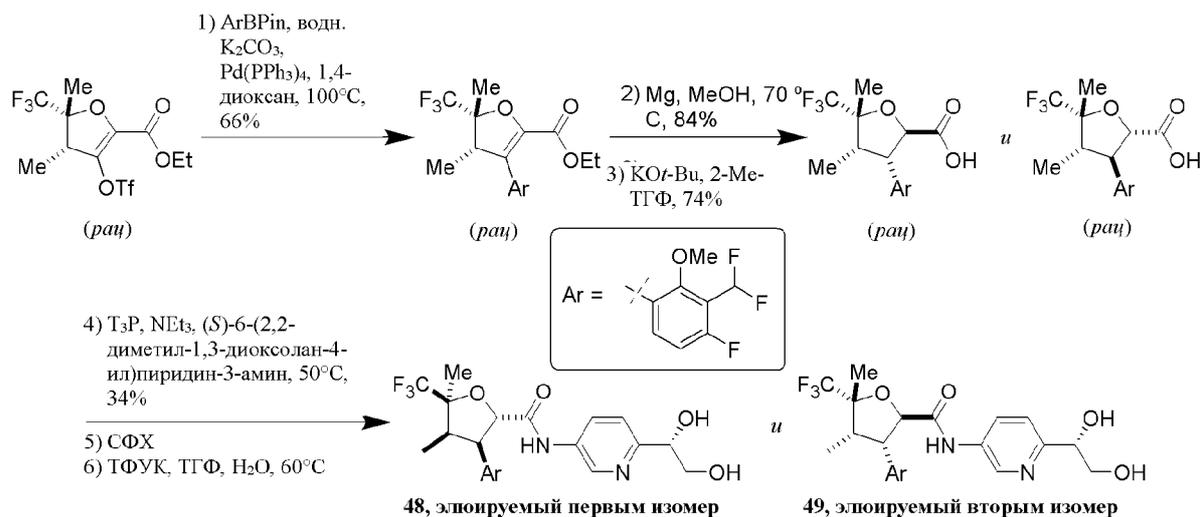
№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
<b>44</b>	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>t</sub> =1,31 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 486,1778, эксперимент 487,6 (M+1) <sup>+</sup> ; 485,6 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,02 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,40 (s, 1H), 8,65 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,25-7,06 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 1H), 5,05 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,55 (dd, J=6,8, 4,2 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=10,7, 7,6 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (dd, J=11,0, 4,2 Гц, 1H), 3,44 (dd, J=11,0, 6,8 Гц, 2H), 2,73 (p, J=7,4 Гц, 1H), 2,16 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,62 (s, 3H), 0,73 (d, J=7,4 Гц, 3H) ppm.
<b>45</b>	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>S</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>t</sub> =2,20 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 486,1778, эксперимент 487,6 (M+1) <sup>+</sup> ; 485,6 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,02 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,68-8,59 (m, 1H), 7,95 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,19 (dd, J=8,7, 6,5 Гц, 1H), 6,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,30 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,03 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,61 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,52 (dt, J=6,7, 4,5 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=10,7, 7,6 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H),

			3,61 (ddd, J=10,4, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 3,43 (ddd, J=10,9, 6,9, 5,8 Гц, 1H), 2,71 (p, J=7,5 Гц, 1H), 2,14 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,60 (s, 3H), 0,77-0,68 (m, 3H) ppm.
46	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>t</sub> =1,26 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 486,1778, эксперимент 487,6 (M+1) <sup>+</sup> ; 485,6 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,02 минуты	
47	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>t</sub> =2,10 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 486,1778, эксперимент 487,6 (M+1) <sup>+</sup> ; 485,6 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,02 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,7, 6,5 Гц, 1H), 6,98 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,31 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,04 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,62 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,53 (dt, J=7,0, 4,5 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=10,6, 7,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,62 (ddd, J=10,5, 6,1, 4,2 Гц, 1H), 3,49-3,39 (m, 1H), 2,72 (p, J=7,5 Гц, 1H), 2,15 (d, J=2,0 Гц, 3H), 1,61 (s, 3H), 0,73 (d, J=7,0 Гц, 3H) ppm.

Пример 6

*отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**48**) и

*отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**49**)



## [00417] Стадия 1:

[00418] Грели смесь этил-*рац*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (1,44 г, 3,169 ммоль), 2-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (900 мг, 2,592 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (148 мг, 0,1281 ммоль) и водного K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,6 мл, 2 М, 5,200 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) при 100°C в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме и помещали на твердую подложку. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 25% EtOAc в гептане) приводила к получению этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (708 мг, 66%) в виде бесцветного маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25 (ddt, J=7,3, 6,2, 1,2 Гц, 1H), 6,95 (td, J=53,6, 0,7 Гц, 1H), 6,94 (tt, J=8,7, 0,9 Гц, 1H), 4,17 (qd, J=7,1, 1,3 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,62-3,53 (m, 1H), 1,71 (q, J=1,0 Гц, 3H), 1,15 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,07 (dq, J=7,1, 2,2 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 412,11093, эксперимент 413,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,05 минуты.

## [00419] Стадия 2:

[00420] В двухгорлую колбу, содержащую магний (2,07 г, 85,17 ммоль), добавляли раствор этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (3,5 г, 8,488 ммоль) в MeOH (100 мл). Грели реакционную смесь при 70°C в течение 3 часов. Концентрировали смесь в вакууме и разделяли в водной AcOH и EtOAc. Отделяли водный слой и дважды экстрагировали EtOAc. Промывали объединенные органические фазы водным NaHCO<sub>3</sub> и дважды водой. Сушили органическую фазу (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением смеси метил-*рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата и метил-*рац*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксилата (2,87 г, 84%) в виде оранжевого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43-7,32 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 7,09-6,80 (m, 1H), 4,89 (d, J=10,2 Гц, 1H), 4,21-4,15 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,73 (p, J=7,7 Гц, 1H), 1,63 (q, J=1,2 Гц,

3H), 0,78 (ddq, J=7,2, 4,7, 2,3 Гц, 3H) ppm.

[00421] **Стадия 3:**

[00422] В раствор смеси метил-*рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата и метил-*рац*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (2,87 г, 7,169 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (35 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (1,66 г, 14,79 ммоль) на водяной бане при температуре окружающей среды. Во время добавления наблюдали экзотермический эффект ~3°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов, после чего добавляли дополнительную порцию *трет*-бутоксид калия (860 мг). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды еще 1 час. Гасили реакцию разбавленным раствором HCl. Отделяли водный слой и промывали EtOAc, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением смеси *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *рац*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (3,32 г, 74%) в виде оранжевого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43-7,35 (m, 1H), 6,98 (ddd, J=13,4, 9,3, 4,2 Гц, 1H), 6,93 (t, J=53,6 Гц, 1H), 4,93 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,76 (p, J=7,7 Гц, 1H), 1,67-1,62 (m, 3H), 0,82-0,75 (m, 3H) ppm; OH кислоты не наблюдали. ИЭР-МС *m/z* расчет 386,09528, эксперимент 385,1 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,57 минуты.

[00423] **Стадия 4:**

[00424] В раствор смеси *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *рац*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,2589 ммоль), (*S*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин (78 мг, 0,4016 ммоль) и триэтиламина (110 мкл, 0,7892 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли ТЗР (310 мкл, 50% (масс./масс.), 0,5208 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 30 минут, а затем при температуре окружающей среды в течение ночи. Разделяли реакционную смесь в EtOAc и воде и пропускали через фильтровальную бумагу Whatmann для разделения фаз. Концентрировали органическую фазу в вакууме и помещали в диоксид кремния. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 75% EtOAc в гептане) приводила к получению смеси *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (50 мг, 34%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,56 (t, J=2,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (dt, J=8,7, 2,9 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,11-6,76 (m, 2H), 5,18 (t, J=6,7 Гц, 1H), 5,01 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,43 (ddd,

$J=8,4, 6,7, 0,8$  Гц, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,84 (d,  $J=0,6$  Гц, 4H), 2,78 (p,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,50-1,45 (m, 6H), 0,84-0,75 (m, 3H) ppm; NH амида не наблюдали. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 562,19025, эксперимент 563,2 (M+1)<sup>+</sup>; 561,3 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,02 минуты.

[00425] **Стадия 5:**

[00426] Разделяли смесь *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (50 мг, 0,089 ммоль) путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralpak AS-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, производства Daicel Corporation (подвижная фаза: 15% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 85% CO<sub>2</sub>. Расход: 10 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments с получением:

[00427] **Элюируемый первым изомер ( $R_t=2,14$  мин):** *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (15 мг, 60%). ИЭР-МС  $m/z$  расчет 562,19025, эксперимент 563,2 (M+1)<sup>+</sup>; 561,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,5 минуты.

[00428] **Элюируемый вторым изомер ( $R_t=3,60$  мин):** *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (12 мг, 48%). ИЭР-МС  $m/z$  расчет 562,19025, эксперимент 563,2 (M+1)<sup>+</sup>; 561,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,49 минуты.

[00429] **Стадия 6:**

[00430] В раствор *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (15 мг, 0,02667 ммоль) (элюируемый первым изомер после разделения путем СФХ) в ТГФ (800 мкл) и воде (200 мкл) добавляли ТФУК (10 мкл, 0,1298 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 60°C. Концентрировали смесь в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС с использованием колонки X-bridge C18 OBD (150 × 19 мм, размер частиц 5 мм) производства Waters приводила к получению *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**48**, 6 мг, 41%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,71 (dd,  $J=2,6, 0,8$  Гц, 1H), 8,08 (dd,  $J=8,5, 2,5$  Гц, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,55 (dt,  $J=8,6, 0,7$  Гц, 1H), 7,21-6,89 (m, 2H), 5,09 (d,  $J=10,4$  Гц, 1H), 4,74 (dd,  $J=6,6, 4,2$  Гц, 1H), 4,36 (dd,  $J=10,4, 8,1$  Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86-3,62 (m, 2H), 2,83 (p,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,70 (d,  $J=1,2$  Гц, 3H), 0,90-0,82 (m, 3H) ppm; OH спиртов и NH амида не наблюдали. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 522,15894, эксперимент 522,9 (M+1)<sup>+</sup>; 521,0 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,04

минуты.

[00431] Обработывали *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (12 мг, 0,02133 ммоль) (элюируемый вторым изомер после разделения путем СФХ) таким же образом с получением *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(6-((*S*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**49**, 4 мг, 34%). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,69 (dd, J=2,6, 0,8 Гц, 1H), 8,06 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,63-7,57 (m, 1H), 7,53 (dt, J=8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,20-6,87 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,72 (dd, J=6,6, 4,2 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=10,4, 8,1 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84-3,61 (m, 2H), 2,82 (p, J=7,7 Гц, 1H), 1,69 (d, J=1,2 Гц, 3H), 0,88-0,80 (m, 3H) ppm; ОН спиртов и NH амида не наблюдали. ИЭР-МС *m/z* расчет 522,15894, эксперимент 522,9 (M+1)<sup>+</sup>; 521,0 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,01 минуты.

[00432] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 6, за исключением того, что (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин использовали вместо (*S*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин на стадии 4 амидного сочетания. На стадии 5 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,1 мм, производства Daicel (подвижная фаза: от 5 до 55% MeOH, от 95 до 45% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments. Условия, используемые на стадии 6, были схожими с условиями, описанным в примере 1, стадия 16.

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
50	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> *)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>f</sub> =1,16 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 522,15894, эксперимент 523,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 521,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,97 минуты	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,37 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,10-6,80 (m, 2H), 5,02 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,15 (dd, J=10,6, 8,4 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=11,3, 3,7 Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (dd, J=11,4, 5,3 Гц, 1H), 2,78 (p, J=7,7 Гц, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,81 (dd, J=7,6, 2,4 Гц, 3H) ppm; ОН спиртов не наблюдали.
51	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 522,15894,	<sup>1</sup> Н ЯМР (500 МГц, хлороформ- <i>d</i> ) δ 8,69 (s,

	метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> *)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=1,78$ мин)	эксперимент 523,2 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 521,1 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,97 минуты	1H), 8,23 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J=8,9, 5,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,05-6,79 (m, 2H), 5,02 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,85 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,15 (dt, $J=10,8, 7,9$ Гц, 1H), 3,92 (dd, $J=11,5, 3,8$ Гц, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (dd, $J=11,4, 5,4$ Гц, 1H), 2,78 (p, $J=7,7$ Гц, 1H), 1,70 (d, $J=3,6$ Гц, 3H), 0,81 (dt, $J=7,8, 2,1$ Гц, 3H) ppm; OH спиртов и NH амида не наблюдали.
--	--	--	---

[00433] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 6, за исключением того, что продукт стадии 1 получали за 3 стадии в условиях, описанных в примере 11, стадии 1, 2 и 3, и партнер по реакции сочетания представлял собой 1-бром-3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксибензол. На стадии 4 амидного сочетания метил-5-аминопиколинат использовали в качестве аминоксодержащего партнера по сочетанию. Сложный эфир, полученный на стадии 4, восстанавливали в течение ночи при 50°C с использованием избытка  $\text{NaBH}_4$  в MeOH в качестве растворителя, т.е. условий, хорошо известных из уровня техники. Стадия 6 удаления защитных групп не требовалась:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
52	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralpak AS-H, 10×250 мм (подвижная фаза: 20% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 80% CO <sub>2</sub> . Расход: 10 мл/мин), $R_t=1,99$ мин)	ИЭР-МС $m/z$ расчет 492,14838, эксперимент 493,4 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 491,3 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 2,76 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 9,03 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,37 (dd, $J=8,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=8,8, 6,1$ Гц, 1H), 7,19-6,88 (m, 2H), 5,12 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,36 (dd, $J=10,5, 8,2$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (p, $J=7,7$ Гц, 1H), 1,69 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 0,84 (dt, $J=7,6, 2,4$ Гц, 3H) ppm; OH спирта и NH амида не наблюдали.
53	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-	ИЭР-МС $m/z$ расчет 492,14838,	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,67 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,07 (dd,

	(гидроксиметил)пиримидин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak AS-H, 10×250 мм (подвижная фаза: 20% MeOH (содержащий 20 мМ аммиака), 80% CO <sub>2</sub> . Расход: 10 мл/мин), R <sub>t</sub> =3,05 мин)	эксперимент 493,4 (M+1) <sup>+</sup> ; время удерживания: 2,77 минуты	J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=8,8, 6,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,15-6,90 (m, 2H), 5,08 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,34 (dd, J=10,5, 8,2 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,82 (p, J=7,7 Гц, 1H), 1,68 (d, J=1,2 Гц, 3H), 0,83 (dt, J=7,5, 2,3 Гц, 3H) ppm; OH спирта и NH амида не наблюдали.
--	---	---	---

[00434] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 6, за исключением того, что продукт стадии 1 получали за 3 стадии в условиях, описанных в примере 11, стадии 1, 2 и 3, и партнер по реакции сочетания представлял собой 1-бром-3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксибензол. На стадии 4 амидного сочетания в качестве аминоксодержащего партнера по реакции сочетания использовали (5-аминопиримидин-2-ил)метил-бензоат. Стадию 5 разделения путем хиральной СФХ проводили с использованием колонки Chiralpak IG, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 17% MeOH (содержащий 20 мМ аммиака), 83% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Prep-100 производства Waters. Стадию 6 удаления защитных групп проводили при 30°C в течение 16 часов с использованием избытка 2М раствора LiOH в MeOH в качестве растворителя, т.е. условий, хорошо известных из уровня техники:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
54	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralpak IG, R <sub>t</sub> =1,31 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 493,14362, эксперимент 494,6 (M+1) <sup>+</sup> ; 492,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,06 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,04 (s, 2H), 7,60 (dd, J=8,9, 6,1 Гц, 1H), 7,27-6,80 (m, 2H), 5,11 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,35 (dd, J=10,4, 8,2 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (p, J=7,7 Гц, 1H), 1,69 (d, J=1,2 Гц, 3H), 0,83 (dq, J=7,5, 2,3 Гц, 3H) ppm; OH спирта и NH амида не наблюдали.
55	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 493,14362, эксперимент	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,04 (s, 2H), 7,60 (dd, J=8,8, 6,0 Гц, 1H), 7,21-6,86

	4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak IG, R <sub>t</sub> =1,47 мин)	494,6 (M+1) <sup>+</sup> ; 492,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,06 минуты	(m, 2H), 5,11 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,35 (dd, J=10,4, 8,2 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,83 (p, J=7,7 Гц, 1H), 1,69 (d, J=1,4 Гц, 3H), 0,83 (dt, J=7,5, 2,4 Гц, 3H) ppm; ОН спирта и NH амида не наблюдали.
--	--	--	---

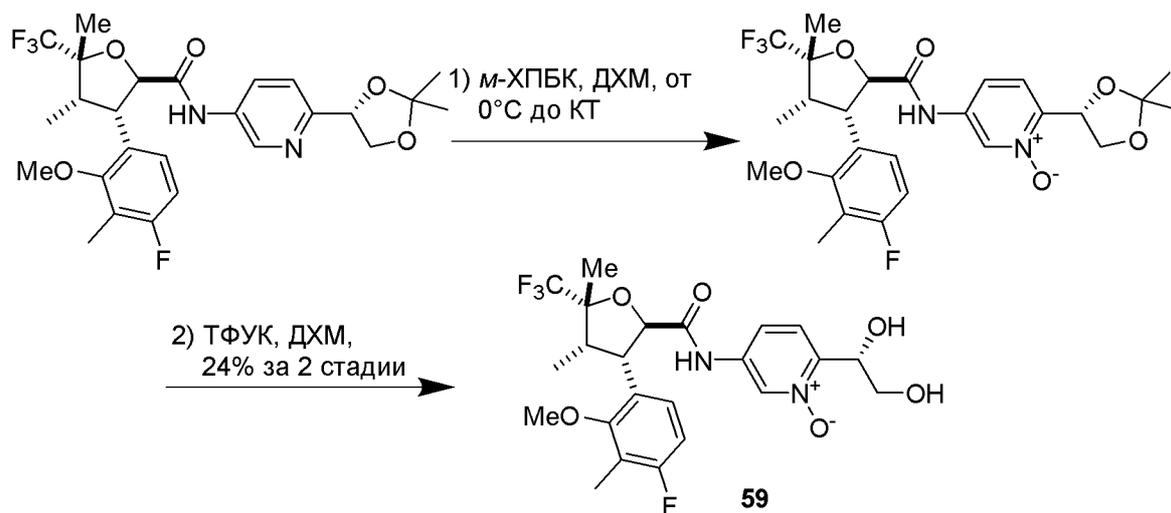
[00435] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 6, за исключением того, что продукт стадии 1 получали за 3 стадии в условиях, описанных в примере 11, стадии 1, 2 и 3, и партнер по реакции сочетания представлял собой 1-бром-3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксибензол. На стадии 4 амидного сочетания в качестве аминоксодержащего партнера по реакции сочетания использовали 1-(5-аминопиридин-2-ил)этан-1-он. Стадию 5 разделения путем хиральной СФХ проводили с использованием колонки Chiralpak IG, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 25% IPA (содержащий 20 мМ аммиака), 75% CO<sub>2</sub>. Расход: 10 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments. Стадию 6 удаления защитных групп заменяли на стадию восстановления кетонов, которую проводили при температуре окружающей среды в течение 30 минут с использованием 3 экв. NaBH<sub>4</sub> в MeOH в качестве растворителя, т.е. условий, хорошо известных из уровня техники. Элюируемые первыми изомеры после разделения путем СФХ (стадия 5) представляли собой смесь эпимеров в гидроксильном положении, которую дополнительно не разделяли и описывали в настоящем документе как соединение **56**. Элюируемые вторыми изомеры после разделения путем СФХ (стадия 5) представляли собой смесь эпимеров в гидроксильном положении, соединения **57** и **58**, которые дополнительно разделяли путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralpak IG, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 25% IPA (содержащий 20 мМ аммиака), 75% CO<sub>2</sub>. Расход: 10 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
<b>56</b>	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (смесь эпимеров в гидроксильном положении) (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralpak IG,	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 506,16403, эксперимент 507,6 (M+1) <sup>+</sup> ; 505,5 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,23 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,66 (dt, J=2,6, 0,8 Гц, 1H), 8,06 (ddd, J=8,5, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,14-6,91 (m, 2H), 5,07 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,82 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=10,4, 8,2 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,82

	$R_t=2,51$ мин; эпимеры не разделяли)		(p, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,68 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,86-0,80 (m, 3H) ppm; OH спирта и NH амида не наблюдали.
<b>57</b>	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak IG, $R_t=3,51$ мин; элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralpak IG на конечной стадии, $R_t=3,44$ мин)	ИЭР-МС $m/z$ расчет 506,16403, эксперимент 507,4 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 505,3 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,21 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,66 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=8,9, 6,1$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,16-6,91 (m, 2H), 5,07 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,34 (dd, $J=10,4, 8,2$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,82 (p, $J=7,7$ Гц, 1H), 1,68 (d, $J=1,3$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,83 (dq, $J=7,4, 2,4$ Гц, 3H) ppm; OH спирта и NH амида не наблюдали.
<b>58</b>	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak IG, $R_t=3,51$ мин; элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralpak IG на конечной стадии, $R_t=4,33$ мин)	ИЭР-МС $m/z$ расчет 506,16403, эксперимент 507,4 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 505,3 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,21 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,66 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=8,8, 6,0$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,14-6,91 (m, 2H), 5,07 (d, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,34 (dd, $J=10,4, 8,2$ Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,82 (p, $J=7,7$ Гц, 1H), 1,68 (d, $J=1,2$ Гц, 3H), 1,43 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,83 (dq, $J=7,4, 2,3$ Гц, 3H) ppm; OH спирта и NH амида не наблюдали.

Пример 7

1-оксид *отн*-2-((*S*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)-5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридина (59)



[00436] **Стадия 1:**

[00437] Охлаждали раствор *отн*- $(2R,3S,4S,5R)$ -*N*-(6-((*S*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (11,5 мг, 0,02184 ммоль), который получали, как описано для прекурсора соединения **45** в примере 5, в ДХМ (2 мл) на ледяной бане. Добавляли одной порцией *m*-ХПБК (19,9 мг, 0,08072 ммоль) и оставляли медленно нагреваться, не удаляя из ледяной бани. Перемешивали реакционную смесь в течение 24 часов. Гасили реакцию насыщенным бикарбонатом (2 мл). Промывали водный слой ДХМ (3×2 мл). Пропускали органические фазы через картридж для разделения фаз. Концентрировали жидкий фильтрат в вакууме с получением 1-оксида *отн*-2-((*S*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-5-(( $2R,3S,4S,5R$ )-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-пиридина (15,4 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии. ИЭР-МС *m/z* расчет 542,204, эксперимент 543,7 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 541,6 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 0,97 минуты.

[00438] **Стадия 2:**

[00439] В перемешиваемый раствор 1-оксида *отн*-2-((*S*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-5-(( $2R,3S,4S,5R$ )-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиридина (15,4 мг, 0,02441 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли ТФУК (25 мкл, 0,3245 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Очистка путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной элюент) приводила к получению 1-оксида *отн*-2-((*S*\*)-1,2-дигидроксиэтил)-5-(( $2R,3S,4S,5R$ )-3-(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-пиридина (3,2 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 8,96 (d, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,69 (d, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,22 (dd, *J*=8,7, 6,4 Гц, 1H), 6,91 (t, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,28 (dd, *J*=5,4, 3,5 Гц, 1H), 5,06 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,38 (dd, *J*=10,6, 8,0 Гц, 1H), 3,93 (dd, *J*=11,3, 3,4 Гц, 1H), 3,83-3,72 (m, 4H), 2,81 (p, *J*=7,6 Гц, 1H), 2,25 (d, *J*=2,0 Гц, 3H), 1,70 (s,

3H), 0,84 (dd, J=6,9, 2,6 Гц, 3H) ppm; OH спиртов и NH амида не наблюдали.  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  -75,62, -117,82 ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 502,1727, эксперимент 503,6 (M+1) $^+$ ; 501,6 (M-1) $^-$ ; время удерживания: 2,9 минуты.

