

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045055**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

**2023.10.27**

(21) Номер заявки

**202191053**

(22) Дата подачи заявки

**2019.11.18**

(51) Int. Cl. **C07D 207/08** (2006.01)  
**C07D 211/22** (2006.01)  
**C07D 265/30** (2006.01)  
**C07D 279/12** (2006.01)  
**C07D 401/06** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 417/06** (2006.01)  
**A61P 7/06** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 31/4523** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61K 31/5375** (2006.01)  
**A61K 31/5377** (2006.01)  
**A61K 31/54** (2006.01)  
**A61K 31/541** (2006.01)

---

**(54) СОЕДИНЕНИЯ 2-ФОРМИЛ-3-ГИДРОКСИФЕНИЛОКСИМЕТИЛА В КАЧЕСТВЕ  
МОДУЛЯТОРА ГЕМОГЛОБИНА**


---

(31) **62/769,196; 62/821,314; 62/848,773;  
62/883,313**(32) **2018.11.19; 2019.03.20; 2019.05.16;  
2019.08.06**(33) **US**(43) **2021.10.12**(86) **PCT/US2019/062054**(87) **WO 2020/106642 2020.05.28**

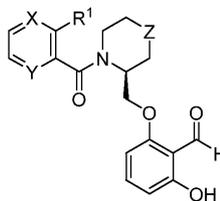
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ГЛОБАЛ БЛАД ТЕРАПЬЮТИКС,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Ли Чжэ (US)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(56) **WO-A1-2014150268**

(57) Изобретение в общем относится к соединению формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и содержащим его фармацевтическим композициям, которые пригодны в качестве модуляторов гемоглобина, и способам их применения для лечения расстройств, опосредованных гемоглобином.



формула I

**B1****045055****045055****B1**

### Перекрестные ссылки на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно Кодексу США, Том 35, §119(e) на основании предварительной заявки на патент США № 62/769,196, поданной 19 ноября 2018 г., предварительной заявки на патент США № 62/821,314, поданной 20 марта 2019 г., предварительной заявки на патент США № 62/848,773, поданной 16 мая 2019 г., и предварительной заявки на патент США № 62/883,313, поданной 6 августа 2019 г., содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

### Область техники

В настоящей заявке предложены соединения и фармацевтические композиции, подходящие в качестве модуляторов гемоглобина, и способы их применения для лечения расстройств, опосредованных гемоглибином.

### Уровень техники

Серповидно-клеточная болезнь представляет собой заболевание красных кровяных телец, распространенное, в частности, у лиц африканского и средиземноморского происхождения. В основе серповидно-клеточной болезни лежит серповидный гемоглобин (HbS), который содержит точечную мутацию относительно преобладающей пептидной последовательности гемоглобина типа А (HbA).

Гемоглобин (Hb) переносит молекулы кислорода из легких в различные ткани и органы по всему телу. Гемоглобин связывает и высвобождает кислород посредством конформационных изменений. Серповидный гемоглобин (HbS) содержит точечную мутацию, при которой глутаминовая кислота заменяется валином, что делает серповидный гемоглобин чувствительным к полимеризации в условиях гипоксии, что придает содержащим серповидный гемоглобин красным кровяным тельцам их характерную серповидную форму. Серповидные клетки также являются более жесткими, чем нормальные красные кровяные тельца, и свойственное им отсутствие гибкости может привести к закупорке кровеносных сосудов.

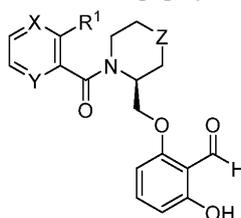
2-Гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид (также известный как вокселотор или GBT440), модулятор гемоглобина, который увеличивает сродство гемоглобина к кислороду и, следовательно, ингибирует полимеризацию серповидного гемоглобина в условиях гипоксии, в настоящее время проходит 3 фазу клинических испытаний для лечения серповидно-клеточной болезни (NCT03036813).

В документе WO 2014/150268 описаны модуляторы гемоглобина, которые являются структурно родственными для соединений, раскрытых в настоящем описании.

Существует потребность в соединениях, которые способны лечить нарушения, опосредованные аномальным гемоглибином, таким как серповидный гемоглобин, и способах лечения таких расстройств. Особый интерес представляют соединения, которые обладают улучшенным фармакокинетическим профилем по сравнению с известными модуляторами гемоглобина при сохранении или улучшении эффективности, поскольку такие соединения позволят применять благоприятные схемы введения доз (например, более низкие и/или менее частые дозы).

### Сущность изобретения

В настоящем описании предложено соединение формулы I:



I,

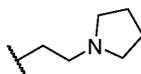
или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где:

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

Z отсутствует или представляет собой CH<sub>2</sub>, O или S; а также

R<sup>1</sup> представляет собой моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил), дигидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN или



Некоторые варианты реализации изобретения относятся к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, как указано в настоящем описании, или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемую соль каждого из них, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Некоторые варианты реализации изо-

бретения относятся к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, как указано в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Некоторые варианты реализации изобретения относятся к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, как указано в настоящем описании, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем описании также предложены способы увеличения сродства гемоглобина к кислороду (например, гемоглобина типа S) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту соединения, как указано в настоящем описании, или фармацевтической композиции, как указано в настоящем описании.