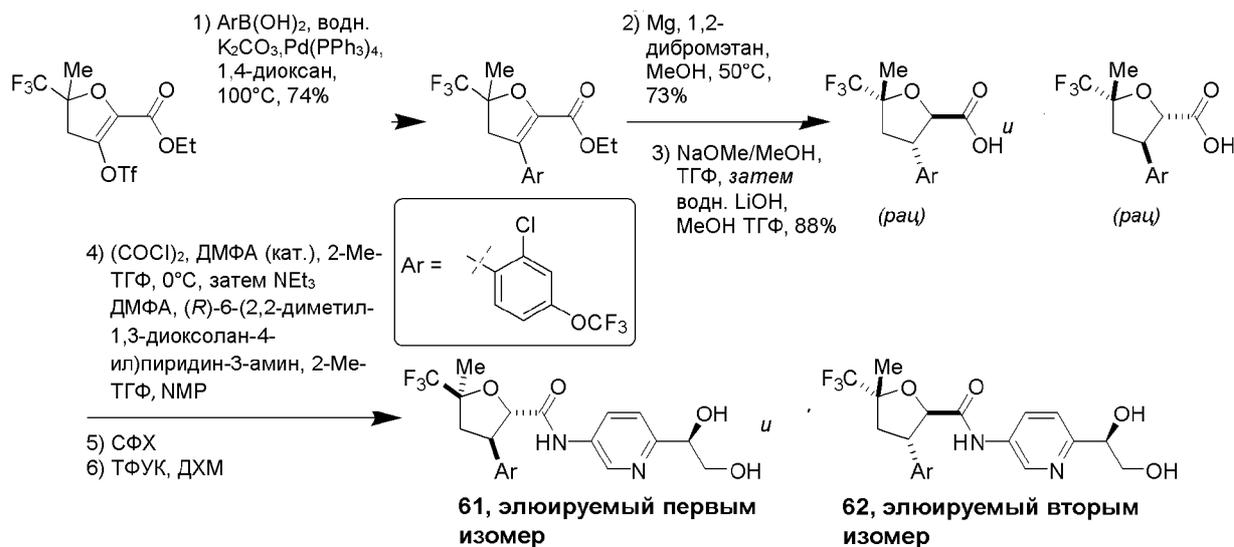
[00440] Получали следующее соединение способом, описанным в примере 7, с использованием **1** в качестве исходного вещества:

№ сое д.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
60	1-оксид 5-((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)-2-(( <i>R</i> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридина	ИЭР-МС $m/z$ расчет 506,1476, эксперимент 507,3 (M+1) $^+$ ; 505,3 (M-1) $^-$ ; время удерживания: 2,84 минуты	$^1\text{H}$ ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,46 (s, 1H), 8,66 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=11,2, 6,6 Гц, 2H), 5,64 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,08 (d, J=10,1 Гц, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,77 (t, J=6,0 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=10,1, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,1 Гц, 3H), 3,66 (ddd, J=10,9, 6,0, 3,4 Гц, 1H), 3,46 (dt, J=10,9, 6,0 Гц, 1H), 2,76 (q, J=7,6 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H), 0,73 (d, J=7,1 Гц, 3H) ppm.

#### Пример 8

*отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R* $^*$ )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**61**) и

*отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R* $^*$ )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**62**)



## [00441] Стадия 1:

[00442] В смесь (2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты (5 г, 20,80 ммоль), этил-5-метил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (8 г, 21,49 ммоль) и водного карбоната натрия (28,2 мл, 2 М, 56,40 ммоль) в диоксане (85 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (1,3 г, 1,125 ммоль). Грели реакционную смесь при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. Разделяли смесь в  $\text{EtOAc}$  и воде. Промывали органический слой солевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (120 г  $\text{SiO}_2$ , от 0 до 40%  $\text{EtOAc}$  в гептане) приводила к получению этил-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (6,46 г, 74%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,34 (dd,  $J=2,3$ , 1,0 Гц, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,16 (dtd,  $J=8,5$ , 2,0, 0,9 Гц, 1H), 4,14 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,43 (d,  $J=17,5$  Гц, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 1,71 (d,  $J=1,0$  Гц, 3H), 1,08 (t,  $J=7,1$  Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 418,04065, эксперимент 418,8 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,13 минуты.

## [00443] Стадия 2:

[00444] В стойкую к давлению пробирку помещали порошок магния (2,35 г, 96,69 ммоль) и продували азотом. В реакционный сосуд добавляли  $\text{MeOH}$  (20 мл), затем раствор этил-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (2 г, 4,777 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (20 мл). Дегазировали реакционную смесь азотом, после чего добавляли несколько капель 1,2-дибромэтана (80 мг, 0,4258 ммоль). Интенсивно перемешивали реакционную смесь и грели при  $50^\circ\text{C}$  в течение 5 часов. Охлаждали смесь до температуры окружающей среды и гасили реакцию, медленно выливая ее в охлажденный 1М раствор  $\text{HCl}$ . Перемешивали смесь в течение 30 минут до получения прозрачного раствора. Разделяли смесь в МТБЭ. Промывали отделенный водный слой МТБЭ (x 3). Пропускали объединенные органические фазы через картридж для разделения фаз. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением смеси диастереоизомеров, в которой 2 основными изомерами являлись метил-*рац*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-

(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат и метил-*рац*-(2*R*,3*R*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат (2,85 г, 73%), которую использовали в таком виде на следующей стадии. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 406,04065, времена удерживания: 1,09 и 1,11 минуты для 2 основных диастереоизомеров.

**[00445] Стадия 3:**

[00446] В перемешиваемый раствор, содержащий смесь метил-*рац*-(2*S*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата и метил-*рац*-(2*R*,3*R*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (3,8 г, 9,343 ммоль) в ТГФ (40 мл), добавляли метоксид натрия (310 мкл, 25% (масс./об.) в MeOH, 1,435 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Через 5 часов добавляли метанол (0,2 мл) и LiOH (7,3 мл, 2 М водный раствор, 14,60 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Выливали реакционную смесь в 1М раствор HCl. Экстрагировали смесь МТБЭ (2×30 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением смеси, содержащей 2 основных диастереомера, *рац*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту и *рац*-(2*S*,3*R*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (3,244 г, 88%). ИЭР-МС  $m/z$  расчет 392,025, эксперимент 391,0 (M-1)<sup>+</sup>; времена удерживания: 0,63 и 0,66 минуты для 2 основных диастереоизомеров.

**[00447] Стадия 4:**

[00448] В ледяной перемешиваемый раствор смеси диастереомеров, содержащей *рац*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту и *рац*-(2*S*,3*R*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (167 мг, 0,4253 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (2 мл), добавляли диметилформамид (0,3 мкл, 0,003874 ммоль) и хлорангидрид щавелевой кислоты (78 мкл, 0,8941 ммоль). Перемешивали реакционную смесь и нагревали до температуры окружающей среды в течение 1,5 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Помещали остаток в 2-метилтетрагидрофуран (2 мл) и добавляли в ледяной раствор (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин (90 мг, 0,4634 ммоль) и ТЭА (178 мкл, 1,277 ммоль) в смеси 2-метилтетрагидрофурана (2 мл) и NMP (0,1 мл). Перемешивали полученную смесь и нагревали до температуры окружающей среды в течение 18 часов. Гасили реакцию водой (5 мл) и разделяли слои. Экстрагировали водную фазу EtOAc (2×10 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (5 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем колоночной хроматографии (12 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 50% EtOAc в гептане) приводила к получению смеси изомеров:

[00449] **Элюируемые первыми изомеры:** смесь *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида и *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (95 мг, 28%) в виде белого твердого вещества и в качестве смеси ~3:1 с дехлорированным побочным продуктом. ИЭР-МС *m/z* расчет 568,12, эксперимент 570,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,09 минуты.

[00450] **Элюируемые вторыми изомеры:** смесь *отн*-(2*S*,3*R*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида и *отн*-(2*R*,3*S*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (59 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,58 (dd, *J*=22,6, 2,5 Гц, 1H), 8,32 (d, *J*=2,9 Гц, 1H), 8,12 (ddd, *J*=25,0, 8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,54 (d, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,49 (d, *J*=8,6 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J*=2,5, 1,0 Гц, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 5,22 (t, *J*=6,7 Гц, 1H), 4,97 (dd, *J*=9,5, 1,3 Гц, 1H), 4,46 (dd, *J*=8,4, 6,7 Гц, 1H), 4,22 (dt, *J*=11,4, 8,9 Гц, 1H), 3,96 (dd, *J*=8,3, 6,7 Гц, 1H), 2,95 (dd, *J*=13,9, 8,4 Гц, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,51 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 568,12, эксперимент 570,1 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,09 минуты. Разделение путем СФХ и удаление защитных групп в указанных элюируемых вторыми изомерах будут проиллюстрированы в таблице после примера 8.

[00451] **Стадия 5:**

[00452] Разделяли смесь *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида и *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (95 мг, 0,120 ммоль) (элюируемые первыми изомеры на стадии 4) путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,1 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 30% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 70% CO<sub>2</sub>). Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

[00453] **Элюируемый первый изомер (R<sub>t</sub>=2,66 мин):** *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (28 мг, 36%) в виде бесцветного маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,55 (d, *J*=2,5 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (dd, *J*=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,54-7,49 (m, 2H), 7,32 (dd, *J*=2,5, 1,0 Гц, 1H), 7,22 (ddd, *J*=8,7, 2,5, 1,1 Гц, 1H), 5,19 (t, *J*=6,7 Гц, 1H), 4,83 (d, *J*=10,6 Гц, 1H), 4,45 (dd, *J*=8,3, 6,7 Гц, 1H), 4,12 (td, *J*=11,2, 8,2 Гц, 1H), 3,94 (dd, *J*=8,3, 6,7 Гц, 1H), 2,55 (dd, *J*=13,2, 8,2 Гц, 1H), 2,46 (dd, *J*=13,2, 11,7 Гц, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,51 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 568,12, эксперимент 569,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 567,1 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 1,12 минуты.

[00454] **Элюируемый вторым изомер (R<sub>t</sub>=3,76 мин):** *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-

(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (27 мг, 38%) в виде бесцветного маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,46 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,04 (dd,  $J=8,6, 2,6$  Гц, 1H), 7,42 (dd,  $J=8,7, 1,8$  Гц, 2H), 7,22 (dd,  $J=2,5, 1,0$  Гц, 1H), 7,13 (ddd,  $J=8,6, 2,5, 1,1$  Гц, 1H), 5,10 (t,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,74 (d,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,35 (dd,  $J=8,3, 6,7$  Гц, 1H), 4,03 (td,  $J=11,2, 8,2$  Гц, 1H), 3,84 (dd,  $J=8,3, 6,8$  Гц, 1H), 2,46 (dd,  $J=13,3, 8,2$  Гц, 1H), 2,36 (dd,  $J=13,2, 11,7$  Гц, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,41 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 568,12, эксперимент 569,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 567,1 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 1,12 минуты.

[00455] Стадия 6:

[00456] В раствор *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид (32 мг, 0,04950 ммоль) (элюируемый первым изомер после разделения путем СФХ) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУК (200 мкл, 2,596 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Sunfire C18, 10 мкм, 100 Å, от 0% до 100% MeCN в воде, содержащей 0,1% аммиака) приводила к получению *отн*-(2*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**61**, 7,9 мг, 26%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,09 (s, 1H), 8,62 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,94 (dd,  $J=8,5, 2,6$  Гц, 1H), 7,72 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,43 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,32 (d,  $J=4,9$  Гц, 1H), 4,73 (d,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,64 (t,  $J=5,9$  Гц, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,64 (ddd,  $J=10,5, 6,0, 4,2$  Гц, 1H), 3,45 (dt,  $J=11,0, 6,2$  Гц, 1H), 2,59 (dd,  $J=13,0, 8,1$  Гц, 1H), 2,44 (t,  $J=12,3$  Гц, 1H), 1,59 (s, 3H) ppm;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -56,96, -79,96 ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 528,0887, эксперимент 529,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 527,1 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 3,15 минуты.

[00457] Обработывали *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид (27 мг, 0,04604 ммоль) (элюируемый вторым изомер после разделения путем СФХ) таким же образом с получением *отн*-(2*R*,3*S*,5*R*)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**62**, 8,1 мг, 33%).  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,10 (s, 1H), 8,61 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,95 (dd,  $J=8,5, 2,5$  Гц, 1H), 7,72 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 1H), 7,43 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,33 (d,  $J=4,5$  Гц, 1H), 4,73 (d,  $J=9,9$  Гц, 1H), 4,64 (t,  $J=5,9$  Гц, 1H), 4,54 (dt,  $J=7,4, 4,0$  Гц, 1H), 4,24 (td,  $J=10,7, 10,2, 8,2$  Гц, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,45 (dt,  $J=11,4, 5,9$  Гц, 1H), 2,59 (dd,  $J=13,0, 8,1$  Гц, 1H), 2,48-2,39 (m, 1H), 1,59 (s, 3H) ppm;  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -56,96, -79,96 ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 528,0887, эксперимент 529,2 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 527,1 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 3,15 минуты.

[00458] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 8, с

использованием элюируемых вторыми изомеров, полученных после колоночной хроматографии на стадии 4 амидного сочетания. На стадии 5 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralcel OD-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 15% MeOH (содержащий 20 mM аммиак), 85% CO<sub>2</sub>. Расход: 10 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
63	отн-(2R,3S,5S)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-N-(6-((R*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralcel OD-H, R <sub>t</sub> =3,33 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 528,0887, эксперимент 529,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 527,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,1 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,05 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,31 (d, J=4,8 Гц, 1H), 4,92 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,8 Гц, 1H), 4,54 (q, J=4,8 Гц, 1H), 4,30-4,15 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,45 (dt, J=11,1, 6,2 Гц, 1H), 2,81 (dd, J=13,7, 8,2 Гц, 1H), 2,25 (dd, J=13,8, 11,7 Гц, 1H), 1,59 (s, 3H) ppm.

64	<p><i>отн</i>-(2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>R</i>)-3-(2-хлор-4-(трифторметокси)фенил)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i>*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-5-метил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralcel OD-H, R<sub>t</sub>=4,17 мин)</p>	<p>ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 528,0887, эксперимент 529,2 (M+1)<sup>+</sup>; 527,1 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,1 минуты</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,04 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=2,6, 0,9 Гц, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,31 (d, J=4,9 Гц, 1H), 4,92 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,54 (dt, J=6,8, 4,6 Гц, 1H), 4,24 (q, J=10,1, 9,7 Гц, 1H), 3,63 (ddd, J=10,5, 6,1, 4,2 Гц, 1H), 3,45 (ddd, J=11,0, 6,9, 5,8 Гц, 1H), 2,81 (dd, J=13,8, 8,2 Гц, 1H), 2,32-2,19 (m, 1H), 1,59 (s, 3H) ppm.</p>
----	--	---	--

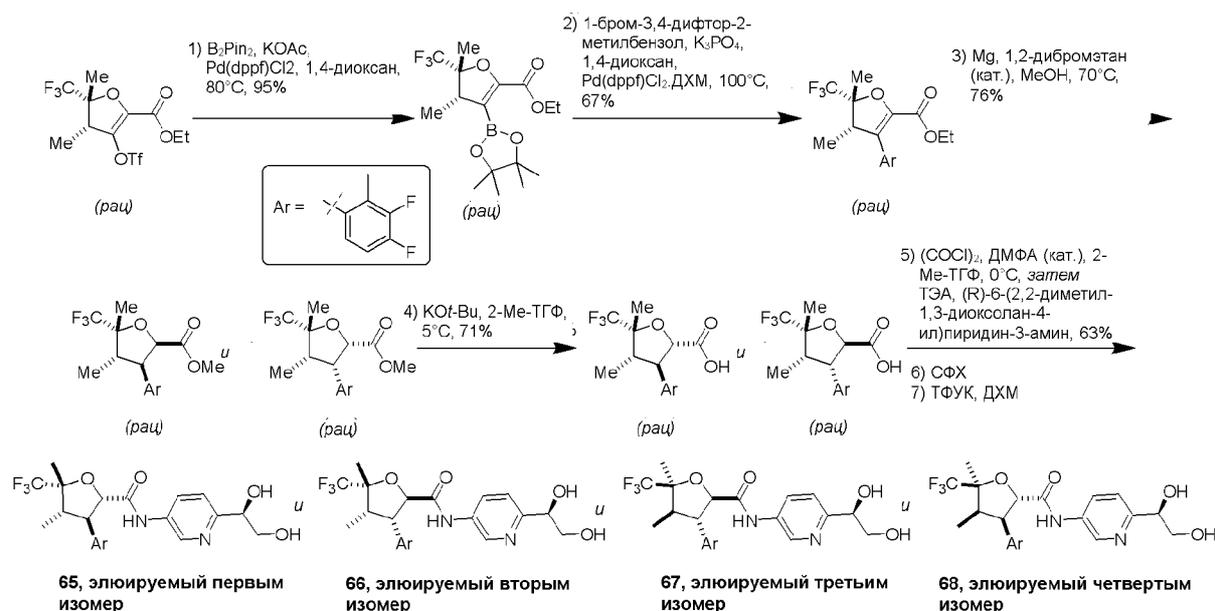
#### Пример 9

*отн*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**65**),

*отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**66**),

*отн*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**67**) и

*отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**68**)



## [00459] Стадия 1:

[00460] В 3-горлую 1-литровую колбу с размещенными в боковых горлышках термометром и воздушным холодильником добавляли этил-*рац*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (42 г, 108,7 ммоль) и 1,4-диоксан (500 мл). Дегазировали перемешиваемую смесь и барботировали азотом. Добавляли KOAc (32 г, 326,1 ммоль), затем бис(пинаколато)-дибор (32 г, 126,0 ммоль). Вакуумировали реакционную смесь и повторно заполняли азотом (x3). Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 г, 5,467 ммоль) и нагревали смесь до 80°C в течение 20 часов. Охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды и разделяли в этилацетате (300 мл) и воде (100 мл). Фильтровали смесь через слой целита, промывая этилацетатом (5×100 мл) до завершения прохождения продукта через фильтр. Разделяли фазы фильтрата. Экстрагировали водный слой этилацетатом (100 мл x 2). Пропускали объединенные органические слои через фильтровальную бумагу Whatmann для разделения фаз. Концентрировали фильтраты в вакууме с получением 47 г коричневого маслянистого вещества. Очистка путем флэш-хроматографии (Florisil, 100% гептана) приводила к получению этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-4,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (47 г, 95%) в виде густого вязкого желтого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,33-4,23 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 1H), 1,55 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,28 (d, J=2,3 Гц, 3H), 1,24 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 364,1669, эксперимент 365,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,1 минут.

## [00461] Стадия 2:

[00462] В раствор *рац*-(4*S*,5*R*)-4,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (3 г, 7,414 ммоль), 1-бром-3,4-дифтор-2-метилбензола (1,4 г, 6,763 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (350 мг, 0,4286 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли водный раствор K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (8 мл, 2 М,

16,00 ммоль). Дегазировали смесь и помещали в атмосферу азота. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Разделяли смесь в воде и этилацетате. 3 раза экстрагировали водный слой этилацетатом. Объединяли органические фазы и пропускали через фильтровальную бумагу Whatmann для разделения фаз. Концентрировали фильтраты в вакууме с получением коричневого маслянистого вещества. Очистка путем флэш-хроматографии (24 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 100% EtOAc в гептане) приводила к получению этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (2,213 г, 67%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,10 (dt, J=10,3, 8,4 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,54 (d, J=8,2 Гц, 1H), 2,19 (d, J=2,7 Гц, 3H), 1,70 (d, J=1,2 Гц, 3H), 1,09 (dq, J=7,5, 2,4 Гц, 3H), 1,05 (t, J=7,1 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 364,10977, эксперимент 365,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,08 минуты.

**[00463] Стадия 3:**

[00464] В стойкую к давлению пробирку помещали порошок магния (200 мг, 8,229 ммоль) и продували азотом. В реакционный сосуд добавляли раствор этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (2,02 г, 5,545 ммоль) в MeOH (30 мл). Дегазировали смесь и помещали в атмосферу азота. Добавляли несколько капель 1,2-дибромэтана (5 мкл, 0,058 ммоль). Интенсивно перемешивали реакционную смесь и грели при 70°C в течение 6 часов. Последовательно добавляли еще 3 порции порошка магния (200 мг, 8,229 ммоль), затем каплю 1,2-дибромэтана (5 мкл, 0,058 ммоль). Перемешивали смесь в течение ночи (88 часов) при 70°C. Охлаждали реакционную смесь до 0°C, после чего открывали стойкий к давлению сосуд. По каплям добавляли охлажденную смесь в ледяной 1M раствор HCl. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут до полного растворения твердого Mg. Концентрировали смесь в вакууме для удаления MeOH. Экстрагировали полученный водный раствор этилацетатом (x 3). Пропускали объединенные органические экстракты через фильтровальную бумагу Whatmann для разделения фаз. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением смеси метил-*рац*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксилата и метил-*рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,487 г, 76%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 352,10977, эксперимент 353,3 (M+1)<sup>+</sup>; времена удерживания: 0,94, 1,00, 1,01 и 1,04 минуты.

**[00465] Стадия 4:**

[00466] В охлажденный раствор смеси метил-*рац*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата и метил-*рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,487 г, 4,221 ммоль) в 2-Me-TГФ (20 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (1,4 г, 12,48 ммоль), что приводило к повышению температуры на ~5°C. Реакционная смесь становилась желтой при добавлении *трет*-бутоксид калия.

Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом и 1н. NaOH. Отделяли водный слой. Дополнительно промывали органический слой 1М NaOH (x 2). Пропускали объединенные органические слои через фильтровальную бумагу Whatmann для разделения фаз. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением смеси 2 основных диастереоизомеров, *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1,01 г, 71%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 338,09415, эксперимент 337,0 (M-1)<sup>-</sup>; времена удерживания: 1,20 и 1,27 минуты для 2 основных диастереоизомеров.

[00467] Стадия 5:

[00468] В ледяной перемешиваемый раствор смеси *rac*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *rac*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,591 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (5 мл) осторожно добавляли ДМФА (2 мкл, 0,026 ммоль) и хлорангидрид щавелевой кислоты (154,2 мг, 106,0 мкл, 1,215 ммоль). Нагревали смесь до температуры окружающей среды в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Помещали остаток в 2-Ме-ТГФ (5 мл) и добавляли в ледяной раствор (*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин (155 мг, 0,710 ммоль) и триэтиламина (384 мкл, 2,755 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл). Перемешивали полученную смесь и нагревали до температуры окружающей среды в течение 18 часов. Гасили реакцию, добавляя воду (5 мл), и разделяли слои. Экстрагировали водный слой EtOAc (2×10 мл). Пропускали объединенные органические экстракты через фильтровальную бумагу Whatmann для разделения фаз. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением маслянистого вещества. Очистка путем флэш-хроматографии (4 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 50% смеси EtOAc:EtOH (3:1), содержащей 2% NH<sub>4</sub>OH, в гептане) приводила к получению смеси диастереоизомеров, включающей *omn*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид, *omn*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид, *omn*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид и *omn*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (191,4 мг, 63%). ИЭР-МС *m/z* расчет 514,1891, эксперимент 515,3 (M+1)<sup>+</sup>; 513,4 (M-1)<sup>-</sup>; времена удерживания: 3,60 и 3,67 минуты.

[00469] Стадия 6:

[00470] Разделяли смесь диастереоизомеров, полученную на стадии 5, путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21 мм, подвижная фаза: от 5 до 45% MeOH (содержащего 20 mM аммиака), от 95 до 55% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

[00471] **Элюируемый первым изомер (R<sub>t</sub>=3,43 мин):** *отн*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (16 мг, 26%). ИЭР-МС *m/z* расчет 514,1891, эксперимент 515,0 (M+1)<sup>+</sup>; 513,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,66 минуты.

[00472] **Элюируемый вторым изомер (R<sub>t</sub>=3,98 мин):** *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (23 мг, 41%). ИЭР-МС *m/z* расчет 514,1891, эксперимент 515,1 (M+1)<sup>+</sup>; 513,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,59 минуты.

[00473] **Элюируемый третьим изомер (R<sub>t</sub>=5,29 мин):** *отн*-(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (14 мг, 27%). ИЭР-МС *m/z* расчет 514,1891, эксперимент 515,1 (M+1)<sup>+</sup>; 513,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,66 минуты.

[00474] **Элюируемый четвертым изомер (R<sub>t</sub>=6,44 мин):** *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (35 мг, 50%). ИЭР-МС *m/z* расчет 514,1891, эксперимент 515,2 (M+1)<sup>+</sup>; 513,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,59 минуты.

#### [00475] Стадия 7:

[00476] В перемешиваемый раствор *отн*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (16 мг, 0,025 ммоль) (элюируемый первым изомер после разделения путем СФХ) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУК (100 мкл, 1,298 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь в вакууме. Дважды перегоняли остаток в виде азеотропа с ДХМ, гасили реакцию 1М раствором NaOH и разделяли в ДХМ. Экстрагировали водный слой ДХМ (x 3). Пропускали объединенные органические фазы через картридж для разделения фаз и концентрировали в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС с использованием колонки X-bridge C18 OBD (150 × 19 мм, размер частиц 5 мм) производства Waters приводила к получению *отн*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-*N*-(6-((*R*<sup>\*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**65**, 6,4 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,04 (s, 1H), 8,61 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,96 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,32 (q, J=9,1 Гц, 1H), 5,32 (d, J=4,7 Гц,

1H), 4,68-4,59 (m, 2H), 4,56-4,49 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,62 (dt, J=10,3, 4,9 Гц, 1H), 3,44 (dt, J=11,9, 6,3 Гц, 1H), 2,78-2,58 (m, 1H), 2,25 (d, J=1,8 Гц, 3H), 1,60 (s, 3H), 0,95 (d, J=7,0 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 474,1578, эксперимент 475,2 (M+1)<sup>+</sup>; 473,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 2,93 минуты.

[00477] Обработывали *отн*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-N-(6-((R\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид (23 мг, 0,038 ммоль) (элюируемый вторым изомер после разделения путем СФХ) таким же образом с получением *отн*-(2R,3S,4S,5R)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-N-(6-((R\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**66**, 10,6 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,39 (s, 1H), 8,65 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,26 (q, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 5,33 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5,16 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,17 (dd, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 2,85 (p, J=7,5 Гц, 1H), 2,28 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,68 (d, J=7,4 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 474,1578, эксперимент 475,2 (M+1)<sup>+</sup>; 473,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,02 минуты.

[00478] Обработывали *отн*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-N-(6-((R\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид (14 мг, 0,025 ммоль) (элюируемый третьим изомер после разделения путем СФХ) таким же образом с получением *отн*-(2R,3S,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-N-(6-((R\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**67**, 7,5 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (s, 1H), 8,61 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,32 (q, J=9,1 Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,64 (d, J=9,3 Гц, 2H), 4,53 (s, 1H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,44 (dt, J=11,1, 5,8 Гц, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,25 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,60 (s, 3H), 0,95 (d, J=7,0 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 474,1578, эксперимент 475,2 (M+1)<sup>+</sup>; 473,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 2,93 минуты.

[00479] Обработывали *отн*-(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-N-(6-((R\*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамид (35 мг, 0,047 ммоль) (элюируемый четвертым изомер после разделения путем СФХ) таким же образом с получением *отн*-(2S,3R,4R,5S)-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)-N-(6-((R\*)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**68**, 9,6 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,37 (s, 1H), 8,67 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (q, J=9,1 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 5,32 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,16 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,63 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,54 (dt, J=6,8, 4,5 Гц, 1H), 4,17 (dd, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 3,62 (ddd, J=10,5, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 3,44 (ddd, J=10,9, 6,9, 5,8 Гц, 1H), 2,85 (p, J=7,5 Гц, 1H), 2,28 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,68 (d, J=6,6 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 474,1578, эксперимент 475,2 (M+1)<sup>+</sup>; 473,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,01 минуты.

[00480] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 9, за исключением того, что продукт стадии 2 получали путем приведения этил-*rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата во взаимодействие с (2-метокси-3-(трифторметил)фенил)бороновой кислотой в условиях стадии 2 сочетания по Сузуки с использованием  $K_2CO_3$  в качестве основания. На стадии 6 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,1 мм, производства Daicel (подвижная фаза: от 5 до 20% MeOH (содержащего 20 mM аммиака), от 95 до 80%  $CO_2$ . Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
69	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=1,08$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 522,15894, эксперимент 523,1 (M+1) <sup>+</sup> ; 521,2 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,14 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,35 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,37 (t, J=7,9 Гц, 1H), 5,31 (d, J=4,9 Гц, 1H), 5,13 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,62 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,36 (dd, J=10,3, 7,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,63 (ddd, J=10,5, 6,0, 4,1 Гц, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,85 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,74 (d, J=7,3 Гц, 3H) ppm.
70	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=1,62$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 522,15894, эксперимент 523,1 (M+1) <sup>+</sup> ; 521,2 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,14 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,64 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,6, 2,6 Гц, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,41 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Гц, 1H), 5,31 (d, J=4,7 Гц, 1H), 5,13 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,62 (t, J=5,9 Гц, 1H), 4,53 (q, J=5,3, 4,2 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=10,3, 7,8 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,43 (dt, J=11,5, 6,2 Гц, 1H), 2,85 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,64 (s, 3H), 0,73 (d,

		J=7,4 Гц, 3H) ppm.
--	--	--------------------

[00481] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 9, за исключением того, что продукт стадии 2 получали путем приведения этил-рац-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата во взаимодействие с (2-метокси-3-(трифторметил)фенил)бороновой кислотой в условиях стадии 2 сочетания по Сузуки с использованием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания. На стадии 5 амидного сочетания использовали 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиримидин-5-амин в качестве партнера по сочетанию. На стадии 6 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralcel OJ, размер частиц 5 мкм, 25 см x 20 мм, производства Daicel (подвижная фаза: от 2 до 7% MeOH (содержащего 20 mM аммиака), от 98 до 93% CO<sub>2</sub>. Расход: 75 мл/мин) на приборе СФХ Prep-100 производства Waters:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
71	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке Chiralcel OJ, R <sub>t</sub> =2,01 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 523,1542, эксперимент 524,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 522,2 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,07 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,09 (s, 2H), 7,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (t, J=7,9 Гц, 1H), 5,18 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,45 (dd, J=10,4, 8,3 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=11,3, 4,7 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (dd, J=11,4, 5,9 Гц, 1H), 2,91 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,72 (d, J=1,1 Гц, 3H), 0,87-0,78 (m, 3H) ppm; NH амида и OH спиртов не наблюдали.
72	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Chiralcel OJ, R <sub>t</sub> =2,21 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 523,1542, эксперимент 524,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 522,2 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,07 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,03 (s, 2H), 7,69 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (t, J=7,8 Гц, 1H), 5,15 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (d, J=6,5 Гц, 1H), 2,88 (t, J=7,7 Гц, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,84-0,74 (m, 3H) ppm; NH амида и OH спиртов не наблюдали.

73	<p><i>отн</i>-(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый третьим пик после СФХ на колонке Chiralcel OJ, <math>R_t=2,39</math> мин)</p>	<p>ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 523,1542, эксперимент 524,2 (M+1)<sup>+</sup>; 522,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,07 минуты</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,03 (s, 2H), 7,69 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (t, J=7,8 Гц, 1H), 5,15 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (d, J=6,5 Гц, 1H), 2,88 (t, J=7,7 Гц, 1H), 1,69 (s, 3H), 0,84-0,74 (m, 3H) ppm; NH амида и OH спиртов не наблюдали.</p>
74	<p><i>отн</i>-(2<i>S</i>,3<i>R</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый четвертым пик после СФХ на колонке Chiralcel OJ, <math>R_t=2,55</math> мин)</p>	<p>ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 523,1542, эксперимент 524,2 (M+1)<sup>+</sup>; 522,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,13 минуты</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,03 (s, 2H), 7,69 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,31 (t, J=7,8 Гц, 1H), 5,15 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,80-4,73 (m, 2H), 4,42 (dd, J=10,3, 8,2 Гц, 1H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,87 (d, J=3,9 Гц, 3H), 3,81 (dd, J=11,3, 6,0 Гц, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 1,69 (d, J=1,2 Гц, 3H), 0,85-0,76 (m, 3H) ppm; NH амида и OH спиртов не наблюдали.</p>

[00482] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 9, за исключением того, что 4-бром-2,2,7-трифторбензо[d][1,3]диоксол использовали вместо 1-бром-3,4-дифтор-2-метилбензола на стадии 2 сочетания по Сузуки. На стадии 3 восстановления использовали условия, описанные в примере 5, стадия 3. На стадии 7 удаления защитных групп в качестве растворителя использовали 2-Ме-ТГФ, а не ДХМ, и проводили взаимодействие в герметичной пробирке при 60°C в течение 72 часов:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
75	<p><i>отн</i>-(2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>S</i>,5<i>R</i>)-<i>N</i>-(6-((<i>R</i><sup>*</sup>)-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(7-этокси-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-4-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой</p>	<p>ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 548,1582, эксперимент 549,2 (M+1)<sup>+</sup>; 547,1 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания:</p>	

	элюируемый первым пик после СФХ на колонке Lux i-Cellulose-5, 20×250 мм (подвижная фаза: 25% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 75% CO <sub>2</sub> . Расход: 10 мл/мин), R <sub>t</sub> =2,66 мин)	3,38 минуты	
76	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> <sup>*</sup> )-1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил)-3-(7-этокси-2,2-дифторбензо[ <i>d</i> ][1,3]диоксол-4-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке Lux i-Cellulose-5, 20×250 мм (подвижная фаза: 25% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 75% CO <sub>2</sub> . Расход: 10 мл/мин), R <sub>t</sub> =3,18 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 548,1582, эксперимент 549,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 547,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,38 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,70 (dd, <i>J</i> =2,6, 0,8 Гц, 1H), 8,07 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,53 (dt, <i>J</i> =8,6, 0,7 Гц, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 5,15 (d, <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 4,72 (dd, <i>J</i> =6,7, 4,1 Гц, 1H), 4,26-4,11 (m, 3H), 3,80 (dd, <i>J</i> =11,3, 4,2 Гц, 1H), 3,66 (dd, <i>J</i> =11,3, 6,7 Гц, 1H), 2,80 (p, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 1,66 (s, 3H), 1,41 (t, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H), 0,92 (dd, <i>J</i> =7,7, 2,1 Гц, 3H) ppm; NH амида и OH спиртов не наблюдали.

[00483] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 9, за исключением того, что 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-амин использовали в качестве партнера по сочетанию на стадии 5 амидного сочетания. На стадии 6 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,1 мм, производства Daicel (подвижная фаза: от 5 до 15% IPA (содержащего 20 mM аммиака), от 95 до 85% CO<sub>2</sub>. Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
77	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>t</sub> =1,80 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 444,14725, эксперимент 445,1 (M+1) <sup>+</sup> ; 443,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,07 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,09 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 7,99 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,48-7,27 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,35 (t, <i>J</i> =5,8 Гц, 1H), 4,65 (d, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 4,49 (d, <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 3,82-3,71 (m, 1H), 2,25 (d, <i>J</i> =2,0

			Гц, 3H), 1,60 (s, 3H), 0,95 (d, J=6,9 Гц, 3H) ppm.
78	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>t</sub> =1,89 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 444,14725, эксперимент 445,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 443,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,12 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,40 (s, 1H), 8,67 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 (t, J=9,2 Гц, 1H), 7,18 (dd, J=8,8, 3,5 Гц, 1H), 5,35 (t, J=5,8 Гц, 1H), 5,17 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,50 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,18 (dd, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 2,85 (t, J=7,5 Гц, 1H), 2,28 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,63 (s, 3H), 0,68 (d, J=7,2 Гц, 3H) ppm.
79	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый третьим пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>t</sub> =2,42 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 444,14725, эксперимент 445,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 443,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,07 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,06 (s, 1H), 8,61 (dd, J=2,6, 0,8 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,48-7,27 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 4,64 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,83-3,73 (m, 1H), 2,54 (ушир.s, 1H), 2,25 (d, J=1,9 Гц, 3H), 1,60 (s, 3H), 0,95 (d, J=7,0 Гц, 3H) ppm.
80	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метилфенил)- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый четвертым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, R <sub>t</sub> =2,68 мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 444,14725, эксперимент 445,2 (M+1) <sup>+</sup> ; 443,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,12 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,66 (dd, J=2,5, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,27 (q, J=9,1 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 5,34 (t, J=5,8 Гц, 1H), 5,16 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,50 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,18 (dd, J=10,5, 7,5 Гц, 1H), 2,85 (p, J=7,3 Гц, 1H), 2,28 (d, J=1,8 Гц,

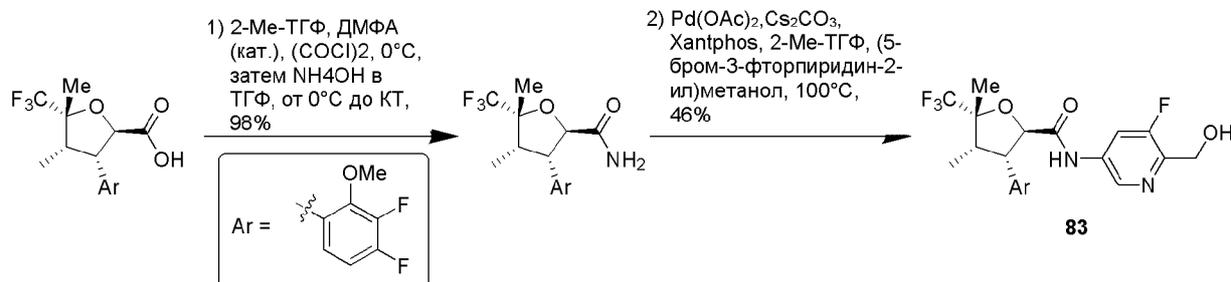
			3H), 1,63 (s, 3H), 0,71-0,65 (m, 3H) ppm.
--	--	--	---

[00484] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 9, за исключением того, что продукт стадии 2 получали путем приведения этил-*rac*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата во взаимодействие с (2-метокси-3-(трифторметил)фенил)бороновой кислотой в условиях стадии 2 сочетания по Сузуки с использованием  $K_2CO_3$  в качестве основания. Амин, применяемый на стадии 5 амидного сочетания, представлял собой 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-амин. На стадии 6 проводили очистку путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, размер частиц 5 мкм, 25 см x 21,1 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 40% MeOH (содержащий 20 mM аммиака), 60%  $CO_2$ . Расход: 100 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
81	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=2,05$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 492,14838, эксперимент 493,1 (M+1) <sup>+</sup> ; 491,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,24 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,65 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,74-7,67 (m, 1H), 7,64 (dd, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 5,35 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,13 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,50 (d, J=4,8 Гц, 2H), 4,37 (dd, J=10,3, 7,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,85 (p, J=7,6 Гц, 1H), 1,64 (s, 3H), 0,73 (d, J=7,3 Гц, 3H) ppm.
82	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=3,15$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 492,14838, эксперимент 493,1 (M+1) <sup>+</sup> ; 491,1 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,24 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,37 (s, 1H), 8,66 (dd, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,13 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,37 (dd, J=10,4, 7,8 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,86 (t, J=7,6 Гц, 1H), 1,65 (s, 3H), 0,74

**Пример 10**

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-*N*-(5-фтор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**83**)

**[00485] Стадия 1:**

[00486] В ледяной раствор (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (2390 мг, 6,409 ммоль) (см. пример 1, стадия 13) в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл) добавляли ДМФА (60 мкл, 0,775 ммоль), затем осторожно добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (1,1 мл, 12,61 ммоль). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 90 минут. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и растворяли остаток в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл). Добавляли полученный раствор в ледяной раствор гидроксида аммония (10 мл, 28% (масс./об.), 79,90 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (10 мл). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Гасили реакцию водой (15 мл) и разделяли этилацетатом (15 мл). Разделяли слои и промывали органическую фазу солевым раствором (15 мл), пропускали через картридж для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении с получением (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксиамида (2,34 г, 98%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,51 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23-7,04 (m, 2H), 4,83 (d, J=10,7 Гц, 1H), 4,11-3,97 (m, 1H), 3,94 (d, J=2,2 Гц, 3H), 2,66 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,56 (d, J=1,2 Гц, 3H), 0,75-0,63 (m, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 353,10504, эксперимент 354,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,87 минуты.

**[00487] Стадия 2:**

[00488] В раствор (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксиамида (64 мг, 0,1812 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли (5-бром-3-фторпиридин-2-ил)метанол (42,8 мг, 0,2078 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,92 мг, 0,02191 ммоль), Xantphos (21,2 мг, 0,03664 ммоль) и карбонат цезия (117,6 мг, 0,3609 ммоль). Дегазировали реакционную смесь (циклы N<sub>2</sub>/вакуум x 5) и грели при 90°С в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС с использованием колонки X-bridge C18 OBD (150 × 19 мм, размер частиц 5 мкм) производства Waters приводила к получению (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3,4-дифтор-2-

метоксифенил)-*N*-(5-фтор-6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида (**83**, 41,3 мг, 46%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,58 (s, 1H), 8,67-8,49 (m, 1H), 8,00 (dd, J=11,9, 2,0 Гц, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 5,23 (t, J=5,9 Гц, 1H), 5,11 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,53 (dd, J=5,9, 2,1 Гц, 2H), 4,25 (dd, J=10,2, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,78 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,79-0,68 (m, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 478,13272, эксперимент 479,3 (M+1)<sup>+</sup>; 477,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,27 минуты.

[00489] Получали следующие соединения способом, схожим с тем, что описан в примере 10, за исключением того, что на стадии 2 сочетания по Бухвальду использовали различные партнеры по реакции сочетания:

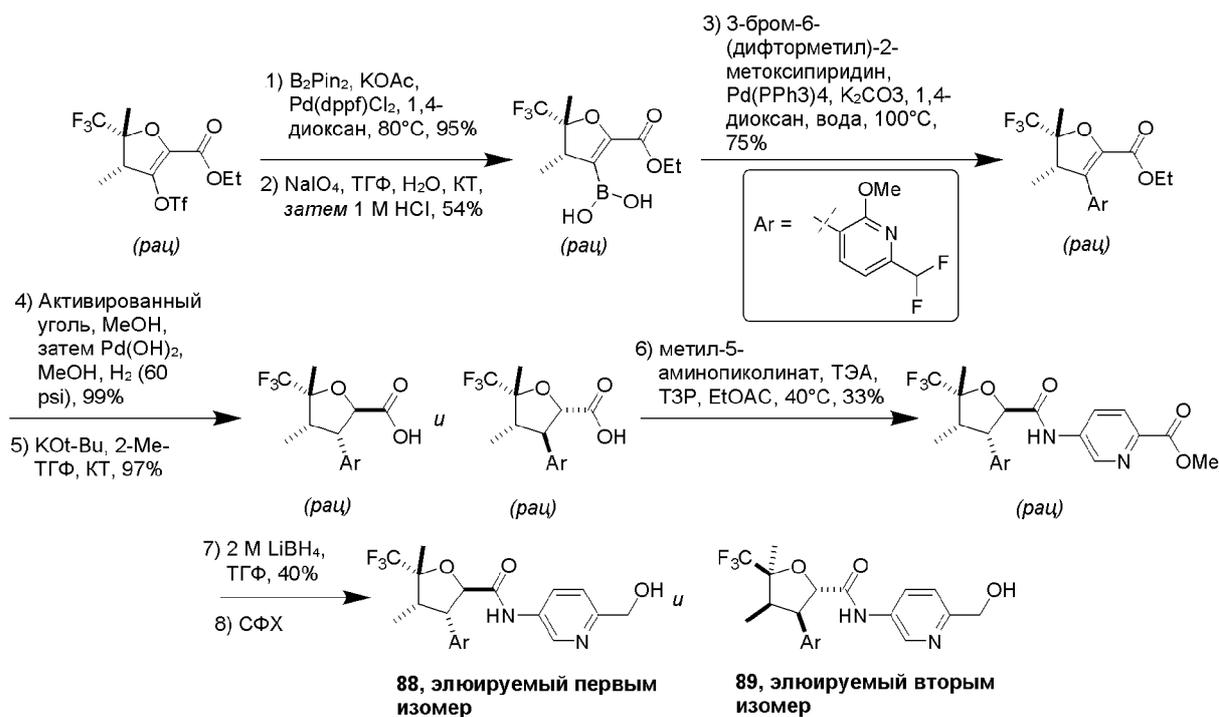
№ соед. д.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
84	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(( <i>R</i> )-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 474,1578, эксперимент 475,4 (M+1) <sup>+</sup> ; 473,4 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,23 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,35 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,99 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=9,3, 6,3 Гц, 2H), 5,28 (d, J=4,7 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,25 (dd, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,77 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,74 (d, J=7,4 Гц, 3H) ppm.
85	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(( <i>S</i> )-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 474,1578, эксперимент 475,5 (M+1) <sup>+</sup> ; 473,4 (M-1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,23 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,66-8,62 (m, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=9,6, 6,4 Гц, 2H), 5,29 (d, J=4,6 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 4,24 (dd, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2,77 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,5 Гц, 3H), 0,76-0,71 (m, 3H)

			ppm.
<b>86</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(5-(гидроксиметил)пиразин-2-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 461,1374, эксперимент 462,4 ( <i>M</i> +1) <sup>+</sup> ; 460,4 ( <i>M</i> -1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,19 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,95 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,45 (dd, J=1,5, 0,8 Гц, 1H), 7,26-7,09 (m, 2H), 5,53 (t, J=5,8 Гц, 1H), 5,25 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,59 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,27 (dd, J=10,5, 7,6 Гц, 1H), 3,95 (d, J=2,2 Гц, 3H), 2,78 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,75-0,69 (m, 3H) ppm.
<b>87</b>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )- <i>N</i> -(5,6-бис(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-3-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 490,1527, эксперимент 491,3 ( <i>M</i> +1) <sup>+</sup> ; 489,3 ( <i>M</i> -1) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,04 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,40 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=10,4, 6,6 Гц, 2H), 5,29 (t, J=5,4 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,4 Гц, 1H), 5,01 (t, J=5,5 Гц, 1H), 4,61 (d, J=5,4 Гц, 2H), 4,50 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,25 (dd, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 3,96 (d, J=2,1 Гц, 3H), 2,77 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,78-0,67 (m, 3H) ppm.

Пример 11

*отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**88**) и

*отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (**89**)



## [00490] Стадия 1:

[00491] В 3-горлую 1-литровую колбу с размещенными в боковых горлышках термометром и воздушным холодильником добавляли этил-*рац*-(4*R*,5*R*)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (42 г, 108,7 ммоль) и 1,4-диоксан (500 мл). Перемешивали смесь, дегазировали и барботировали азотом. Добавляли KOAc (32 г, 326,1 ммоль), затем бис(пинаколато)-дибор (32 г, 126,0 ммоль). Вакуумировали реакционную смесь и повторно заполняли азотом (x 3 цикла). Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4 г, 5,467 ммоль) и нагревали смесь до 80°C в течение 20 часов. Охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды и разделяли в этилацетате (300 мл) и воде (100 мл). Фильтровали смесь через слой целита, промывая этилацетатом (5×100 мл) до завершения прохождения продукта через фильтр. Разделяли фазы фильтрата. Экстрагировали водный слой этилацетатом (2×100 мл). Пропускали объединенные органические слои через фильтровальную бумагу Whatmann для разделения фаз. Концентрировали фильтрат в вакууме с получением 47 г коричневого маслянистого вещества. Очистка путем флэш-хроматографии (Florisil (силикат магния), 100% гептана) приводила к получению этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-4,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (47 г, 95%) в виде густого вязкого желтого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,33-4,23 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 1H), 1,55 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1,32 (s, 12H), 1,28 (d, J=2,3 Гц, 2H), 1,24 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 364,1669, эксперимент 365,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,1 минут.

## [00492] Стадия 2:

[00493] Растворяли этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-4,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (47 г) в смеси

воды (50 мл) и ТГФ (100 мл). Добавляли периодат натрия (50 г, 233,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Охлаждали реакционную смесь на ледяной бане. Добавляли 1М HCl (60 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Разбавляли смесь водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Отфильтровывали белое твердое вещество и промывали этилацетатом. Промывали фильтрат тиосульфатом натрия (интенсивно встряхивали при каждой промывке для удаления следов йода) (3×50 мл), затем соевым раствором. Сушили объединенные органические слои (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением кремового твердого вещества (23 г), которое дополнительно растирали с холодным гептаном с получением *рац*-((4*S*,5*R*)-2-(этоксикарбонил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-3-ил)бороновой кислоты (16,66 г, 54%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 6,84 (s, 2H), 4,38 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,18 (q, J=7,3 Гц, 1H), 1,51 (d, J=1,2 Гц, 3H), 1,39 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,32 (dq, J=7,2, 2,4 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 282,08865, эксперимент 281,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,75 минуты.

[00494] **Стадия 3:**

[00495] В раствор *рац*-((4*S*,5*R*)-2-(этоксикарбонил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-3-ил)бороновой кислоты (1 г, 3,546 ммоль) и 3-бром-6-(дифторметил)-2-метоксипиридина (902 мг, 3,789 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) последовательно добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (82 мг, 0,07096 ммоль) и водный раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5 мл, 2 М, 7,000 ммоль). Грели реакционную смесь при перемешивании при 100°C в течение 5 часов. Добавляли еще 30 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и перемешивали смесь при температуре обратной конденсации в течение 30 минут. Разделяли реакционную смесь в воде и этилацетате. Добавляли водный солевой раствор для лучшего разделения слоев. Отделяли водную фазу и дважды экстрагировали EtOAc. Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 25% EtOAc в гептане) приводила к получению этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (1,05 г, 75%) в виде бесцветного маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,61 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,4 Гц, 1H), 6,52 (t, J=55,6 Гц, 1H), 4,23-4,07 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,63 (q, J=7,4 Гц, 1H), 1,70 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1,13 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (dq, J=7,3, 2,2 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 395,1156, эксперимент 396,3 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,05 минуты.