В настоящем описании также предложены способы лечения расстройства, опосредованного гемоглобином, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту соединения, как указано в настоящем описании, или фармацевтической композиции, как указано в настоящем описании.

В настоящем описании также предложены способы лечения серповидно-клеточной болезни у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту соединения, как указано в настоящем описании, или фармацевтической композиции, как указано в настоящем описании.

### Детальное описание изобретения

#### Определения

В контексте настоящего описания следующие слова, фразы и символы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает иное.

Штрих ("-"), который не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например,  $-C(O)NH_2$  присоединен через атом углерода. Штрих в начале или в конце химической группы представляет собой вопрос удобства; химические группы могут быть изображены с одним или несколькими штрихами или без них, не теряя своего обычного значения. Волнистая линия или пунктирная линия, проведенная через конец линии в структуре или перпендикулярная ей, указывает на заданную точку присоединения группы. За исключением случаев, когда это химически или структурно необходимо, ни направленность, ни стереохимия не указывается и не подразумевается посредством порядка, в котором химическая группа написана или названа.

Префикс "C<sub>u-v</sub>" указывает, что следующая группа имеет от и до v атомов углерода. Например, "C<sub>1-6</sub>алкил" указывает, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода. В другом примере "C<sub>1-4</sub>алкил" указывает, что алкильная группа имеет от 1 до 4 атомов углерода.

Ссылка на "примерное" значение или параметр в настоящем описании включает (и описывает) варианты реализации изобретения, которые направлены на данное значение или параметр как таковые. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "примерно" включает указанное количество  $\pm 10\%$ . В других вариантах реализации изобретения термин "примерно" включает указанное количество  $\pm 5\%$ . В некоторых других вариантах реализации изобретения термин "примерно" включает указанное количество  $\pm 1\%$ . Также термин "примерно x" включает описание "x". Кроме того, формы единственного числа "a" и "the" включают ссылки на формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "соединение" включает множество таких соединений, а ссылка на "анализ" включает ссылку на один или несколько анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

"Алкил" относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В настоящем описании алкил имеет от 1 до 20 атомов углерода (т.е. C<sub>1-20</sub>алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т.е. C<sub>1-12</sub>алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е. C<sub>1-8</sub>алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>1-6</sub>алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е. C<sub>1-4</sub>алкил). Примеры алкильных групп включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, имеющий конкретное количество атомов углерода, назван с помощью химического названия или идентифицирован с помощью молекулярной формулы, могут быть включены все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, "бутил" включает н-бутил (т.е.  $-(CH_2)_3CH_3$ ), втор-бутил (т.е.  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), изобутил (т.е.  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ) и трет-бутил (т.е.  $-C(CH_3)_3$ ); и "пропил" включает н-пропил (т.е.  $-(CH_2)_2CH_3$ ) и изопропил (т.е.  $-CH(CH_3)_2$ ).

Могут быть использованы некоторые широко используемые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная "алкильная" группа, двухвалентная "арильная" группа и т.д., также может быть названа "алкиленовой" группой или "алкиленильной" группой, "ариленовой" группой или "ариленильной" группой соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, когда в настоящем описании комбинации групп упоминаются как один фрагмент, например, арилалкил или аралкил, последняя упомянутая группа содержит атом, посредством которого фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

"Алкенил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C<sub>2-20</sub>алкенил), от 2 до 8 атомов углерода

(т.е. C<sub>2-8</sub>алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>2-6</sub>алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C<sub>2-4</sub>алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

"Алкинил" относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и имеющей от 2 до 20 атомов углерода (т.е. C<sub>2-20</sub>алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е. C<sub>2-8</sub>алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C<sub>2-6</sub>алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е. C<sub>2-4</sub>алкинил). Термин "алкинил" также включает группы, имеющие одну тройную связь и одну двойную связь.

"Алкокси" относится к группе типа "алкил-О-". Примеры алкокси-групп включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

"Алкилтио" относится к группе типа "алкил-S-". "Алкилсульфинил" относится к группе типа "алкил-S(O)-". "Алкилсульфонил" относится к группе типа "алкил-S(O)<sub>2</sub>-".

"Ацил" относится к группе типа -C(O)R<sup>y</sup>, где R<sup>y</sup> представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть обязательно замещен, как определено в настоящем описании.

Примеры ацила включают, например, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

"Амидо" относится как к группе типа "С-амидо", которая относится к группе типа -C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, так и к группе типа "N-амидо", которая относится к группе типа -NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, где R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть обязательно замещен, как определено в настоящем описании, или R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup>, взятые в совокупности, образуют циклоалкил или гетероциклил; каждый из которых может быть обязательно замещен, как определено в настоящем описании.

"Амино" относится к группе типа -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, где R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть обязательно замещен, как определено в настоящем описании.

"Амидино" относится к -C(NR<sup>y</sup>)(NR<sup>z</sup>), где R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть обязательно замещен, как определено в настоящем описании.