[00496] **Стадия 4:**

[00497] Перемешивали раствор этил-*рац*-(4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-4,5-дигидрофуран-2-карбоксилата (670 мг, 1,695 ммоль) в MeOH (50 мл) с активированным углем в течение 3 часов. Фильтровали смесь и добавляли к Pd(OH)<sub>2</sub> (505 мг, 20% (масс./масс.), 0,7192 ммоль) в атмосфере азота в сосуде Парра. Соединяли сосуд с шейкером Парра и перемешивали в атмосфере водорода (60 psi, 4 бар) при температуре окружающей среды в течение

выходных. Фильтровали реакционную смесь через слой целита и концентрировали в вакууме с получением смеси этил-*рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксилата и этил-*рац*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (670 мг, 99%) в виде 2 основных диастереоизомеров при отношении ~1:0,7. ИЭР-МС *m/z* расчет 397,13126, эксперимент 398,2 (M+1)<sup>+</sup>; времена удерживания: 1,03 и 1,08 минуты.

[00498] **Стадия 5:**

[00499] В раствор смеси этил-*рац*-(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата и этил-*рац*-(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (700 мг, 1,762 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (20 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (398 мг, 3,547 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Гасили реакцию, добавляя 2М раствор HCl, и разделяли в воде и EtOAc. Отделяли органический слой и промывали соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением смеси *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *рац*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (630 мг, 97%) в виде желтого маслянистого вещества в качестве 2 основных диастереоизомеров при отношении ~1:0,8. ИЭР-МС *m/z* расчет 369,09995, эксперимент 368,1 (M-1)<sup>-</sup>; времена удерживания: 0,56 и 0,58 минуты.

[00500] **Стадия 6:**

[00501] В раствор метил-5-аминопиколината (102,5 мг, 0,6737 ммоль) и смеси *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты и *рац*-(2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,5416 ммоль) в этилацетате (4 мл) последовательно добавляли триэтиламин (225 мкл, 1,614 ммоль) и ТЗР (450 мкл, 50% (масс./масс.), 0,7559 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение ночи. Разделяли смесь в воде и EtOAc. Экстрагировали водный слой EtOAc. Промывали объединенные органические фазы соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 90% EtOAc в гептане) приводила к получению метил-*рац*-5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколината (89 мг, 33%) в виде желтой смолы, содержащей небольшие количества других стереоизомеров. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,66 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37 (dd, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,52 (t, J=55,6 Гц, 1H), 5,11 (d, J=11,0 Гц, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,93 (p, J=7,7 Гц, 1H), 1,72 (s, 3H), 0,77 (dd, J=7,7, 2,3 Гц, 3H) ppm. ИЭР-МС

$m/z$  расчет 503,14795, эксперимент 504,3 (M+1)<sup>+</sup>; 502,2 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,97 минуты.

[00502] **Стадия 7:**

[00503] В раствор метил-*рац*-5-((2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамидо)пиколината (40 мг, 0,07946 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (75 мкл, 2 М раствор в ТГФ, 0,1500 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли еще 50 мкл 2М раствора LiBH<sub>4</sub> в ТГФ и перемешивали смесь еще 2 часа. Гасили реакцию, добавляя 2М раствор HCl. Концентрировали смесь в вакууме. Очистка путем обращенно-фазовой ВЭЖХ-МС приводила к получению *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоксиамида (15 мг, 40%). ИЭР-МС  $m/z$  расчет 475,15305, эксперимент 476,3 (M+1)<sup>+</sup>; 474,3 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,11 минуты.

[00504] **Стадия 8:**

[00505] Разделяли энантиомеры *рац*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксиамида (15 мг, 0,032 ммоль) путем хиральной СФХ с использованием колонки Chiralcel OD-H, размер частиц 5 мкм, 25 см x 10 мм, производства Daicel (подвижная фаза: 25% IPA:MeCN 1:1 (содержащий 0,2% DMIPA), 75% CO<sub>2</sub>. Расход: 10 мл/мин) на приборе СФХ Minigram производства Berger Instruments:

[00506] **Элюируемый первым изомер (R<sub>t</sub>=2,70 мин):** *отн*-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксиамид (**88**, 5 мг, 54%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,37 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,14-8,05 (m, 1H), 7,91 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (t, J=54,9 Гц, 1H), 5,22 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,24-4,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,94-2,83 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,70 (d, J=7,2 Гц, 3H) ppm; OH спирта не наблюдали. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 475,15305, эксперимент 476,4 (M+1)<sup>+</sup>; 474,4 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,11 минуты.

[00507] **Элюируемый вторым изомер (R<sub>t</sub>=3,42 мин):** *отн*-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-(6-(дифторметил)-2-метоксипиридин-3-ил)-*N*-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксиамид (**89**, 6 мг, 65%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,36 (s, 1H), 8,73 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,08 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,86 (t, J=54,9 Гц, 1H), 5,21 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,24-4,12 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,90 (t, J=7,5 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,69 (d, J=7,4 Гц, 3H) ppm; OH спирта не наблюдали. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 475,15305, эксперимент 476,4 (M+1)<sup>+</sup>; 474,4 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 3,11 минуты.

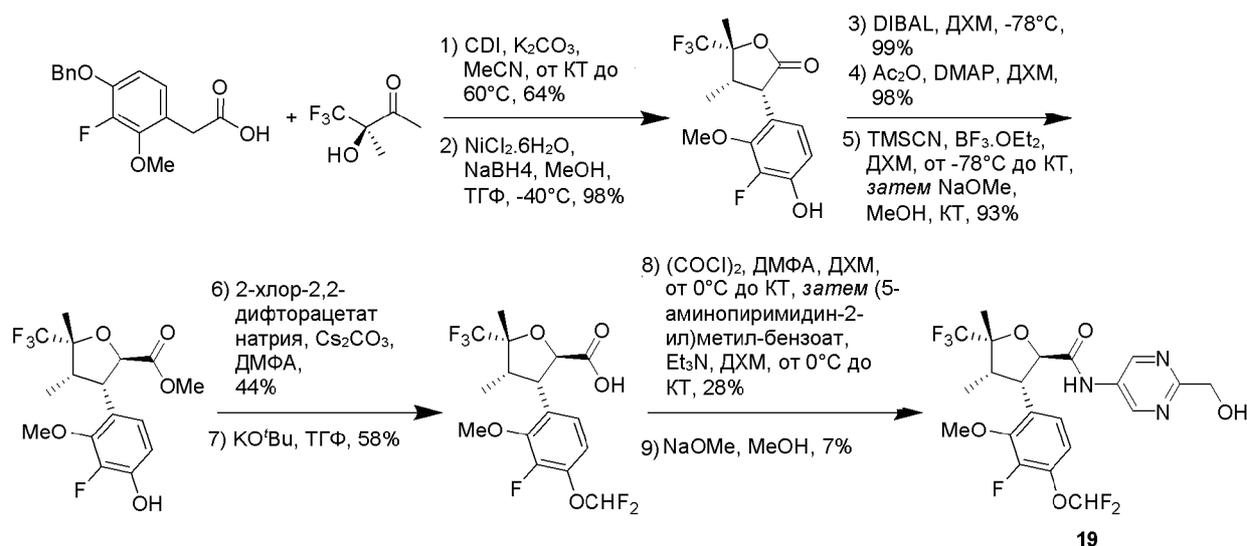
[00508] Получали следующие соединения способом, описанным в примере 11, за исключением того, условия стадии 3 сочетания по Сузуки, соответствовали условиям, описанным в примере 9, стадия 2, и партнер по реакции сочетания представлял собой 1-

бром-4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксибензол, а не 3-бром-6-(дифторметил)-2-метоксипиридин. Стадию 4 восстановления проводили при атмосферном давлении водорода. Условия на стадии 6 амидного сочетания соответствовали условиям, описанным в примере 9, стадия 5, в качестве партнера по реакции сочетания использовали 6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-амин. Стадия 7 восстановления с использованием  $\text{LiBH}_4$  не требовалась. Стадию 8 разделения проводили путем хиральной СФХ с использованием колонки (*R,R*)-Whelk-O1, 21×250 мм (подвижная фаза: от 10 до 25% IPA (содержащего 20 мМ аммиака), от 90 до 75%  $\text{CO}_2$ . Расход: 100 мл/мин). Стадию удаления защитной группы TBS проводили в течение ночи при температуре окружающей среды в качестве заключительной стадии в реакционной последовательности, использовали избыток ТФУК и ДХМ в качестве растворителя:

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
90	<i>отн</i> -(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-(4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый первым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=1,06$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 492,14838, эксперимент 493,3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 491,2 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,16 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,37 (s, 1H), 8,66 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,01 (dd, $J=8,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,39-7,06 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,13 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,32 (dd, $J=10,3, 7,7$ Гц, 1H), 3,93 (d, $J=1,8$ Гц, 3H), 2,82 (p, $J=7,5$ Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,74 (d, $J=7,2$ Гц, 3H) ppm.
91	<i>отн</i> -(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-(4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (Прекурсор представлял собой элюируемый вторым пик после СФХ на колонке ( <i>R,R</i> )-Whelk-O1, $R_t=1,51$ мин)	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 492,14838, эксперимент 493,3 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 491,3 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,16 минуты	

#### Пример 12

(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (19)



**[00509] Стадия 1:**

[00510] В раствор 2-(4-(бензилокси)-3-фтор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (9,8 г, 32,072 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли CDI (6 г, 37,003 ммоль) и грели реакционную смесь при 40°C в течение 15 минут. Добавляли (*R*)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-он (6 г, 38,436 ммоль) и карбонат калия (5,5 г, 39,796 ммоль) и грели реакционную смесь при 60°C в течение 30 часов. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали МТБЭ (2×100 мл). Промывали объединенные органические экстракты HCl (2×50 мл 2 М водного раствора), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (120 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 100% EtOAc в гептане) приводила к получению (*R*)-3-(4-(бензилокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)фуран-2(5*H*)-она (9,17 г, 64%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46-7,34 (m, 5H), 6,91 (dd, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 6,80 (dd, J=8,7, 7,8 Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,85 (d, J=1,8 Гц, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,73 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 410,1141, эксперимент 411,23 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,97 минуты.

**[00511] Стадия 2:**

[00512] В раствор (*R*)-3-(4-(бензилокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)фуран-2(5*H*)-она (3 г, 7,311 ммоль) в MeOH (300 мл) и ТГФ (60 мл) при -40°C в атмосфере азота добавляли гексагидрат дихлорида никеля (1,8 г, 7,573 ммоль). Добавляли по частям NaBH<sub>4</sub> (1,4 г, 37,00 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при -40°C. Добавляли еще 6 порций NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (1,8 г, 7,573 ммоль) и NaBH<sub>4</sub> (1,4 г, 37,00 ммоль) в течение 2 часов. Добавляли NH<sub>4</sub>Cl (100 мл насыщенного водного раствора) и экстрагировали смесь ДХМ (100 мл). Сушили органический экстракт (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-фтор-4-гидрокси-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)дигидрофуран-2(3*H*)-она (2,3 г, 98%). ИЭР-МС *m/z* расчет 322,08282, эксперимент 321,4 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,79 минуты.

**[00513] Стадия 3:**

[00514] В перемешиваемый раствор (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-фтор-4-гидрокси-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)дигидрофуран-2(3*H*)-она (2,3 г, 7,137 ммоль) в ДХМ (40 мл) при -78°C в атмосфере азота по каплям добавляли DIBAL (15 мл, 1 М в ДХМ, 15 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -78°C. Гасили реакцию, добавляя NH<sub>4</sub>Cl (100 мл насыщенного водного раствора) и соль Рошели (100 мл 30% (масс./масс.) водного раствора). Интенсивно перемешивали полученную смесь при температуре окружающей среды до достижения четкого разделения фаз. Сушили органический слой (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-фтор-4-гидрокси-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ола (2,3 г, 99%). ИЭР-МС *m/z* расчет 324,09848, эксперимент 323,4 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,73 минуты.

[00515] **Стадия 4:**

[00516] В раствор (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-фтор-4-гидрокси-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ола (380 мг, 1,172 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли DMAP (210 мг, 1,719 ммоль) и ангидрид уксусной кислоты (700 мкл, 7,419 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды. После завершения взаимодействия гасили реакцию, добавляя NaHCO<sub>3</sub> (30 мл насыщенного водного раствора). Разбавляли смесь ДХМ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл). Сушили объединенные органические экстракты (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (24 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 100% EtOAc в гептане) приводила к получению (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-ацетокси-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил-ацетата (470 мг, 98%) в виде смеси эимеров в положении C<sub>2</sub>. ИЭР-МС *m/z* расчет 408,1196, эксперимент 407,3 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,01 минуты.

[00517] **Стадия 5:**

[00518] В раствор (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-ацетокси-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-илацетата (470 мг, 1,151 ммоль) в ДХМ (15 мл) последовательно добавляли TMSCN (400 мкл, 3,000 ммоль) и BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1000 мкл, 8,103 ммоль) при -78°C. Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 30 минут, а затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды. После завершения взаимодействия гасили реакцию NaHCO<sub>3</sub> (60 мл насыщенного водного раствора). Экстрагировали смесь ДХМ (3×30 мл). Сушили объединенные органические экстракты (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-((3*S*,4*S*,5*R*)-2-циано-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-2-фтор-3-метоксифенил-ацетата (400 мг, 93%). ИЭР-МС *m/z* расчет 375,10938, эксперимент 374,5 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 1,0 минуты.

В раствор 4-((3*S*,4*S*,5*R*)-2-циано-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)-2-фтор-3-метоксифенил-ацетата в MeOH (7 мл) добавляли раствор NaOMe (800 мкл, 25% (масс./масс.) в MeOH, 3,498 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор

лимонной кислоты и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Экстрагировали смесь ДХМ (2×30 мл). Сушили объединенные органические экстракты ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-фтор-4-гидрокси-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (380 мг, 90%). ИЭР-МС  $m/z$  расчет 366,10904, эксперимент 365,4 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,87 минуты.

**[00519] Стадия 6:**

[00520] В смесь метил-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(3-фтор-4-гидрокси-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (1,01 г, 2,757 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (2,7 г, 8,287 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (1,1 г, 7,168 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 90°C. После завершения взаимодействия разделяли смесь в ДХМ (20 мл) и воде (50 мл). Сушили органический экстракт ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (12 г  $SiO_2$ , от 0 до 100% EtOAc в гептане) приводила к получению метил-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (500 мг, 44%). ИЭР-МС  $m/z$  расчет 416,10583, время удерживания: 0,87 минуты; масса ионизированных частиц не определена.

**[00521] Стадия 7:**

[00522] В раствор метил-(2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (180 мг, 0,4324 ммоль) в ТГФ (3 мл) при температуре окружающей среды добавляли KO-*t*-Bu (200 мг, 1,782 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 5 минут. Гасили реакцию, добавляя  $NH_4Cl$  (3 мл насыщенного водного раствора), и разбавляли ДХМ (3 мл). Отделяли органический слой и промывали водную фазу ДХМ (5 мл). Сушили объединенные органические экстракты ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (100 мг, 58%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 402,09018, эксперимент 401,4 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,6 минуты.

**[00523] Стадия 8**

[00524] В раствор (2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,124 ммоль) и ДМФА (2 мкл, 0,026 ммоль) в ДХМ (500 мкл) добавляли хлорангидрид щавелевой кислоты (25 мкл, 0,287 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Концентрировали реакционную смесь в вакууме, затем растворяли в ДХМ (1 мл) и обрабатывали  $Et_3N$  (25 мкл, 0,179 ммоль) и (5-аминопиримидин-2-ил)метил-бензоатом. Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 часа, а затем гасили реакцию, добавляя MeOH (100 мкл). Концентрировали смесь в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии приводила к

получению [5-[[*(2R,3S,4S,5R)*-3-[4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиримидин-2-ил]метил-бензоата (23 мг, 29%), который сразу использовали на следующей стадии. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 613,16473, эксперимент 614,7 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 612,6 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 3,77 минуты.

[00525] Стадия 9:

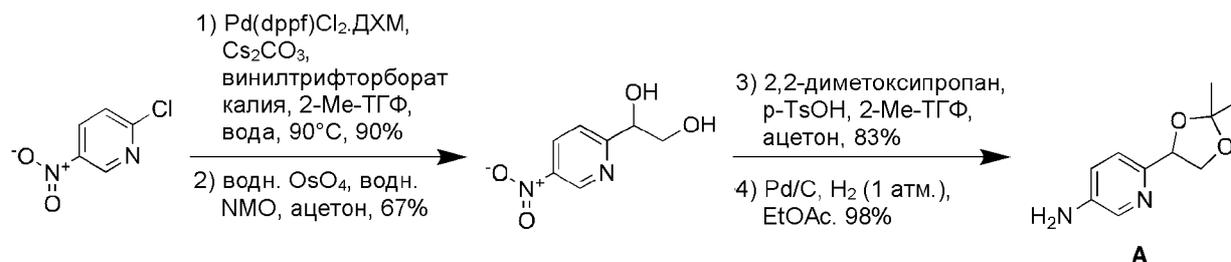
[00526] Перемешивали раствор [5-[[*(2R,3S,4S,5R)*-3-[4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил]-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбонил]амино]пиримидин-2-ил]метил-бензоата (23 мг) в MeOH (0,5 мл)/NaOMe (60 мкл, 25% (масс./масс.), 0,2624 ммоль) при температуре окружающей среды. После завершения взаимодействия концентрировали смесь в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (4 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 100% EtOAc в гептане) приводила к получению (*2R,3S,4S,5R*)-3-(4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил)-*N*-(2-(гидроксиметил)пиримидин-5-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (4,5 мг, 7%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,48 (s, 1H), 8,99 (s, 2H), 7,33 (t, J=73,2 Гц, 1H), 7,20 (dd, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 5,14 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,26 (dd, J=10,3, 7,7 Гц, 1H), 3,92 (d, J=1,8 Гц, 3H), 2,78 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,62 (s, 3H), 0,73 (dd, J=7,4, 2,5 Гц, 3H) ppm. OH спирта не наблюдали. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 509,13855, эксперимент 510,6 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; 508,5 ( $M-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 3,15 минуты.

[00527] Получали следующее соединение способом, описанным в примере 12, за исключением того, что 6-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]пиридин-3-амин использовали в качестве партнера по сочетанию на стадии 8. Вместо стадии 9 удаляли защитную группу TBS с использованием смеси ТФУК/ДХМ/вода (5 мл при отношении 9:3:1) при нагревании при 50°C в течение 30 минут.

№ соед.	Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
18	( <i>2R,3S,4S,5R</i> )-3-(4-(дифторметокси)-3-фтор-2-метоксифенил)- <i>N</i> -(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-4,5-диметил-5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид	ИЭР-МС $m/z$ расчет 508,14328, эксперимент 509,6 ( $M+1$ ) <sup>+</sup> ; 507,6 ( $M-1$ ) <sup>-</sup> ; время удерживания: 3,22 минуты.	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,36 (s, 1H), 8,66 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,24 (t, J=74 Гц, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 5,34 (t, J=5,8 Гц, 1H), 5,09 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,49 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,26 (dd, J=10,4, 7,6 Гц, 1H), 3,93 (d, J=1,9 Гц, 3H), 2,77 (p, J=7,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 3H), 0,73 (d, J=7,5 Гц, 3H) ppm.

Промежуточное соединение А

*rac*-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин



**[00528] Стадия 1:**

[00529] В перемешиваемый раствор 2-хлор-5-нитропиридина (25 г, 157,69 ммоль) и винилтрифторбората калия (25 г, 186,64 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (250 мл) и воде (25 мл) добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 г, 306,92 ммоль). Дегазировали смесь в течение 5 минут аргоном. Добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.ДХМ (6,25 г, 7,65 ммоль) и снова дегазировали реакционную смесь аргоном. Перемешивали реакционную смесь в течение 6 часов при 90°С. Концентрировали смесь в вакууме и разделяли в этилацетате (125 мл) и воде (40 мл). Отделяли органический слой, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, от 5 до 20% этилацетата в гексанах) приводила к получению 5-нитро-2-винилпиридина (22 г, 90%) в виде светло-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,38 (s, 1H), 8,42 (dd, J=2,1, 8,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,44 (d, J=17,36 Гц, 1H), 5,74 (d, J=10,8 Гц, 1H) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 150,0429, эксперимент 151,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,59 минуты.

**[00530] Стадия 2:**

[00531] В перемешиваемый раствор 5-нитро-2-винилпиридина (22 г, 146,53 ммоль) в ацетоне (250 мл) добавляли NMO (104 мл, 50% (масс./об.) водный раствор, 443,89 ммоль) и OsO<sub>4</sub> (19 мл, 4% (масс./об.) водный раствор, 2,989 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Удаляли ацетон в вакууме и разделяли смесь в этилацетате (150 мл). Отделяли органический слой, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (SiO<sub>2</sub>, от 20 до 80% этилацетата в гексанах) приводила к получению *rac*-1-(5-нитропиридин-2-ил)этан-1,2-диола (18 г, 67%) в виде беловатого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,29 (ушир.s, 1H), 8,60-8,57 (m, 1H), 7,77 (d, J=8 Гц, 1H), 5,77 (d, J=8 Гц, 1H), 4,80 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,73-4,71 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H) ppm. ИЭР-МС m/z расчет 184,0484, эксперимент 185,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,46 минуты.

**[00532] Стадия 3:**

[00533] В перемешиваемый раствор *rac*-1-(5-нитропиридин-2-ил)этан-1,2-диола (295 мг, 1,602 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (5 мл) и ацетоне (5 мл) добавляли *p*-TsOH (30 мг, 0,028 мл, 0,174 ммоль) и 2,2-диметоксипропан (338,80 мг, 0,4 мл, 3,253 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Гасили реакцию раствором NaHCO<sub>3</sub> (7 мл). Концентрировали смесь в вакууме и добавляли этилацетат (50 мл). Сушили смесь (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме.

Очистка путем хроматографии на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ , от 5 до 10% этилацетата в гексанах) приводила к получению *рац*-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-5-нитропиридина (300 мг, 83%) в виде беловатого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,33 (ушир. s, 1H), 8,63 (dd,  $J=2,4, 8,8$  Гц, 1H), 7,76 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 5,27 (t,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,45 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,43 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 224,0797, эксперимент 225,3 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 3,24 минуты.

[00534] Стадия 4:

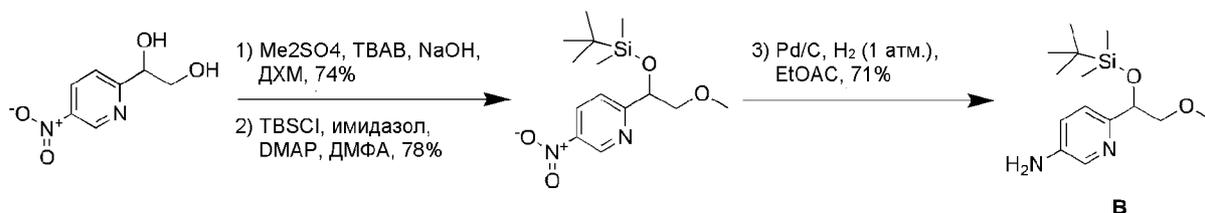
[00535] В раствор *рац*-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-5-нитропиридина (2 г, 8,920 ммоль) в этилацетате (60 мл) добавляли Pd/C (содержание 10 масс.%, влажный, Degussa, 285 мг, 0,268 ммоль). Дегазировали реакционную смесь в течение 5 минут аргоном и перемешивали в атмосфере водорода из баллона в течение 6 часов. Фильтровали реакционную смесь через слой целита. Концентрировали фильтраты в вакууме с получением *рац*-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин (1,7 г, 98%) в виде светло-желтой смолы.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,86 (d,  $J=2$  Гц, 1H), 7,12 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,92 (dd,  $J=2,4, 8,4$  Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,92 (t,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,20 (t,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,78 (t,  $J=7,6$  Гц, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,35 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 194,1055, эксперимент 195,2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,41 минуты.

[00536] Получали следующее промежуточное соединение способом, аналогичным тому, что описан для промежуточного соединения А, за исключением того, что (Е)-трифтор(проп-1-ен-1-ил)борат калия использовали вместо винилтрифторбората калия на стадии 1, и растворитель, применяемый на стадии 4 гидрирования, представлял собой смесь EtOAc и EtOH, а не EtOAc:

Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
<i>рац</i> -6-((4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-2,2,5-триметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин	ИЭР-МС $m/z$ расчет 208,1212, эксперимент 209,0 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 1,39 минуты	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ 7,88 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,93 (dd, $J=8,4, 2,7$ Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,35 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,20 (d, $J=6,0$ Гц, 3H) ppm.

Промежуточное соединение В

*рац*-6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-амин



[00537] Стадия 1:

[00538] В перемешиваемый раствор *рац*-1-(5-нитро-2-пиридил)этан-1,2-диола (500 мг, 2,7152 ммоль) в ДХМ (5 мл) последовательно добавляли NaOH (3,3 мл, 1 М, 3,3000 ммоль), диметилсульфат (266,00 мг, 0,2 мл, 2,1089 ммоль) и TBAB (65 мг, 0,2016 ммоль).

Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Разбавляли реакционную смесь ДХМ (30 мл) и промывали водой (20 мл). Сушили органический слой ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *рац*-2-метокси-1-(5-нитропиридин-2-ил)этан-1-ола (400 мг, 74%) в виде коричневого твердого вещества. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 198,0641, эксперимент 199,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,36 минуты.

**[00539] Стадия 2:**

[00540] В перемешиваемый раствор *рац*-2-метокси-1-(5-нитропиридин-2-ил)этан-1-ола (2,86 г, 11,690 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли имидазол (3 г, 44,068 ммоль) и DMAP (360 мг, 2,9468 ммоль) при температуре окружающей среды. Добавляли по частям TBSCl (3,3 г, 21,895 ммоль) при температуре окружающей среды. Перемешивали реакционную смесь в течение 32 часов при 60°C. Разбавляли реакционную смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (120 мл). Промывали органический слой насыщенным соевым раствором (120 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле ( $\text{SiO}_2$ , от 2 до 3% EtOAc в гексанах) приводила к получению *рац*-2-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)-5-нитропиридина (2,86 г, 78%) в виде бесцветного маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,32 (s, 1H), 8,64 (d, J=8,64 Гц, 1H), 7,79 (d, J=8,64 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,64-3,64 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,02 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 312,1505, эксперимент 313,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,88 минуты.

**[00541] Стадия 3:**

[00542] В раствор *рац*-2-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)-5-нитропиридина (3,28 г, 10,498 ммоль) в этилацетате (3 мл) добавляли Pd/C (640 мг, содержание 10 масс.%, 0,601 ммоль). Дегазировали реакционную смесь газообразным азотом в течение 10 минут и перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода из баллона. Фильтровали реакционную смесь через слой целита, промывая этилацетатом (50 мл). Концентрировали фильтраты в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (основной  $\text{SiO}_2$ , от 50 до 70% этилацетата в гексанах) приводила к получению *рац*-6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метоксиэтил)пиридин-3-амин (2,1 г, 71%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,83 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,36 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=8,3, 2,8 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,71 (q, J=3,6 Гц, 1H), 3,48 (dd, J=10,2, 3,7 Гц, 1H), 3,35 (dd, J=10,2, 7,5 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,07 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 282,1764, эксперимент 283,4 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,44 минуты.

Промежуточные соединения С и D

(*S*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин и  
(*R*)-6-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиридин-3-амин



температуре окружающей среды в течение ночи. Разделяли смесь в EtOAc и воде. Собирали водный слой и экстрагировали EtOAc. Концентрировали объединенные органические слои в вакууме. Растирали остаток с 20% ДХМ в гексанах. Собирали твердое вещество и сушили в вакууме с получением бензил-(2-хлорпиримидин-5-ил)карбамата (7 г, 81%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (250 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,42 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 7,29-7,44 (m, 5H), 5,21 (s, 2H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 263,0462, эксперимент 263,9 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,57 минуты.

[00549] **Стадия 2:**

[00550] В высушенную в печи 2-горлую круглодонную колбу, содержащую 1,4-диоксан (150 мл) и воду (150 мл), добавляли бензил-(2-хлорпиримидин-5-ил)карбамат (25 г, 94,81 ммоль), винилтрифторборат калия (40 г, 298,62 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (92,5 г, 283,90 ммоль). В боковое горло колбы устанавливали обратный холодильник, дегазировали систему и продували газообразным азотом в течение 15 минут. Добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (6,25 г, 8,90 ммоль). Нагревали смесь до 110°C в течение ночи. Фильтровали реакцию смесь через подложку целита. Разбавляли фильтрат водой (200 мл). Отделяли водную фазу и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Сушили объединенные органические слои ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Перекристаллизовывали остаток из EtOAc с получением бензил-(2-винилпиримидин-5-ил)карбамата (15,61 г, 63%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (250 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,81 (s, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 6,85 (dd,  $J=17,3, 10,6$  Гц, 1H), 6,78 (ушир.s, 1H), 6,51 (dd,  $J=17,4, 1,7$  Гц, 1H), 5,66 (dd,  $J=10,6, 1,7$  Гц, 1H), 5,24 (s, 2H) ppm; NH карбамата не наблюдали. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 255,1008, эксперимент 256,4 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,43 минуты.

[00551] **Стадия 3:**

[00552] В раствор бензил-(2-винилпиримидин-5-ил)карбамата (6 г, 23,504 ммоль) в ацетоне (380 мл) и воде (60 мл) последовательно добавляли NMO (3 г, 25,609 ммоль) и тетраоксид осмия в *трет*-бутаноле (5 мл, 2,5% (масс./масс.), 0,4917 ммоль). Перемешивали реакцию смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Концентрировали реакцию смесь в вакууме. Выливали остаток в насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Растирали остаток с ДХМ. Собирали твердое вещество фильтрованием, сушили в вакууме с получением бензил-*рац*-(2-(1,2-дигидроксиэтил)-пиримидин-5-ил)карбамата (4,87 г, 72%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,15 (ушир.s, 1H), 8,83 (s, 2H), 7,45-7,35 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 5,15 (d,  $J=5,9$  Гц, 1H), 4,60-4,56 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 289,1063, эксперимент 290,0 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,46 минуты.

[00553] **Стадия 4:**

[00554] В раствор бензил-*рац*-(2-(1,2-дигидроксиэтил)пиримидин-5-ил)карбамата (13,80 г, 45,318 ммоль) в 2,2-диметоксипропане (100 мл) добавляли PPTS (2,42 г, 9,6298 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при 60°C в течение ночи. Разбавляли смесь

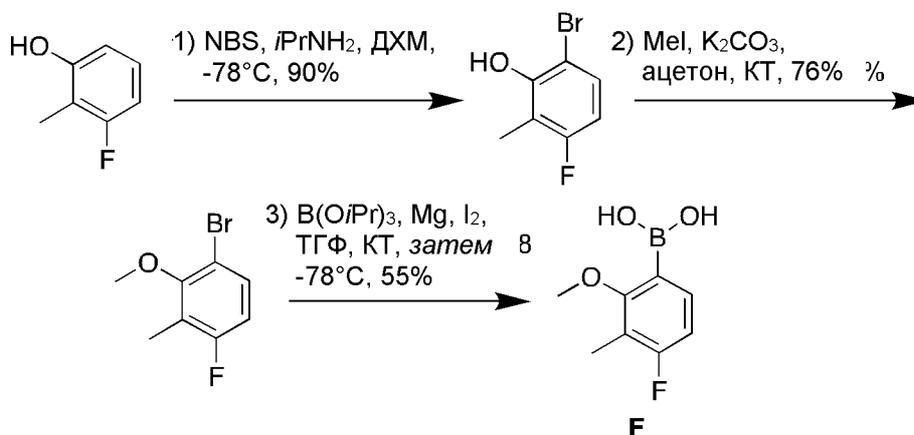
водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Сушили объединенные органические слои (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (220 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 100% EtOAc в гексанах) приводила к получению бензил-(2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиримидин-5-ил)карбамата (15,1 г, 99%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС *m/z* расчет 329,1376, эксперимент 330,2 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,38 минуты.

[00555] **Стадия 5:**

[00556] Интенсивно дегазировали раствор бензил-*rac*-(2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиримидин-5-ил)карбамата (15,6 г, 44,998 ммоль) в этаноле (600 мл) и продували азотом. Помещали реакционную смесь в атмосферу водорода (баллон) и перемешивали в течение 5 часов. Фильтровали смесь через подложку целита. Концентрировали фильтраты в вакууме. Промывали кремное твердое вещество холодным Et<sub>2</sub>O и сушили в вакууме с получением *rac*-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)пиримидин-5-амина (7,58 г, 83%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,08 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 4,94 (dd, J=7,7, 6,5 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=7,9, 6,5 Гц, 1H), 4,05 (t, J=7,8, 7,8 Гц, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 195,1008, эксперимент 195,9 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,77 минуты.

Промежуточное соединение F

(4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)бороновая кислота



[00557] **Стадия 1:**

[00558] В перемешиваемый раствор 3-фтор-2-метилфенола (50 г, 396,42 ммоль) в ДХМ (2,5 л) медленно добавляли изопропиламин (23,460 г, 34,5 мл, 396,89 ммоль). Охлаждали реакционную смесь до -78°C. Добавляли по частям NBS (70 г, 393,29 ммоль) в течение 2 часов 10 минут и перемешивали смесь еще 30 минут. Нагревали смесь до 25°C. Добавляли 2н. HCl (500 мл) и перемешивали смесь в течение 15 минут. Отделяли органический слой и концентрировали в вакууме, поддерживая водяную баню при 15°C. К остатку добавляли гексан (500 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Фильтровали смесь и концентрировали жидкие фильтраты в вакууме, поддерживая водяную баню при 15°C, с получением 6-бром-3-фтор-2-метилфенола (73 г, 90%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,24-7,21

(m, 1H), 6,55 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,61 (s, 1H), 2,20 (s, 3H) ppm.

**[00559] Стадия 2:**

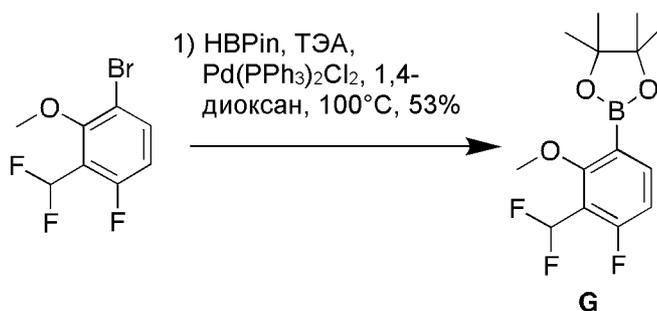
[00560] В перемешиваемый раствор 6-бром-3-фтор-2-метилфенола (40 г, 195,10 ммоль) в ацетоне (400 мл) при температуре окружающей среды добавляли карбонат калия (135 г, 976,80 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут при 25°C. Добавляли по каплям метилиодид (39 г, 17,105 мл, 274,77 ммоль) в течение 10 минут и перемешивали смесь в течение 16 часов при 25°C. Фильтровали реакционную смесь и промывали твердые остатки ацетоном (50 мл). Концентрировали маточный раствор при 15°C при пониженном давлении. Добавляли гексан (200 мл) и перемешивали смесь в течение 15 минут. Собирали твердое вещество и промывали гексаном (8 мл). Концентрировали маточные растворы при пониженном давлении при 15°C. Очистка путем перегонки (520 мм рт.ст., 192-196°C) приводила к получению 1-бром-4-фтор-2-метокси-3-метилбензола (32,4 г, 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33-7,30 (m, 1H), 6,72 (t, J=8,7 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) ppm.

**[00561] Стадия 3:**

[00562] В перемешиваемую смесь Mg стружки (5 г, 205,72 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли йод (50 мг, 0,1970 ммоль) при 25°C. Перемешивали смесь до получения прозрачной бледно-желтой реакционной смеси. По каплям добавляли 1-бром-4-фтор-2-метокси-3-метилбензол (2,5 г, 11,4 ммоль) при температуре окружающей среды. После подтверждения инициирования взаимодействия по каплям добавляли оставшийся раствор 1-бром-4-фтор-2-метокси-3-метилбензола (22,5 г, 102,71 ммоль) в ТГФ (200 мл). Перемешивали смесь в течение 40 минут. Охлаждали реакционную смесь до -78°C и по каплям добавляли триизопропилборат (64,385 г, 79 мл, 342,34 ммоль). Нагревали смесь до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 16 часов. Гасили реакцию, добавляя 2н. водный раствор HCl (25 мл), и перемешивали в течение 15 минут. Разбавляли смесь водой (125 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×250 мл). Отделяли органический слой, промывали водой (250 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли гексан (25 мл) при 0°C и перемешивали смесь в течение 5 минут. Отфильтровывали полученное твердое вещество, промывали 10 мл охлажденного гексана и сушили с получением (4-фтор-2-метокси-3-метилфенил)бороновой кислоты (11,5 г, 55%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (ушир.s, 2H), 7,32 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (t, J=8,7 Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,11 (s, 3H) ppm.

**Промежуточное соединение G**

2-(3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

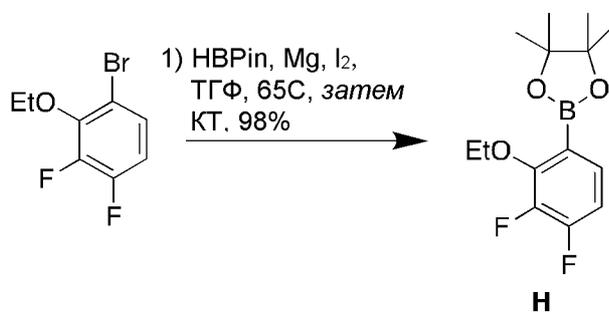


**[00563] Стадия 1:**

[00564] В раствор 1-бром-3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксибензола (1,60 г, 6,274 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мг, 0,2849 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,6 мл, 11,03 ммоль) и ТЭА (2,5 мл, 17,94 ммоль). Дегазировали смесь, барботируя через нее азот в течение 5 минут. Грели реакционную смесь при 100°C в герметичной пробирке в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и помещали на твердую подложку. Очистка путем флэш-хроматографии (от 0 до 25% EtOAc в гептане) приводила к получению 2-[3-(дифторметил)-4-фтор-2-метоксифенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,15 г, 53%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,84 (ddt, J=8,2, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 6,99 (td, J=53,9, 1,1 Гц, 1H), 6,91 (dd, J=9,7, 8,5 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,36 (s, 12H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 302,1301, время удерживания: 1,03 минуты.

Промежуточное соединение Н

2-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан



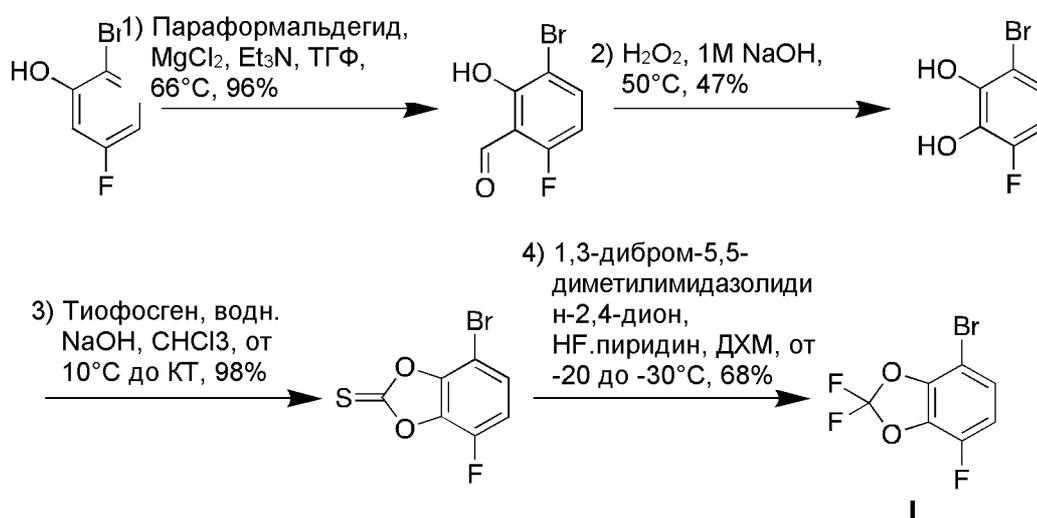
**[00565] Стадия 1:**

[00566] Оснащали высушенную в печи 250 мл трехгорлую колбу воздушным холодильником, капельной воронкой и термометром. Добавляли магниевую стружку (1,8 г, 74,06 ммоль). Трижды вакуумировали колбу путем вакуумирования/заполнения N<sub>2</sub>, а затем оставляли в вакууме на 10 минут, при этом нагревали колбу до 65°C. Через продутую азотом иглу в колбу добавляли ТГФ (35 мл) и смесь снова продували азотом. В реакционную смесь добавляли йод (5 мг, 0,01970 ммоль). Перемешивали смесь при 65°C до получения прозрачной бледно-желтой реакционной смеси (~30 минут). Убирали смесь от источника нагрева. По каплям добавляли пинаколборан (5,5 мл, 37,91 ммоль). По каплям добавляли раствор 1-бром-2-этокси-3,4-дифторбензола (6,8 г, 28,69 ммоль) в ТГФ (35 мл) через капельную воронку. Оставляли реакционную смесь охлаждаться на ночь до

температуры окружающей среды. Осторожно по каплям добавляли реакционную смесь в течение 30 минут в перемешиваемый 1 М раствор HCl (50 мл) (наблюдали интенсивное выделение газа) и оставляли отстаиваться на 1 час до растворения всех твердых частиц Mg. Разбавляли смесь МТБЭ (100 мл). Отделяли водный слой и дважды экстрагировали МТБЭ. Сушили объединенные органические экстракты (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2-этокси-3,4-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (8 г, 98%). ИЭР-МС *m/z* расчет 284,13953, эксперимент 285,4 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,12 минуты. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,38 (ddd, J=8,6, 6,5, 2,2 Гц, 1H), 6,87 (ddd, J=9,6, 8,5, 6,6 Гц, 1H), 4,14 (qd, J=7,0, 1,0 Гц, 2H), 1,40 (td, J=7,0, 0,6 Гц, 3H), 1,34 (s, 12H) ppm.

#### Промежуточное соединение I

4-бром-2,2,7-трифторбензо[*d*][1,3]диоксол



#### [00567] Стадия 1:

[00568] В смесь параформальдегида (20 г, 322,23 ммоль) и MgCl<sub>2</sub> (20 г, 210,06 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли триэтиламин (23,232 г, 32 мл, 229,59 ммоль) в атмосфере аргона. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, после чего добавляли 2-бром-5-фторфенол (20 г, 104,71 ммоль). Нагревали реакционную смесь до температуры обратной конденсации в течение 2 часов, затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Добавляли диэтиловый эфир (700 мл) и промывали органическую фазу 1н. раствором HCl (3×400 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-6-фтор-2-гидроксibenзальдегида (22 г, 96%), который использовали в таком виде на следующей стадии.

#### [00569] Стадия 2:

[00570] В раствор 3-бром-6-фтор-2-гидроксibenзальдегида (22 г, 100,45 ммоль) в NaOH (120 мл, 1 М, 120,00 ммоль) добавляли H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (25,530 г, 23 мл, 30% (масс./об.), 750,56 ммоль) с использованием внешнего охлаждения для поддержания температуры ниже 50°C. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов. Гасили реакцию, выливая

смесь в раствор  $\text{NaHSO}_3$  (120 мл). Экстрагировали полученную смесь этилацетатом (500 мл). Промывали органическую фазу насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , от 0 до 5% этилацетата в гексане) приводила к получению 3-бром-6-фторбензол-1,2-диола (9,8 г, 47%) в виде желтого/оранжевого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,82 (d,  $J=8,6$  Гц, 1H), 9,65 (s, 1H), 6,94 (dd,  $J=9,0, 5,7$  Гц, 1H), 6,64 (t,  $J=9,6$  Гц, 1H) ppm.

[00571] **Стадия 3:**

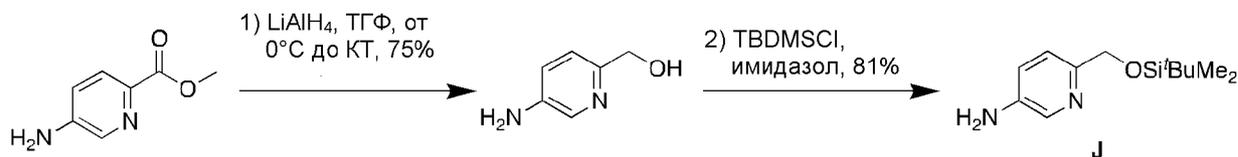
[00572] Охлаждали смесь 3-бром-6-фторбензол-1,2-диола (2,3 г, 11,111 ммоль) и тиофосгена (1,5 г, 1 мл, 13,046 ммоль) в хлороформе (15 мл) до  $10^\circ\text{C}$ . Добавляли по каплям  $\text{NaOH}$  (10 мл, 10% (масс./об.), 25,002 ммоль) в течение 30 минут при интенсивном перемешивании. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при температуре окружающей среды. Концентрировали смесь в вакууме. Растворяли остаток в этилацетате (200 мл). Промывали органический раствор водой (30 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (30 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-бром-7-фторбензо[*d*][1,3]диоксол-2-тиона (2,7 г, 98%) в виде беловатого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,66 (dd,  $J=9,2, 4,2$  Гц, 1H), 7,1 (t,  $J=9,6$  Гц, 1H) ppm.

[00573] **Стадия 4:**

[00574] В раствор 4-бром-7-фторбензо[*d*][1,3]диоксол-2-тиона (3,3 г, 13,250 ммоль) в ДХМ (35 мл), охлажденный до  $-30^\circ\text{C}$ , добавляли гидрофторид пиридина (9 мл, 70% (масс./об.), 63,568 ммоль). По частям добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (4,6 г, 16,088 ммоль) в течение 30 минут. Перемешивали смесь в течение 2 часов при температуре от  $-20$  до  $-30^\circ\text{C}$ . Гасили реакцию, выливая смесь в 5% раствор  $\text{NaHSO}_3$  (9 мл). Перемешивали смесь в течение 10 минут. Отделяли органический слой, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 100% гексан) приводила к получению 4-бром-2,2,7-трифторбензо[*d*][1,3]диоксола (2,3 г, 68%) в виде бесцветного маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  7,16 (dd,  $J=9,2, 4,0$  Гц, 1H), 6,84 (t,  $J=9,2$  Гц, 1H) ppm.

Промежуточное соединение J

6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-амин



[00575] **Стадия 1:**

[00576] В перемешиваемую суспензию метил-5-аминопиколината (21,05 г, 138,35 ммоль) в сухом ТГФ (400 мл) добавляли алюмогидрид лития (120 мл, 2 М, 240,00 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. Перемешивали суспензию при температуре окружающей среды в течение ночи, затем грели при  $90^\circ\text{C}$  в течение 6 часов. Оставляли реакционную смесь отстаиваться при комнатной температуре на 30 часов, после чего снова охлаждали

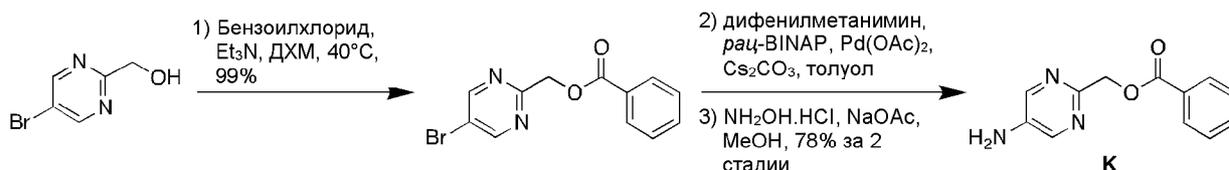
ее до 0°C. Гасили реакцию, последовательно добавляя воду (9,3 мл, по каплям), 15% NaOH в воде (9,3 мл), а затем дополнительную порцию воды (28 мл). Отфильтровывали белый осадок, промывая дополнительным количеством ТГФ (300 мл). Концентрировали фильтрат в вакууме с получением (5-аминопиридин-2-ил)метанола (16,1 г, 75%) в виде коричневой жидкости, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,81 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,89 (dd, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,34 (s, 2H) ppm; ОН спирта не наблюдали.

[00577] **Стадия 2:**

[00578] В смесь (5-аминопиридин-2-ил)метанола (3,65 г, 18,641 ммоль) и *трет*-бутилхлордиметилсилана (3,41 г, 22,624 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли имидазол (1,97 г, 28,938 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 17 часов. Декантировали слой ТГФ и растворяли маслянистую нижнюю фазу в воде (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Помещали маслянистый остаток (5,8 г) в смесь 1 к 1 этилацетата и гептана (30 мл). Удаляли осадок фильтрованием. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 25 до 75% этилацетата в гептане) приводила к получению 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-метил)пиридин-3-амина (3,92 г, 81%) в виде низкоплавкого белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,00 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,27-7,25 (d, 1H), 7,02 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,82-2,92 (ушир.s, 2H), 0,93 (s, 9H), 0,08 (s, 6H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 238,1501, эксперимент 239,5 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,86 минуты.

Промежуточное соединение К

(5-аминопиридин-2-ил)метил-бензоат



[00579] **Стадия 1:**

[00580] В смесь (5-бромпиридин-2-ил)метанола (7,2 г, 38,09 ммоль) и триэтиламина (7 мл, 50,22 ммоль) в ДХМ (40 мл) по каплям добавляли бензоилхлорид (4,62 мл, 39,80 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере азота при температуре окружающей среды до завершения взаимодействия. Промывали реакционную смесь 0,5 М NaOH. Отделяли органический слой, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением (5-бромпиридин-2-ил)метил-бензоата (11,05 г, 99%). ИЭР-МС *m/z* расчет 291,9847, эксперимент 293,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,82 минуты.

[00581] **Стадия 2:**

[00582] В перемешиваемый раствор (5-бромпиридин-2-ил)метил-бензоата (11,60 г, 39,57 ммоль) в толуоле (100 мл) добавляли дифенилметанимин (8,6 г, 47,45 ммоль), *рац*-BINAP (2,41 г, 3,870 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,8 г, 48,49 ммоль). Продували реакционную

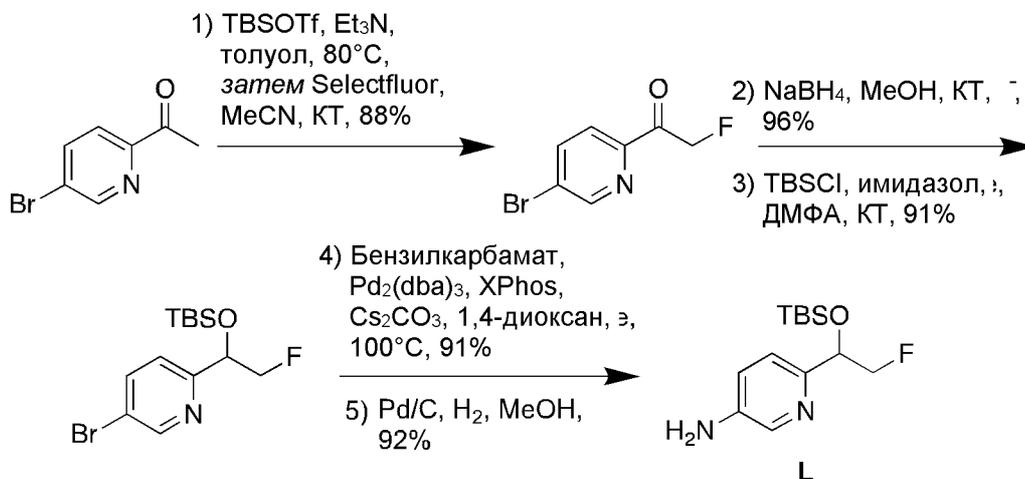
смесь газообразным азотом в течение 5 минут. Добавляли  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (440,9 мг, 1,964 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 22 часов при температуре обратной конденсации. Добавляли этилацетат и раствор  $\text{NaOH}$  (1 М). Отделяли органический слой, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (220 г  $\text{SiO}_2$ , от 5 до 35% этилацетата в гептане) приводила к получению (5-((дифенилметил)амино)пиримидин-2-ил)метил-бензоата (11,60 г, 39,57 ммоль), который использовали в таком виде на следующей стадии. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 393,1477, эксперимент 394,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,04 минуты.

[00583] **Стадия 3:**

[00584] Растворяли (5-((дифенилметил)амино)пиримидин-2-ил)метил-бензоат в  $\text{MeOH}$  (100 мл) и обрабатывали ацетатом натрия (14,31 г, 174,4 ммоль) и гидрохлоридом гидроксилamina (8,471 г, 121,9 ммоль). Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 7 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Растворяли остаток в ДХМ, промывали водой, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (80 г  $\text{SiO}_2$ , от 0 до 100% этилацетата в гептане) приводила к получению (5-аминопиримидин-2-ил)метил-бензоата (7,0338 г, 78% за 2 стадии). ИЭР-МС  $m/z$  расчет 229,0851, эксперимент 230,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 0,55 минуты.

Промежуточное соединение L

6-(1-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-фторэтил)пиримидин-3-амин



[00585] **Стадия 1:**

[00586] В перемешиваемый раствор 1-(5-бромпиримидин-2-ил)этан-1-она (5 г, 24,996 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (5,372 г, 7,4 мл, 53,092 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляли TBSOTf (10,005 г, 8,7 мл, 37,849 ммоль) в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 2 часов. Отделяли верхнюю фазу в толуоле и концентрировали при пониженном давлении с получением желтого маслянистого вещества. К маслянистому веществу, перерастворенному в ацетонитриле (80 мл), добавляли Selectfluor (8,9 г, 25,123 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 часа концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разделяли остаток в воде и  $\text{EtOAc}$ . Экстрагировали водную

фазу EtOAc (2×150 мл). Сушили объединенные органические слои (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 10% этилацетата в гексанах) приводила к получению 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-фторэтан-1-она (4,8 г, 88%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,12 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (dd, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 5,91 (d, J=46,8 Гц, 2H) ppm.

**[00587] Стадия 2:**

[00588] В перемешиваемый раствор 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-фторэтан-1-она (6,5 г, 29,813 ммоль) в MeOH (80 мл) по частям добавляли боргидрид натрия (2,3 г, 60,794 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Разделяли остаток в этилацетате и воде. Экстрагировали водную фазу этилацетатом (2×150 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-фторэтан-1-ола (6,3 г, 96%) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,64 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,07 (dd, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,01 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,87-4,46 (m, 3H) ppm.

**[00589] Стадия 3:**

[00590] В перемешиваемый раствор 1-(5-бромпиридин-2-ил)-2-фторэтан-1-ола (4,2 г, 19,088 ммоль) в ДМФА (25 мл) последовательно добавляли имидазол (4,2 г, 61,695 ммоль) и TBSCl (5,45 г, 36,159 ммоль) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и ледяной воде. Экстрагировали водный слой EtOAc (2×150 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 5% этилацетата в гексанах) приводила к получению 5-бром-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-фторэтил)пиридина (5,8 г, 91%) в виде бесцветного маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,67 (d, J=2,1 Гц, 1H), 8,12 (dd, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,02 (ddd, J=19,0, 6,2, 2,8 Гц, 1H), 4,69-4,40 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,02 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 333,056, эксперимент 335,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,58 минуты.

**[00591] Стадия 4:**

[00592] Дегазировали раствор 5-бром-2-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-фторэтил)пиридина (200 мг, 0,598 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл), барботируя азот в течение 15 минут. Последовательно добавляли карбонат цезия (403 мг, 1,237 ммоль), бензилкарбамат (140 мг, 0,926 ммоль), Xphos (45 мг, 0,094 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (40 мг, 0,044 ммоль) в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь на предварительно разогретой масляной бане до 100°C. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 16 часов. Фильтровали реакционную смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в

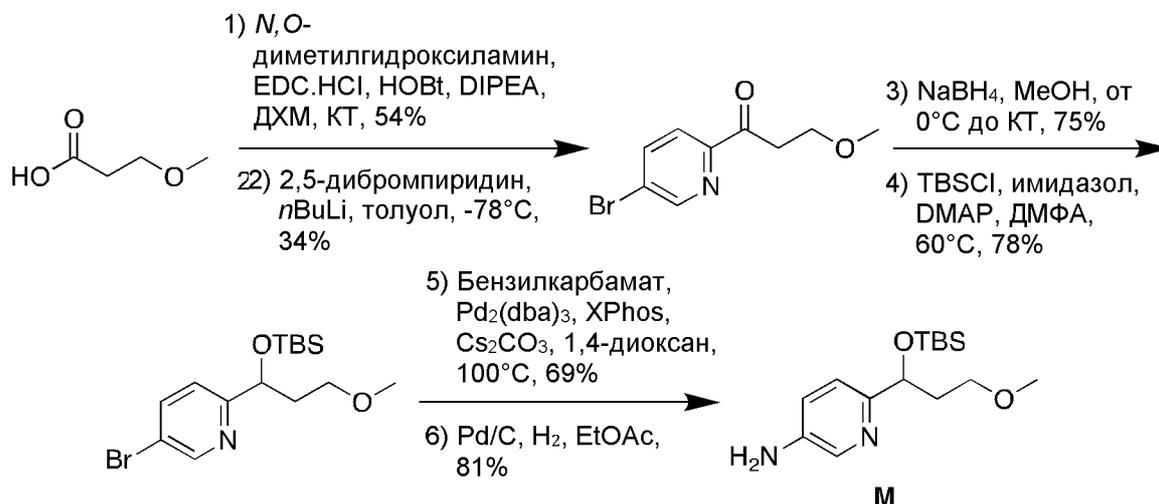
вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , от 15 до 100% этилацетата в гексанах) приводила к получению бензил-(6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-фторэтил)пиридин-3-ил)карбамата (220 мг, 91%) в виде желтого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,02 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,45-7,20 (m, 6H), 5,13 (s, 2H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,65-4,34 (m, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), -0,005 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 404,1931, эксперимент 403,0 ( $\text{M}-1$ )<sup>-</sup>; время удерживания: 2,24 минуты.

[00593] **Стадия 5:**

[00594] Дегазировали перемешиваемый раствор бензил-(6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-фторэтил)пиридин-3-ил)карбамата (2 г, 4,944 ммоль) в MeOH (15 мл), барботируя аргоном в течение 10 минут. Добавляли Pd/C (120 мг, 0,988 ммоль) и перемешивали реакцию смесь в течение 3 часов в атмосфере водорода. Фильтровали реакцию смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , от 10 до 30% этилацетата в гексанах) приводила к получению 6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-фторэтил)пиридин-3-амин (1,24 г, 92%) в виде светло-желтой смолы.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,12 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,92 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,88-4,81 (m, 1H), 4,58-4,25 (m, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,03 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 270,1564, эксперимент 271,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,58 минуты.

Промежуточное соединение М

6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксипропил)пиридин-3-амин



[00595] **Стадия 1:**

[00596] В перемешиваемый раствор 3-метоксипропановой кислоты (30 г, 288,17 ммоль) в ДХМ (800 мл) последовательно добавляли DIPEA (96,460 г, 130 мл, 746,35 ммоль), EDC.HCl (85 г, 443,40 ммоль), HOBT (50 г, 370,03 ммоль) и гидрохлорид *N*-метоксиметанамина (35 г, 358,81 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Гасили реакцию водой (500 мл) и экстрагировали ДХМ (2×500 мл). Промывали объединенные органические экстракты соевым раствором (300 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Очистка

путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , от 10 до 40% этилацетата в гексанах) приводила к получению *N*,3-диметокси-*N*-метилпропанамида (23 г, 54%) в виде коричневого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  3,65 (s, 3H), 3,54 (t,  $J=12,7$  Гц, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,60 (t,  $J=12,4$  Гц, 2H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 147,0895, эксперимент 148,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 1,53 минуты.

**[00597] Стадия 2:**

[00598] В перемешиваемый раствор 2,5-дибромпиридина (10 г, 42,213 ммоль) в толуоле (300 мл) добавляли *n*BuLi (25 мл, 2 М, 50,000 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут при  $-78^\circ\text{C}$ . В смесь добавляли раствор *N*,3-диметокси-*N*-метилпропанамида (7,5 г, 50,961 ммоль) в толуоле (100 мл) и продолжали перемешивать еще 30 минут при  $-78^\circ\text{C}$ . Гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом ( $2 \times 200$  мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (200 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , от 10 до 15% этилацетата в гексанах) приводила к получению 1-(5-бромпиридин-2-ил)-3-метоксипропан-1-она (3,5 г, 34%) в виде желтого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,26 (dd,  $J=8,5, 1,8$  Гц, 1H), 7,88 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 3,70 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,35 (t,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,22 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 242,9895, эксперимент 244,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,42 минуты.

**[00599] Стадия 3:**

[00600] В перемешиваемый раствор 1-(5-бромпиридин-2-ил)-3-метоксипропан-1-она (10 г, 43,467 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли боргидрид натрия (1,6 г, 42,292 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Гасили реакцию, добавляя воду (30 мл). Концентрировали смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 200$  мл). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме с получением 1-(5-бромпиридин-2-ил)-3-метоксипропан-1-ола (8 г, 75%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,59 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,02 (dd,  $J=8,4, 2,2$  Гц, 1H), 7,47 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,50 (d,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,63 (квint.,  $J=4,2$  Гц, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 245,0051, эксперимент 245,8 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,75 минуты.

**[00601] Стадия 4:**

[00602] В перемешиваемый раствор 1-(5-бромпиридин-2-ил)-3-метоксипропан-1-ола (10 г, 40,634 ммоль) в ДМФА (100 мл) последовательно добавляли имидазол (8,299 г, 121,90 ммоль) и DMAP (1,142 г, 9,346 ммоль). По частям добавляли TBSCl (9,187 г, 60,951 ммоль) и перемешивали смесь при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. Гасили реакцию, добавляя водный раствор хлорида аммония (500 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (200 мл). Сушили органический слой ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , от 5 до 10% этилацетата в гексанах)

приводила к получению 5-бром-2-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксипропил)пиридина (12 г, 78%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*)  $\delta$  8,54 (d,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,77 (dd,  $J=8,3, 2,0$  Гц, 1H), 7,36 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,86-4,89 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,87-2,01 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 359,0916, эксперимент 362,2 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,83 минуты.

**[00603] Стадия 5:**

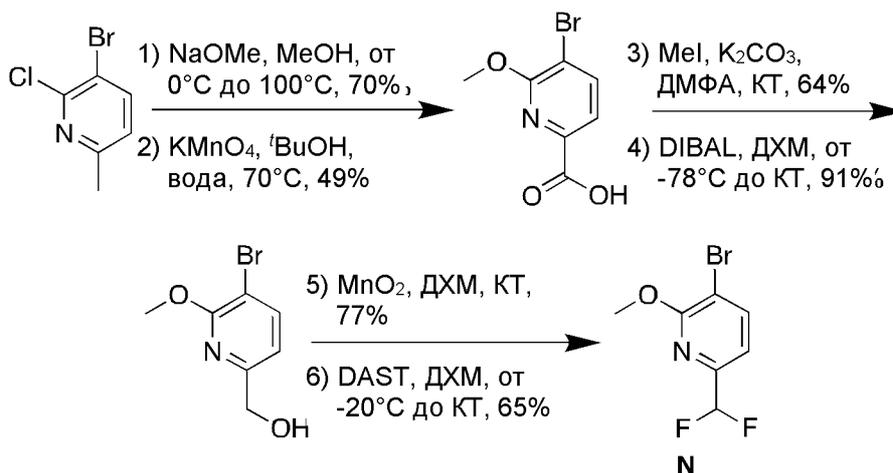
[00604] Дегазировали суспензию 5-бром-2-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксипропил)пиридина (10 г, 27,750 ммоль), бензилкарбамата (6,3 г, 41,677 ммоль) и карбоната цезия (18 г, 55,246 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл), барботируя азотом в течение 30 минут. Последовательно добавляли  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,8 г, 1,966 ммоль) и X-phos (1,9 г, 3,9856 ммоль) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Нагревали реакцию смесь до 100°C на предварительно разогретой масляной бане. Перемешивали реакцию смесь при 100°C в течение 16 часов. Фильтровали реакцию смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , от 40 до 50% этилацетата в гексанах) приводила к получению бензил-(6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксипропил)пиридин-3-ил)карбамата (8,2 г, 69%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,96 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,90 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,43-7,31 (m, 6H), 5,17 (s, 2H), 4,81-4,78 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,16 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 430,2288, эксперимент 431,4 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,38 минуты.

**[00605] Стадия 6:**

[00606] Дегазировали раствор бензил-(6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксипропил)пиридин-3-ил)карбамата (8 г, 18,578 ммоль) в этилацетате (150 мл), барботируя азотом в течение 10 минут. Добавляли Pd/C (3 г, 10% (масс./масс.)), 2,819 ммоль) и перемешивали смесь в течение 18 часов при атмосферном давлении водорода (баллон) при температуре окружающей среды. Фильтровали реакцию смесь через слой целита, промывая дополнительным количеством EtOAc. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , от 40 до 60% этилацетата в гексанах) приводила к получению 6-(1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-метоксипропил)пиридин-3-амина (4,5 г, 81%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 7,80 (d,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,04 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,90 (dd,  $J=2,5, 8,3$  Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,68-4,65 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), -0,01 (s, 3H), -0,18 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 296,192, эксперимент 297,2 ( $M+1$ ) $^+$ ; время удерживания: 2,16 минуты.

Промежуточное соединение N

3-бром-6-(диформетил)-2-метоксипиридин



[00607] **Стадия 1:**

[00608] В перемешиваемый раствор 3-бром-2-хлор-6-метилпиридина (8 г, 38,747 ммоль) в MeOH (50 мл) в герметичной пробирке добавляли метоксид натрия (20 мл, 25% (масс./об.) раствор в MeOH, 92,552 ммоль) при 0°C. Грели реакцию смесь при 100°C в течение 16 часов. Концентрировали реакцию смесь в вакууме. Разбавляли остаток водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-2-метокси-6-метилпиридина (5,5 г, 70%) в виде бесцветного маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,7 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,35 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 200,9789, эксперимент 202,01 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,69 минуты.

[00609] **Стадия 2:**

[00610] В перемешиваемый раствор 3-бром-2-метокси-6-метилпиридина (5,5 г, 27,221 ммоль) в *трет*-бутаноле (150 мл) и воде (300 мл) добавляли KMnO<sub>4</sub> (13 г, 82,261 ммоль) при температуре окружающей среды. Грели реакцию смесь при 70°C в течение 16 часов. Гасили реакцию, добавляя 1M водный раствор HCl (80 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут, фильтровали и промывали EtOAc (2×100 мл). Экстрагировали маточные растворы EtOAc (2×50 мл). Промывали объединенные органические слои 0,5 н. водным раствором NaOH (2×100 мл). Собирали водный слой, подкисляли, добавляя 12н. водный раствор HCl, и экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-6-метокси-2-карбоновой кислоты (3,1 г, 49%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 13,27 (ушир. s, 1H), 8,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J=7,9 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 230,9531, эксперимент 232,0 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 1,34 минуты.

[00611] **Стадия 3:**

[00612] В перемешиваемый раствор 5-бром-6-метокси-2-карбоновой кислоты (3 г, 12,929 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли карбонат натрия (1,5 г, 14,153

ммоль). Добавляли метилиодид (3,8760 г, 1,7 мл, 27,308 ммоль) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Гасили реакцию, добавляя ледяную воду (50 мл). Экстрагировали водную фазу этилацетатом (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои водой (2×100 мл), солевым раствором (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-5-бром-6-метоксипиридин-2-карбоксилата (2,02 г, 64%) в виде беловатого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,22 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,59 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 244,9688, эксперимент 246,1 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 3,21 минуты.

[00613] **Стадия 4:**

[00614] В перемешиваемый раствор метил-5-бром-6-метоксипиридин-2-карбоксилата (2 г, 8,128 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (14 мл, 25% (масс./об.) раствор в толуоле, 24,610 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Перемешивали реакцию при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Гасили реакцию, добавляя насыщенный водный раствор тартрата натрия (50 мл). Перемешивали смесь в течение 30 минут, затем экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Сушили объединенные органические слои ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (5-бром-6-метокси-2-пиридил)метанола (1,62 г, 91%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,99 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,00 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 5,45 (t,  $J=11,8$  Гц, 1H), 4,45 (d,  $J=5,9$  Гц, 2H), 3,89 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС  $m/z$  расчет 216,9738, эксперимент 218,0 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; время удерживания: 2,93 минуты.

[00615] **Стадия 5:**

[00616] В перемешиваемый раствор (5-бром-6-метокси-2-пиридил)метанола (1,6 г, 7,3378 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли  $\text{MnO}_2$  (8 г, 92,021 ммоль). Перемешивали реакцию при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Фильтровали реакцию смесь и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-6-метоксипиридин-2-карбальдегида (1,22 г, 77%) в виде беловатого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,88 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,49 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,03 (s, 3H) ppm.

[00617] **Стадия 6:**

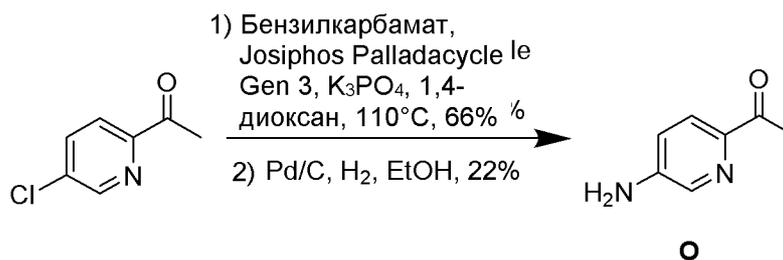
[00618] В перемешиваемый раствор 5-бром-6-метоксипиридин-2-карбальдегида (1,2 г, 5,5547 ммоль) в ДХМ (30,000 мл) медленно добавляли DAST (1,9740 г, 1,5 мл, 12,246 ммоль) при  $-20^\circ\text{C}$ . Перемешивали реакцию смесь при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Гасили реакцию, добавляя ледяную воду. Доводили pH раствора до 8-10, добавляя твердый гидрокарбонат натрия. Собирали органическую фазу, промывали водой и солевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 100% гексаны) приводила к получению 3-бром-6-(дифторметил)-2-метоксипиридина (900 мг, 65%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,22 (d,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,23 (d,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,03-6,75 (m, 1H), 3,96 (s, 3H) ppm.

[00619] Получали следующее промежуточное соединение способом, описанным на стадии 6 получения промежуточного соединения N, за исключением того, что 4-бром-2-фтор-3-метоксибензальдегид использовали в качестве исходного вещества:

Название соединения	ЖХ/МС	ЯМР (хим.сдвиг в ppm)
1-бром-4-(дифторметил)-3-фтор-2-метоксибензол	ИЭР-МС <i>m/z</i> расчет 253,95541; время удерживания: 0,92 минуты	<sup>1</sup> H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 7,35 (dd, J=8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,10 (ddt, J=8,5, 6,5, 1,1 Гц, 1H), 6,77 (t, J=54,8 Гц, 1H), 3,92 (d, J=1,5 Гц, 3H) ppm.

#### Промежуточное соединение O

1-(5-аминопиридин-2-ил)этан-1-он



#### [00620] Стадия 1:

[00621] Дегазировали суспензию 1-(5-хлорпиридин-2-ил)этан-1-она (114 мг, 0,733 ммоль), бензилкарбамата (170 мг, 1,125 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (310 мг, 1,460 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и помещали в атмосферу азота. Добавляли Josiphos Palladacycle Gen 3 (36 мг, 0,039 ммоль) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Дегазировали суспензию, барботируя через нее азот, и грели в течение ночи при 110°C. Охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды и разделяли в воде и EtOAc. Дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc. Сушили объединенные органические фазы (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 100% EtOAc в гептане) приводила к получению бензил-(6-ацетилпиридин-3-ил)карбамата (130 мг, 66%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,55 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,11 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,04 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,46-7,31 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,68 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 270,10043, эксперимент 271,3 (M+1)<sup>+</sup>; 269,3 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,75 минуты.

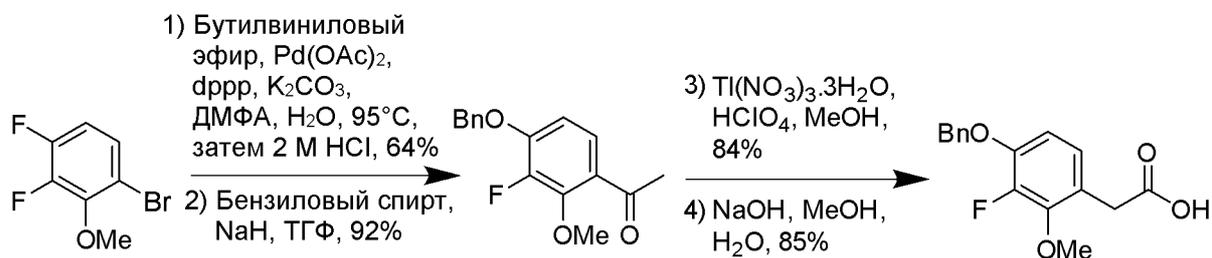
#### [00622] Стадия 2:

В колбу, содержащую Pd/C (190 мг, 10% (масс./масс.), 0,1785 ммоль) добавляли раствор бензил-(6-ацетилпиридин-3-ил)карбамата (1,37 г, 5,069 ммоль) в EtOH (50 мл) в атмосфере азота. Дегазировали реакционную смесь и перемешивали в течение ночи при атмосферном давлении водорода. Фильтровали реакционную смесь через слой целита. Концентрировали фильтрат в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 0 до 100% смеси 3:1 этилацетат:EtOH, содержащей 2% NH<sub>4</sub>OH, в гептане) приводила к получению 1-(5-аминопиридин-2-ил)этан-1-она (154 мг, 22%) в виде светло-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ 8,06 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,91 (d, J=8,5

Гц, 1H), 6,98 (dd, J=8,5, 2,8 Гц, 1H), 2,64 (s, 3H) ppm; NH<sub>2</sub> амина не наблюдали. ИЭР-МС *m/z* расчет 136,06366, эксперимент 137,1 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 0,31 минуты.

### Промежуточное соединение Р

2-(4-(бензилокси)-3-фтор-2-метоксифенил)уксусная кислота



### [00623] Стадия 1:

[00624] Грели смесь 1-бром-3,4-дифтор-2-метоксибензола (5 г, 22,42 ммоль), бутилвинилового эфира (9 мл, 66,49 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,7372 г, 27,04 ммоль), dppp (612,81 мг, 1,486 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (151,96 мг, 0,677 ммоль) в ДМФА (50 мл) и Н<sub>2</sub>О (5 мл) при 95°С в атмосфере азота в течение ночи. Добавляли 2 М НСl (80 мл, 160,0 ммоль) при температуре окружающей среды и перемешивали смесь в течение 30 минут. Экстрагировали смесь EtOAc (2×20 мл). Промывали объединенные органические экстракты NaHCO<sub>3</sub> (10 мл насыщенного водного раствора), затем соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (120 г SiO<sub>2</sub>, от 0 до 5% EtOAc в гексанах) приводила к получению 1-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)этан-1-она (2,687 г, 64%) в виде желтого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,50 (ddd, J=9,0, 6,1, 2,3 Гц, 1H), 6,92 (td, J=9,0, 6,9 Гц, 1H), 4,08 (d, J=2,7 Гц, 3H), 2,60 (s, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -129,21 (d, J=19,0 Гц), -153,39 (d, J=19,0 Гц) ppm.

### [00625] Стадия 2:

В перемешиваемую суспензию гидрида натрия (1,05 г, 60% (масс./масс.), 26,253 ммоль) в ДМФА (40 мл) при комнатной температуре добавляли раствор бензилового спирта (2,9 г, 26,818 ммоль) в ДМФА (10 мл) и перемешивали смесь в течение 5 минут. Добавляли 1-(3,4-дифтор-2-метоксифенил)этан-1-он (5 г, 26,859 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли НСl (10 мл 2 н. водного раствора) и солевой раствор (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (100 мл, затем 50 мл). Промывали объединенные органические экстракты соевым раствором (2×20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>, от 10 до 30% EtOAc в гептане) приводила к получению 1-(4-(бензилокси)-3-фтор-2-метоксифенил)этан-1-она (5,03 г, 68%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,51 (dd, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,44-7,34 (m, 5H), 6,76 (dd, J=8,9, 7,1 Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,03 (d, J=2,3 Гц, 3H), 2,58 (s, 3H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 274,1005, эксперимент 273,02 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 0,98 минуты.

### [00626] Стадия 3:

[00627] В перемешиваемый раствор Ti(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (24 г, 54,0 ммоль) и хлорной

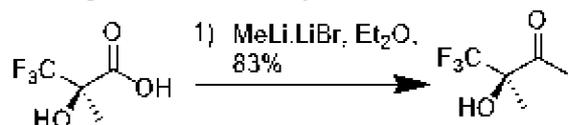
кислоты (50 мл, 60% (масс./об.) в воде, 298,63 ммоль) в MeOH (200 мл) по каплям добавляли раствор 1-(4-(бензилокси)-3-фтор-2-метоксифенил)этан-1-она (14,8 г, 53,958 ммоль) в MeOH (50 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4,5 часа. Фильтровали реакционную смесь, промывая MeOH (2×50 мл). Выливали фильтрат в воду (1 л) и экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл). Промывали объединенные органические экстракты водой (100 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-2-(4-бензилокси-3-фтор-2-метоксифенил)ацетата (15,25 г, 84%) в виде желтого маслянистого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,44-7,32 (m, 5H), 6,84 (dd, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 6,67 (t, J=8,2 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,93 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (s, 2H) ppm. ИЭР-МС *m/z* расчет 304,1111, эксперимент 305,19 (M+1)<sup>+</sup>; время удерживания: 2,44 минуты.

[00628] Стадия 4:

[00629] В раствор гидроксида натрия (6 г, 150,01 ммоль) в MeOH (30 мл) и воде (10 мл) добавляли метил-2-(4-бензилокси-3-фтор-2-метоксифенил)ацетат (15,2 г, 49,949 ммоль). Выдерживали раствор при комнатной температуре в течение 14 часов с получением оранжевого твердого вещества. Разбавляли неочищенный продукт 2 н. раствором гидроксида натрия (200 мл) и промывали дихлорметаном (2×30 мл). Подкисляли водный слой 6 М хлороводородной кислотой (100 мл) и экстрагировали смесью дихлорметан-изопропанол (9:1, 2×150 мл). Сушили объединенные органические экстракты (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-(бензилокси)-3-фтор-2-метоксифенил)уксусной кислоты (13,15 г, 85%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46-7,33 (m, 5H), 6,85 (dd, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 6,69 (t, J=8,0 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,96 (d, J=2,3 Гц, 3H), 3,62 (s, 2H) ppm; OH кислоты не наблюдали. ИЭР-МС *m/z* расчет 290,0954, эксперимент 289,0 (M-1)<sup>-</sup>; время удерживания: 2,19 минуты.

Промежуточное соединение Q

(*R*)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-он



[00630] Стадия 1:

[00631] В стеклянный реактор с рубашкой, высушенный и помещенный в атмосферу азота, помещали (*R*)-3,3,3-трифтор-2-гидрокси-2-метилпропановую кислоту (1,0 кг, 6,3261 моль) и диэтиловый эфир (10 л). Медленно добавляли комплекс метиллития-бромид лития (3,4 л, 1,5 М в Et<sub>2</sub>O, 5,1000 моль), происходило выделение газа и тепла. Охлаждали реактор, поддерживая температуру примерно 16°C. Затем медленно добавляли комплекс метиллития с бромидом лития (6,1 л, 2,2 М в Et<sub>2</sub>O, 13,420 моль). После добавления в общей сложности 2 эквивалентов выделение газа прекращалось, и снижали скорость добавления. Перемешивали смесь в течение ночи при температуре окружающей среды. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и переносили в

экстракционную колбу, содержащую смесь воды (6 л), льда (2 л) и солевого раствора (2 л). Нейтрализовали смесь, добавляя лимонную кислоту (1,6 кг, 960,96 мл, 8,3280 моль), и перемешивали в течение 30 минут. Отделяли водную фазу и экстрагировали диэтиловым эфиром (2×2,5 л). Концентрировали объединенные органические слои в вакууме примерно до 2 л. Дистиллят имел желтую окраску и состоял из 0,8% (масс./масс.) продукта. После дополнительной перегонки из дистиллята выделяли только 25 г продукта. Дополнительно концентрировали остаток после перегонки в перегонной установке с колонной Vigreux (высота 30 см) при нормальном давлении. Продолжали перегонку при пониженном давлении (770 мбар) и постепенно снижали давление (до 200 мбар), охлаждая при этом колбу для сбора во льду и используя охлаждающую ловушку между насосом и установкой. Собирали смешанные фракции, пока температура перегонки не достигала 71°C. Затем собирали основную фракцию (590 г), пока температура перегонки не падала ниже 70°C. Выливали объединенные смешанные фракции в солевой раствор и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×75 мл). Сушили объединенные органические слои (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в перегонной установке при нормальном давлении. Перегоняли продукт при пониженном давлении (200 мбар) с получением продукта в виде бесцветного маслянистого вещества (198 г). Повторно перегоняли собранные смешанные фракции с получением дополнительного количества продукта (44,25 г). Объединяли все порции продукта (857 г), сушили, добавляя карбонат калия (52 г), и оставляли отстаиваться на 6 часов. Количество воды падало ниже поддающегося обнаружению уровня, и фильтровали смесь через стеклянный фильтр с получением (*R*)-4,4,4-трифтор-3-гидрокси-3-метилбутан-2-она (815 г, 83%) в виде бесцветного маслянистого вещества (815 г). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,33 (s, 1H), 2,40 (d, J=1,1 Гц, 3H), 1,57 (d, J=1,1 Гц, 3H) ppm. <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, хлороформ-*d*) δ -77,96 ppm.

### Пример 13

#### **Исследование E-VIPR для обнаружения и измерения свойств ингибирования**

#### **Nav**

[00632] Натриевые ионные каналы представляют собой потенциал-зависимые белки, которые могут активироваться при индуцировании изменений мембранного потенциала в результате наложения электрических полей. Прибор для электростимуляции и способы применения, называемые E-VIPR, описаны в международной публикации WO 2002/008748 А3 и С.-J. Huang et al. *Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential*, 24 Nature Biotech. 439-46 (2006), содержание обеих из которых включено посредством ссылок во всей полноте. Прибор содержит манипулятор для микротитровальных планшетов, оптическую систему для возбуждения кумаринового красителя при одновременной регистрации испускания кумарина и оксонола, генератор сигналов специальной формы, усилитель, управляемый силой тока или напряжением, и пары параллельных электродов, которые вводят в лунки планшета для исследования. Под контролем интегрированной компьютерной программы указанный прибор передает запрограммированные

пользователем протоколы электрических стимулов в клетки в лунках микротитровального планшета.

[00633] За 16-20 часов до проведения исследования на системе E-VIPR высевали клетки НЕК, экспрессирующие усеченную форму  $Na_v1.8$  человека с полноразмерной активностью канала, в микротитровальные 384-луночные планшеты, предварительно покрытые матригелем, при плотности 25000 клеток на лунку. В конечную клеточную суспензию добавляли 2,5-5% KIR2.1 вируса VacMam перед посевом в клеточные планшеты. Выращивали клетки НЕК в среде Игла в модификации Дульбекко (DMEM), дополненной 10% ЭБС (эмбриональная бычья сыворотка, квалифицированная; Sigma, кат.№ F4135), 1% NEAA (заменяемые аминокислоты, Gibco, кат.№ 11140), 1% HEPES (Gibco, кат.№ 15630), 1% пен.-стреп. (пенициллин-стрептомицин; Gibco, кат.№ 15140) и 5 мкг/мл бластицидина (Gibco, кат.№ R210-01). Размножали клетки в колбах для клеточных культур с вентилируемой крышкой при 90-95% влажности и 5%  $CO_2$ .

[00634] Реагенты и маточные растворы:

[00635] 100 мг/мл Pluronic F-127 (Sigma, кат.№ P2443) в сухом ДМСО

[00636] Планшеты для соединений: Corning, 384-луночный полипропиленовый круглодонный планшет, кат.№ 3656

[00637] Планшеты для клеток: 384-луночные планшеты, обработанные тканевой культурой (Greiner, кат.№ 781091-2B)

[00638] 2,5-5% вирус KIR 2.1 VacMam (получали в лаборатории), полученный согласно описанию раздела 3.3 в J. A. Fornwald et al., *Gene Expression in Mammalian Cells Using VacMam, a Modified Baculovirus System*, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016), полное содержание которой включено посредством ссылки. Применяемая концентрация может зависеть от вирусного титра каждой партии.

[00639] 5 mM DiSBAC<sub>6</sub>(3), потенциал-зависимый акцептор оксонола (№ CAS 169211-44-3; 5-[3-(1,3-дигексилгексагидро-4,6-диоксо-2-тиоксо-5-пиримидинил)-2-пропен-1-илиден]-1,3-дигексилдигидро-2-тиоксо-4,6(1H,5H)-пиримидиндион) в сухом ДМСО. Получение DiSBAC<sub>6</sub>(3) аналогично получению DiSBAC<sub>4</sub>(3), как описано в *Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells*, Gonzalez, J.E. and Tsien, R.Y. (1995) *Biophys. J.* 69, 1272-1280.

[00640] 5 mM CC2-DMPE, коммерчески доступный иммобилизованный на мембране кумариновый фосфолипидный донор FRET (ThermoFisher Scientific, кат.№ K1017, № CAS 393782-57-5; 1,1'-[(1R)-1-[8-(6-хлор-7-гидрокси-2-оксо-2H-1-бензопиран-3-ил)-3-гидрокси-3-оксидо-8-оксо-2,4-диокса-7-аза-3-фосфаокт-1-ил]-1,2-этанндиловый] эфир тетрадекановой кислоты), получали в сухом ДМСО. См. также, *Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer*, Gonzalez, J.E. and Tsien, R.Y. (1997) *Chem. Biol.* 4, 269-277.

[00641] Соединение для подавления фонового сигнала в исследовании напряжения (VABSC-1) получали в H<sub>2</sub>O (89-363 mM, диапазон, используемый для поддержания растворимости)

[00642] Сыворотка крови человека (HS, Millipore, кат.№ S1P1-01KL или Sigma SLBR5469V и SLBR5470V, в виде смеси 50%/50%, для конечной концентрации в исследовании 25%)

[00643] Промывочный буфер 1:

Хлорид натрия 160 мМ (9,35 г/л), хлорид калия, 4,5 мМ (0,335 г/л), глюкоза 10 мМ (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 мМ (0,095 г/л), хлорид кальция 2 мМ (0,222 г/л), HEPES 10 мМ (2,38 г/л) в воде.

[00644] Промывочный буфер 1 с Na/TMA Cl:

Хлорид натрия 96 мМ (5,61 г/л), хлорид калия 4,5 мМ (0,335 г/л), тетраметиламмоний (TMA)-Cl 64 мМ (7,01 г/л), глюкоза 10 мМ (1,8 г/л), хлорид магния (безводный) 1 мМ (0,095 г/л), хлорид кальция 2 мМ (0,222 г/л) HEPES 10 мМ (2,38 г/л) в воде.

[00645] Раствор гексилового красителя (2X концентрация):

Промывочный буфер 1, содержащий 0,5%  $\beta$ -циклодекстрина (готовили свежий раствор перед каждым применением, Sigma, кат.№ C4767), 8 мкМ CC2-DMPE и 2 мкМ DiSBAC<sub>6</sub>(3). Готовили раствор, добавляя 10% маточный раствор Pluronic F127 в объеме, равном суммарному объему CC2-DMPE и DiSBAC<sub>6</sub>(3). Готовили в следующем порядке: сначала смешивали Pluronic и CC2-DMPE, затем добавляли DiSBAC<sub>6</sub>(3), после этого при перемешивании на вортексе добавляли промывочный буфер 1/ $\beta$ -циклодекстрин.

[00646] Буфер для введения соединения (2X концентрация): Промывочный буфер 1 с Na/TMA Cl, содержащий HS (не использовали в экспериментах, которые проводили без сыворотки крови человека (HS)) 50%, VABSC-1 1 мМ, БСА 0,2 мг/мл (в промывочном буфере 1), KCl 9 мМ, ДМСО 0,625%.

[00647] Протокол исследования (7 ключевых стадий):

[00648] 1) Для достижения конечной концентрации в каждой лунке предварительно вносили 375 нл каждого соединения (в чистом ДМСО) в полипропиленовые планшеты для соединений при 240х целевой конечной концентрации из маточного раствора с промежуточной концентрацией 0,075 мМ, для получения кривой зависимости доза-ответ из 11 точек при 3-кратном разбавлении, в результате получали максимальную дозу с 300 нМ конечной концентрацией в клеточном планшете. Контроль со средой-носителем (чистый ДМСО) и положительный контроль (подтвержденный ингибитор Na<sub>v</sub>1.8, конечная концентрация 25 мкМ в ДМСО в исследовании) добавляли вручную в наиболее удаленные от центра ряды каждого планшета соответственно. Повторно заполняли планшет с соединением 45 мкл на лунку буфера для введения соединения, что приводило к 240-кратному разбавлению соединения после переноса соединения в клеточный планшет при отношении 1:1 (см. стадию 6). Конечная концентрация ДМСО во всех лунках в исследовании составляла 0,625% (0,75% ДМСО добавляли в буфер для введения соединения до конечной концентрации ДМСО 0,625%). Указанный протокол разведения в исследовании корректировали для обеспечения возможности испытания более высокого диапазона доз в присутствии HS или в случае изменения конечного объема в

исследовании.

[00649] 2) Готовили раствор гексилового красителя.

[00650] 3) Подготавливали клеточные планшеты. В день исследования откачивали среду и трижды промывали клетки 80 мкл промывочного буфера 1, сохраняя остаточный 25 мкл объем в каждой лунке.

[00651] 4) Вводили 25 мкл на лунку раствора гексилового красителя в клеточные планшеты. Инкубировали клетки в течение 20 минут при комнатной температуре или в условиях окружающей среды без доступа света.

[00652] 5) Вводили 45 мкл на лунку буфера для введения соединений в планшеты для соединений.

[00653] 6) Трижды промывали клеточные планшеты 80 мкл на лунку промывочного буфера 1, сохраняя 25 мкл остаточного объема. Затем переносили 25 мкл на лунку из планшета для соединений в каждый клеточный планшет. Инкубировали смесь в течение 30 минут при комнатной температуре/в условиях окружающей среды.

[00654] 7) Анализировали клеточный планшет, содержащий соединение, на E-VIPR с использованием управляемого силой тока усилителя для доставки стимулирующих волновых импульсов с использованием симметричной двухфазной волны. Программируемые пользователем протоколы электрических стимулов включали импульсы 1,25-4 А шириной 4 миллисекунды (в зависимости от состава электрода), которые доставляли при частоте 10 Гц в течение 10 секунд. Для каждой лунки в течение 0,5 секунды проводили регистрацию сигнала до стимуляции для получения исходного уровня значений интенсивности до стимуляции. После стимулирующей волны проводили регистрацию сигнала в течение 0,5 секунды для изучения релаксации до состояния покоя. Все ответы E-VIPR измеряли при скорости сбора данных 200 Гц.

[00655] Анализ данных:

[00656] Анализировали данные и указывали как нормированные отношения значений интенсивности испускания, измеренных в каналах 460 нм и 580 нм. Зависимость ответа от времени указывали как отношения, полученные при помощи следующей формулы:

$$R(t) = \frac{(\text{интенсивность}_{460 \text{ нм}})}{(\text{интенсивность}_{580 \text{ нм}})}$$

[00657] Данные дополнительно преобразовывали (т.е. нормировали), вычисляя начальные ( $R_i$ ) и конечные ( $R_f$ ) отношения. Они представляли собой средние величины отношений во время части или всего периода до стимуляции и во время отбора образцов в период стимуляции. Затем вычисляли отношение флуоресценции ( $R_f/R_i$ ) и указывали его зависимость от времени.

[00658] Получали ответы в контрольных образцах, проводя исследования в присутствии положительного контроля и без фармакологических агентов (отрицательный контроль со средой-носителем ДМСО). Ответы в отрицательных ( $N$ ) и положительных ( $P$ ) контрольных образцах вычисляли, как указано выше. Затем определяли

антагонистическую активность  $A$  соединения в % как:

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

где  $X$  представляет собой ответ в виде отношения для исследуемого соединения (т.е. максимальную величину ответа в виде отношения или количество пиков потенциала действия в начале последовательности импульсов в присутствии исследуемого соединения). При помощи данного протокола исследования строили кривые зависимости доза-ответ и получали значения  $IC_{50}$  для разных соединений согласно настоящему изобретению.

[00659] Соединения с измеренным значением  $IC_{50}$  менее 0,01 мкМ в исследовании E-VIPR, описанном выше, включают 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 14, 15, 16, 37, 38, 40, 42, 47, 49, 51, 53, 54, 60, 70, 80, 82, 83 и 84.

[00660] Соединения с измеренным значением  $IC_{50}$ , которое составляло менее 0,1 мкМ, но 0,01 мкМ или более, в исследовании E-VIPR, описанном выше, включают 9, 10, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 35, 45, 56, 59, 66, 73, 85, 86 и 91.

[00661] Соединения с измеренным значением  $IC_{50}$ , которое составляло менее 1 мкМ, но 0,1 мкМ или более, в исследовании E-VIPR, описанном выше, включают 23, 24, 26, 29, 31, 33, 36, 55, 62, 71, 87 и 88.

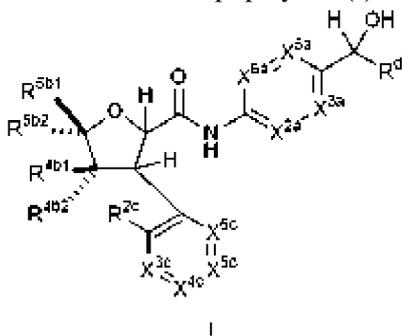
[00662] Соединения с измеренным значением  $IC_{50}$ , которое составляло 1 мкМ или более, в исследовании E-VIPR, описанном выше, включают 25, 27, 28, 30, 32, 34, 39, 41, 43, 44, 46, 48, 50, 52, 57, 58, 61, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 72, 74, 75, 77, 78, 79, 81, 89 и 90.

[00663] Значение  $IC_{50}$  в исследовании E-VIPR, описанном выше, не были определены для соединений 5, 13 и 76.

[00664] Многие модификации и изменения вариантов реализации, описанных в настоящем документе, могут быть выполнены, не отступая от объема защиты, что будет очевидно специалистам в данной области техники. Конкретные варианты реализации, описанные в настоящем документе, предложены исключительно в качестве примеров.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X<sup>2a</sup> представляет собой N, N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> или C-R<sup>2a</sup>;

X<sup>3a</sup> представляет собой N или N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>;

X<sup>5a</sup> представляет собой N, N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> или C-R<sup>5a</sup>;

X<sup>6a</sup> представляет собой N, N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> или C-R<sup>6a</sup>;

R<sup>d</sup> представляет собой (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(CHR<sup>e</sup>)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>H;

каждый *m*, *n* и *p* независимо равен 0 или 1;

R<sup>e</sup> представляет собой H, OH, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси;

каждый R<sup>2a</sup> и R<sup>6a</sup> независимо представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил;

R<sup>5a</sup> представляет собой H, галоген, CH<sub>2</sub>OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил;

каждый R<sup>4b1</sup> и R<sup>4b2</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил;

каждый R<sup>5b1</sup> и R<sup>5b2</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил;

X<sup>3c</sup> представляет собой N или C-R<sup>3c</sup>;

X<sup>4c</sup> представляет собой N или C-R<sup>4c</sup>;

X<sup>5c</sup> представляет собой N или C-R<sup>5c</sup>;

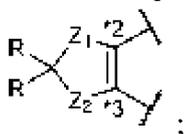
X<sup>6c</sup> представляет собой N или C-R<sup>6c</sup>;

R<sup>2c</sup> представляет собой H, OH, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкокси или -L<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил), при этом указанный циклоалкил необязательно замещен 1-2 атомами галогенов;

L<sup>1</sup> представляет собой связь или O;

L<sup>2</sup> представляет собой связь или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилен;

R<sup>3c</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил; или X<sup>3c</sup> представляет собой C-R<sup>3c</sup>, и R<sup>2c</sup> и R<sup>3c</sup> совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



каждый  $Z_1$  и  $Z_2$  независимо представляет собой O или  $\text{CH}_2$ ;

каждый R независимо представляет собой H или галоген;

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

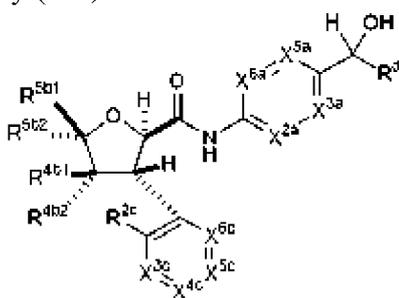
$R^{5c}$  представляет собой H, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  галогеналкил; и

$R^{6c}$  представляет собой H, галоген,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  галогеналкил;

при условии, что не более двух из  $X^{2a}$ ,  $X^{3a}$ ,  $X^{5a}$  и  $X^{6a}$  представляют собой N или  $\text{N}^+$ -O<sup>-</sup>; и

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

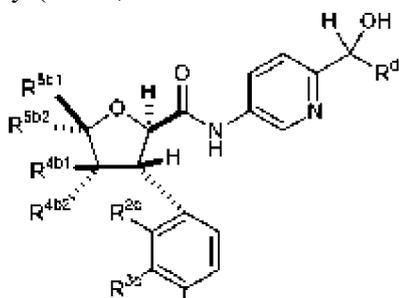
2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I-A)



I-A

или его фармацевтически приемлемая соль.

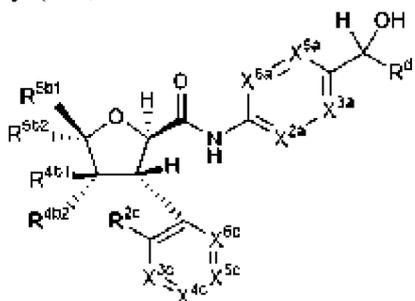
3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I-A-1)



I-A-1

или его фармацевтически приемлемая соль.

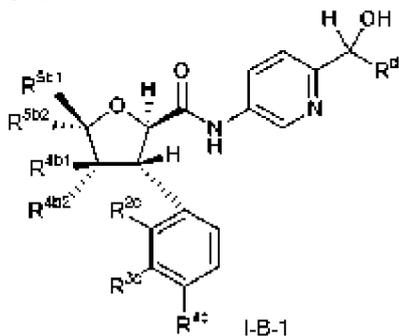
4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I-B)



I-B

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу (I-B-1)



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1, 2 и 4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{2a}$  представляет собой  $C-R^{2a}$ , и  $R^{2a}$  представляет собой H.

7. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4 и 6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{3a}$  представляет собой N.

8. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4 и 6 и 7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{5a}$  представляет собой N или  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой H, галоген или  $CH_2OH$ ,

необязательно при этом  $X^{5a}$  представляет собой  $C-R^{5a}$ , и  $R^{5a}$  представляет собой H, F или  $CH_2OH$ .

9. Соединение по любому из пп. 1, 2, 4 и 6-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{6a}$  представляет собой N или  $C-R^{6a}$ , и  $R^{6a}$  представляет собой H,

необязательно при этом  $X^{6a}$  представляет собой  $C-R^{6a}$ , и  $R^{6a}$  представляет собой H.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{4b1}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил,

необязательно при этом  $R^{4b1}$  представляет собой H или  $CH_3$ .

11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{4b2}$  представляет собой H или  $C_1-C_6$  алкил,

необязательно при этом  $R^{4b2}$  представляет собой H или  $CH_3$ .

12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{5b1}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил,

необязательно при этом  $R^{5b1}$  представляет собой  $CH_3$  или  $CF_3$ .

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{5b2}$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил или  $C_1-C_6$  галогеналкил,

необязательно при этом  $R^{5b2}$  представляет собой  $CH_3$  или  $CF_3$ .

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^{2c}$  представляет собой OH, галоген,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  алкокси или  $C_1-C_6$  галогеналкокси,

необязательно при этом  $R^{2c}$  представляет собой  $\text{OH}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{OCD}_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$  или  $\text{OCH}_2\text{CHF}_2$ .

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{3c}$  представляет собой  $\text{N}$  или  $\text{C-R}^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой  $\text{H}$ , галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкил или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галогеналкил,

необязательно при этом  $X^{3c}$  представляет собой  $\text{C-R}^{3c}$ ; и  $R^{3c}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHF}_2$  или  $\text{CF}_3$ .

16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{4c}$  представляет собой  $\text{C-R}^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой  $\text{H}$ , галоген,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галогеналкил,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси или  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галогеналкокси,

необязательно при этом  $X^{4c}$  представляет собой  $\text{C-R}^{4c}$ ; и  $R^{4c}$  представляет собой  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{OCHF}_2$ ,  $\text{OCF}_3$ .

17. Соединение по любому из пп. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{5c}$  представляет собой  $\text{C-R}^{5c}$ ; и  $R^{5c}$  представляет собой  $\text{H}$ .

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $X^{6c}$  представляет собой  $\text{C-R}^{6c}$ ; и  $R^{6c}$  представляет собой  $\text{H}$ .

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^d$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_p\text{H}$ ,

необязательно при этом  $R^d$  представляет собой  $\text{H}$  или  $\text{CH}_3$ .

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^d$  представляет собой  $(\text{CHR}^e)_n(\text{CH}_2)_p\text{H}$ ,

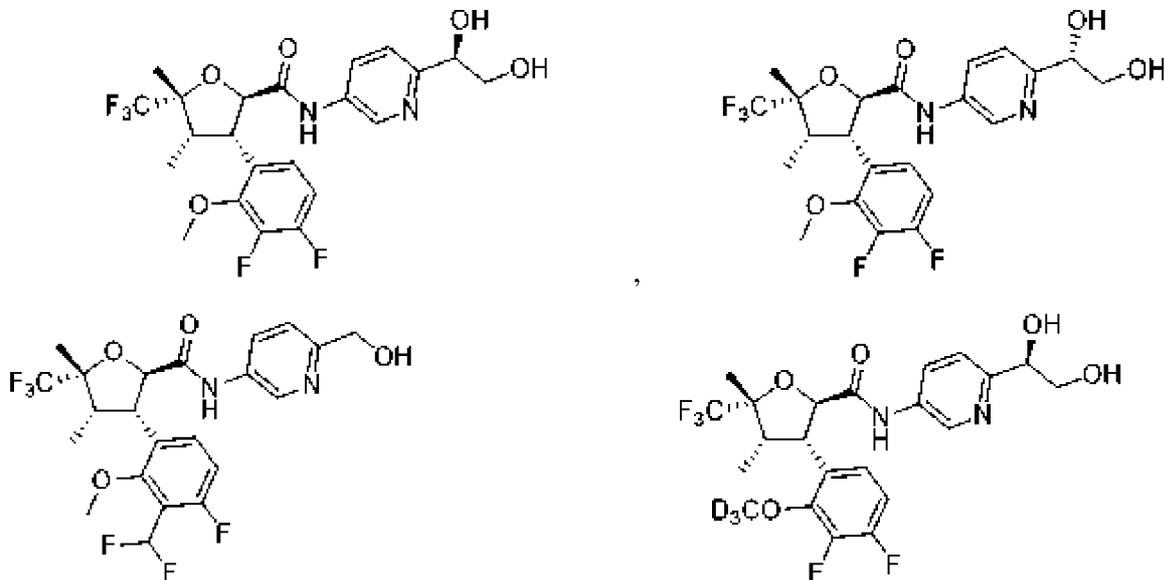
необязательно при этом  $R^d$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  или  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ .

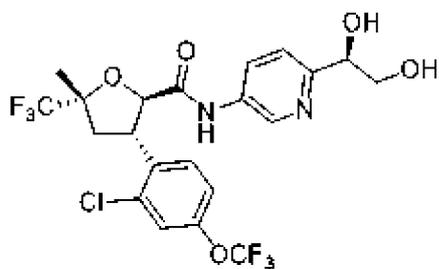
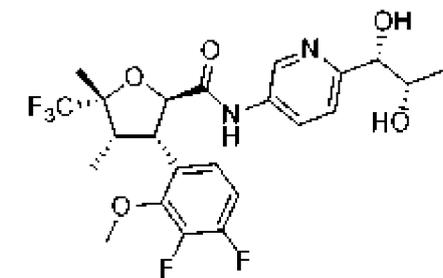
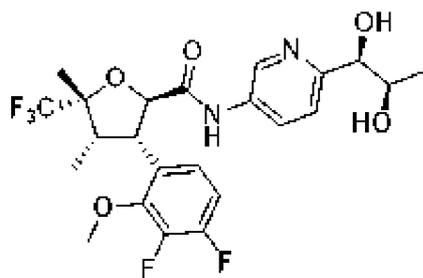
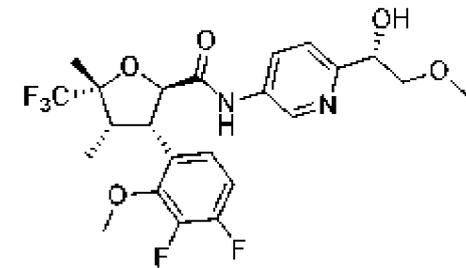
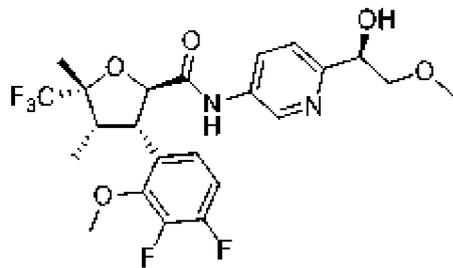
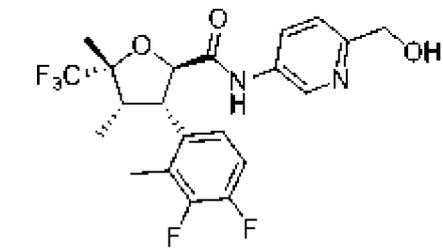
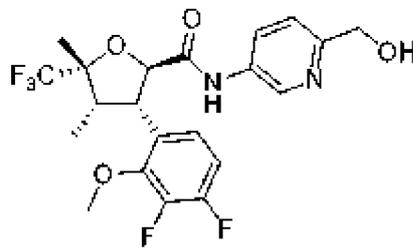
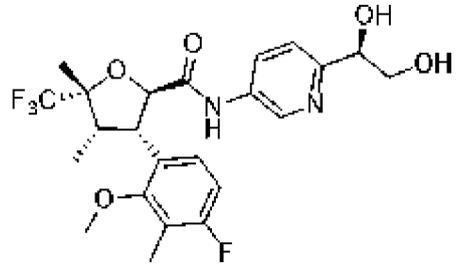
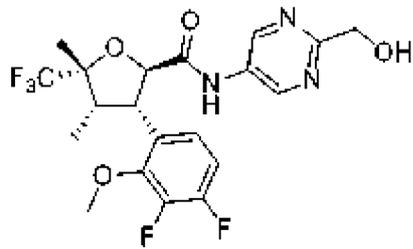
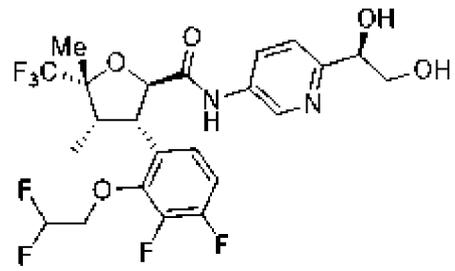
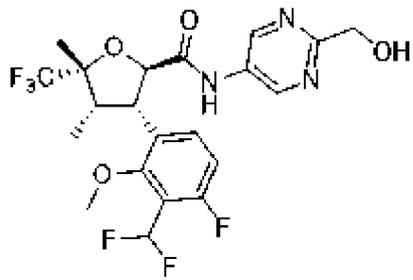
21. Соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^d$  представляет собой  $(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^e)_n\text{H}$ ,

необязательно при этом  $R^d$  представляет собой  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  или  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ .

22. Соединение, выбранное из таблицы А, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение, выбранное из:





и

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по любому из пп. 1-23 в несольевой форме.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное

количество соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли или соединения по п. 24 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред-носителей.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемую соль или соединение по п. 24 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или сред-носителей.

27. Способ ингибирования потенциалзависимого натриевого канала у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по п. 24 или фармацевтической композиции по пп. 25 или 26,

необязательно при этом потенциалзависимый натриевый канал представляет собой  $Na_v1.8$ .

28. Способ лечения или снижения тяжести у субъекта хронической боли, боли в кишечнике, нейропатической боли, скелетно-мышечной боли, острой боли, воспалительной боли, боли, вызванной раком, идиопатической боли, послеоперационной боли, висцеральной боли, рассеянного склероза, синдрома Шарко-Мари-Тута, недержания, патологического кашля или сердечной аритмии, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по п. 24 или фармацевтической композиции по пп. 25 или 26.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный способ включает лечение или снижение тяжести нейропатической боли у субъекта,

необязательно при этом:

нейропатическая боль включает постгерпетическую невралгию; или

нейропатическая боль включает нейропатию малых волокон; или

нейропатическая боль включает идиопатическую нейропатию малых волокон; или

нейропатическая боль включает диабетическую нейропатию,

необязательно при этом диабетическая нейропатия включает диабетическую периферическую нейропатию.

30. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный способ включает лечение или снижение тяжести скелетно-мышечной боли у субъекта,

необязательно при этом скелетно-мышечная боль включает боль, вызванную остеоартритом.

31. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный способ включает лечение или снижение тяжести острой боли у субъекта,

необязательно при этом острая боль включает острую послеоперационную боль.

32. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный способ включает лечение или снижение тяжести послеоперационной боли у субъекта,

необязательно при этом:

послеоперационная боль включает боль после буннионэктомии; или

послеоперационная боль включает боль после абдоминопластики; или  
послеоперационная боль включает боль после герниорафии.

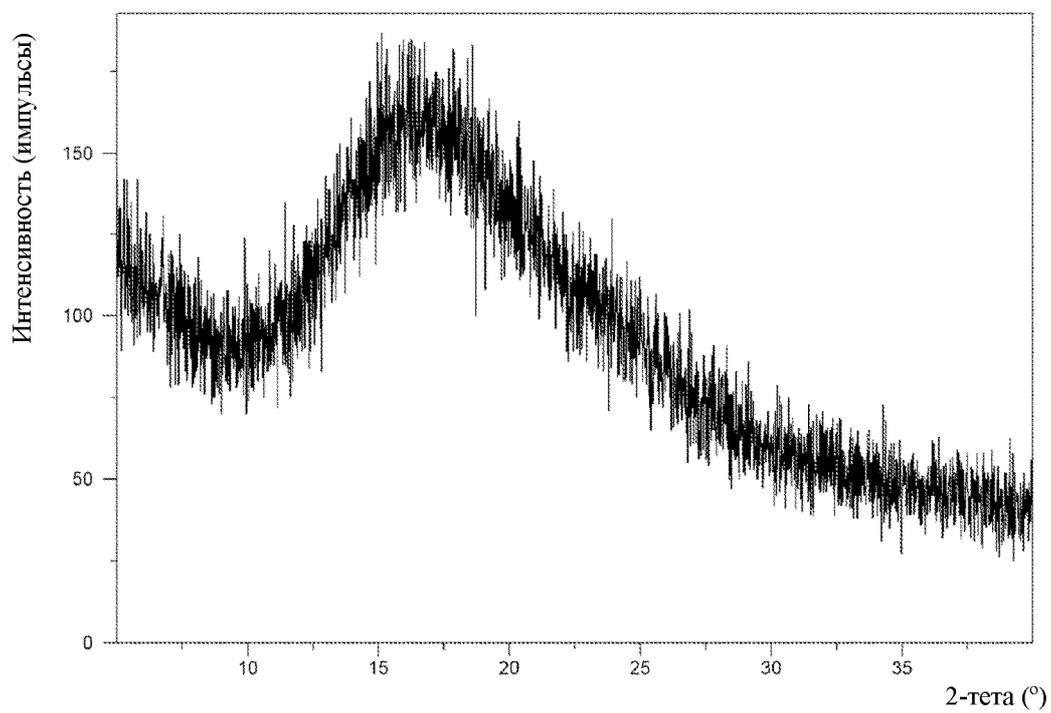
33. Способ по п. 28, отличающийся тем, что указанный способ включает лечение или снижение тяжести висцеральной боли у субъекта.

34. Способ по любому из пп. 27-33, отличающийся тем, что указанного субъекта лечат одним или более дополнительными терапевтическими агентами, которые вводят одновременно с, до или после лечения соединением, фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией.

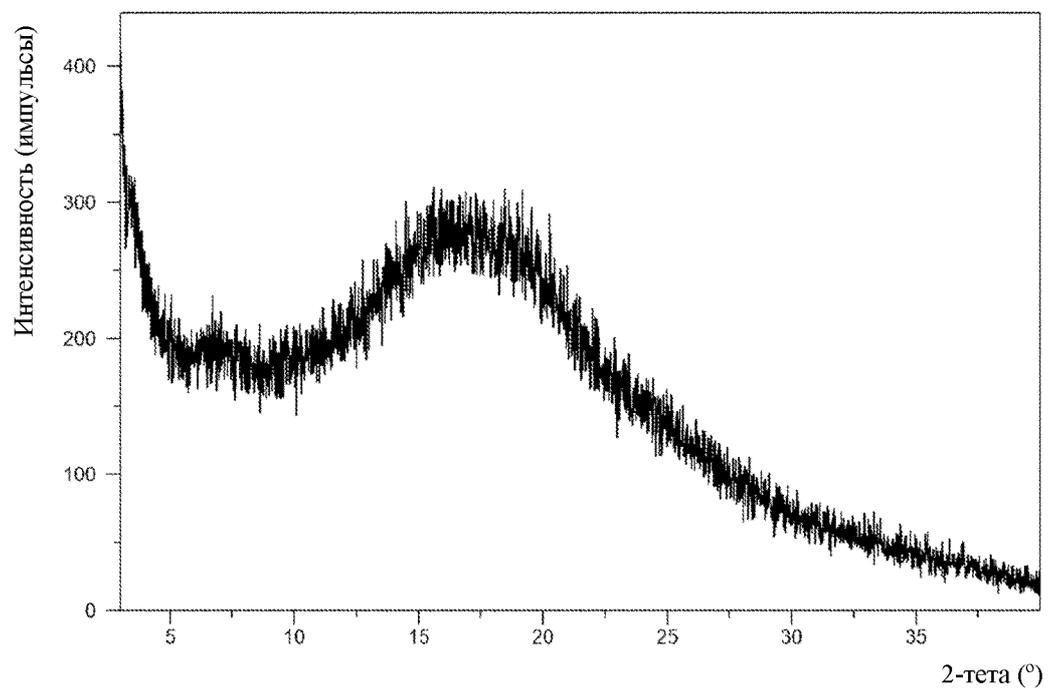
35. Применение соединения по любому из пп. 1-23 или его фармацевтически приемлемой соли, соединения по п. 24 или фармацевтической композиции по пп. 25 или 26 в качестве лекарственного средства.

По доверенности

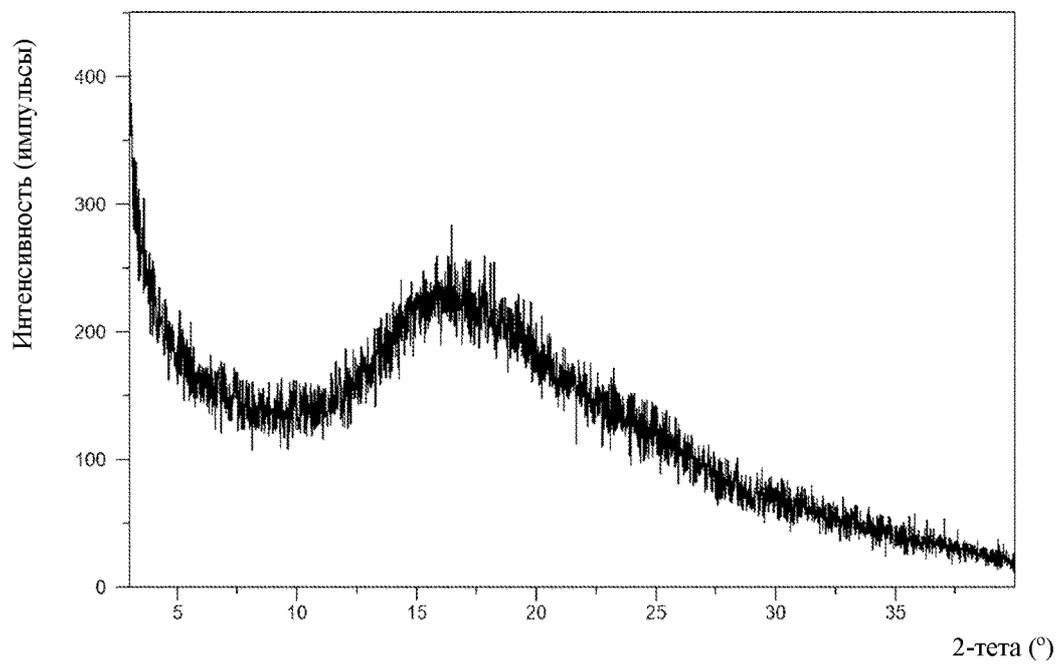
ФИГ. 1



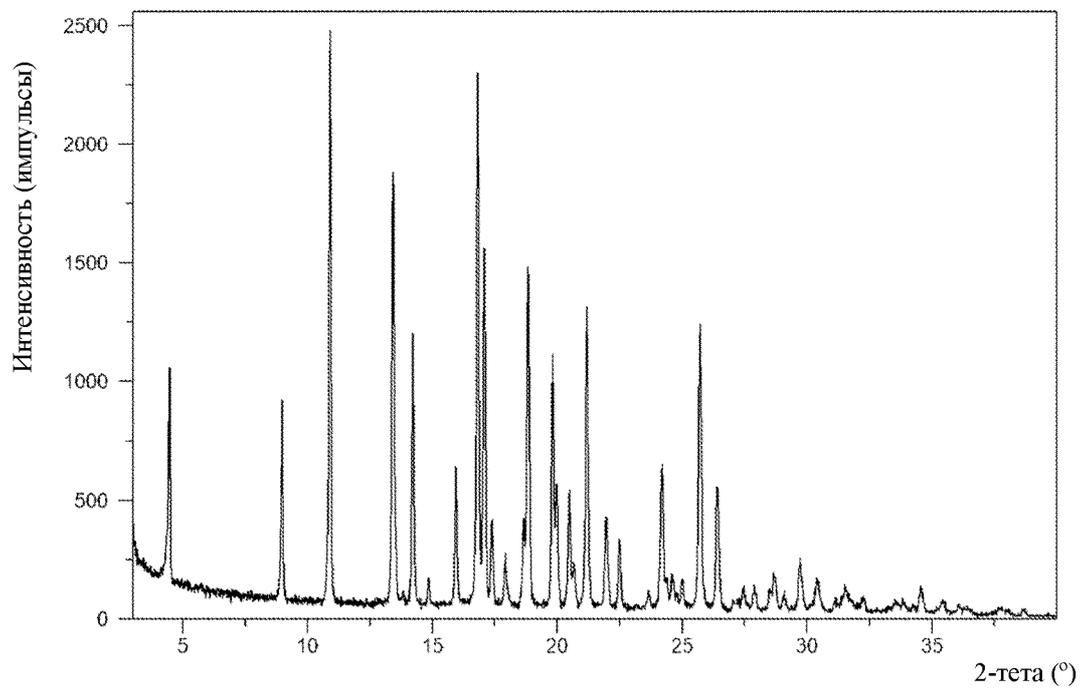
ФИГ. 2



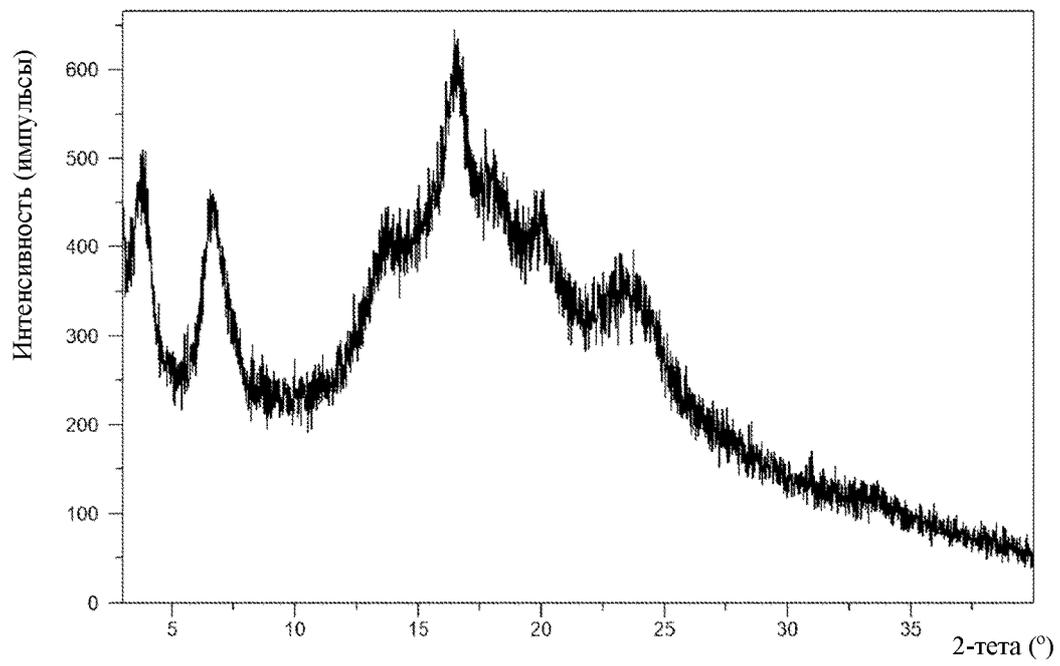
ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6