"Арил" относится к ароматической карбоциклической группе, имеющей одно кольцо (например, моноциклическое) или несколько колец (например, бициклическое или трициклическое), включая конденсированные системы. В настоящем описании арил имеет от 6 до 20 атомов углерода в кольце (например, C<sub>6-20</sub>арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (например, C<sub>6-12</sub>арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (например, C<sub>6-10</sub>арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Арил, однако, никоим образом не включает и не перекрывается с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или несколько арильных групп конденсированы с гетероарилом, полученная кольцевая система является гетероарильной независимо от точки присоединения. Если одна или несколько арильных групп конденсированы с гетероциклилом, полученная кольцевая система является гетероциклильной независимо от точки присоединения.

"Арилалкил" или "аралкил" относится к группе "арил-алкил-".

"Карбамоил" относится как к "О-карбамоильной" группе, которая относится к группе типа -O-C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, так и к "N-карбамоильной" группе, которая относится к группе типа -NR<sup>y</sup>C(O)OR<sup>z</sup>, где R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть обязательно замещен, как определено в настоящем описании.

"Карбоксильный эфир" или "сложный эфир" относятся как к -OC(O)R<sup>x</sup>, так и к -C(O)OR<sup>x</sup>, где R<sup>x</sup> представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть обязательно замещен, как определено в настоящем описании.

"Циклоалкил" относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, имеющей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин "циклоалкил" включает циклоалкенильные группы (т.е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере один атом углерода в sp<sup>3</sup> гибридизации (т.е. по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В настоящем описании циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-20</sub>циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (например, C<sub>3-12</sub>циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (например, C<sub>3-10</sub>циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (например, C<sub>3-8</sub>циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (например, C<sub>3-6</sub>циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические группы включают, например, бицикло[2.2.1]гептанол, бицикло[2.2.2]октанол, адамантил, норборнил, декалин, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанол и т.п. Кроме того, термин циклоалкил предназначен для включения любого неароматического кольца, которое может быть конденсиро-

вано с арильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает "спироциклоалкил", когда есть два положения для замещения у одного и того же атома углерода, например спиро[2,5]октанил, спиро[4,5]деканил или спиро[5,5]ундеканил.

"Циклоалкилалкил" относится к группе типа "циклоалкил-алкил".

"Гуанидино" относится к  $-NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z)$ , где каждый  $R^y$  и  $R^z$  независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании.

"Имино" относится к группе типа  $-C(NR^y)R^z$ , где каждый  $R^y$  и  $R^z$  независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании.

"Имидо" относится к группе типа  $-C(O)NR^yC(O)R^z$ , где каждый  $R^y$  и  $R^z$  независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании.

"Галоген" или "галогено" относится к атомам, занимающим VIIA группу периодической таблицы, таким как фтор, хлор, бром или йод.

"Галогеналкил" относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, как определено выше, где один или несколько (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на галоген. Например, если остаток замещен более чем одним галогеном, на него можно сослаться с помощью префикса, соответствующего количеству присоединенных галогеновых фрагментов. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя ("ди") или тремя ("три") галогено-содержащими группами, которые могут представлять собой, но не обязательно, один и тот же галоген. Примеры галогеналкила включают, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п.

"Галоалкокси" относится к алкокси-группе, как определено выше, где один или несколько (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на галоген.

"Гидроксиалкил" относится к алкильной группе, как определено выше, где один или несколько (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на гидроксигруппу. "Моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил)" относится к C<sub>1-4</sub>алкильной группе, как определено выше, в которой один атом водорода заменен на гидроксигруппу. "Дигидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил)" относится к C<sub>1-4</sub>алкильной группе, как определено выше, в которой два атома водорода заменены на гидроксигруппы.

"Гетероалкил" относится к алкильной группе, в которой один или несколько атомов углерода (и любые связанные атомы водорода) независимо заменены аналогичной или различной гетероатомной группой, при условии, что точка присоединения к остальной части молекулы осуществляется через атом углерода. Термин "гетероалкил" включает неразветвленную или разветвленную насыщенную цепь, содержащую углерод и гетероатомы. Например, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены аналогичной или различной гетероатомной группой. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими,  $-NR^y$ -,  $-O$ -,  $-S$ -,  $-S(O)$ -,  $-S(O)_2$ - и т.п., где  $R^y$  представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании. Примеры гетероалкильных групп включают, например, простые эфиры (например,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH(CH_3)OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ , и т.д.), тиоэфиры (например,  $-CH_2SCH_3$ ,  $-CH(CH_3)SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$  и т.д.), сульфоны (например,  $-CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$  и т.д.) и амины (например,  $-CH_2NR^yCH_3$ ,  $-CH(CH_3)NR^yCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NR^yCH_3$ ,  $-CH_2CH_2NR^yCH_2CH_2NR^yCH_3$  и т.д., где  $R^y$  представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании). В настоящем описании гетероалкил включает от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

"Гетероарил" относится к ароматической группе, имеющей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или несколькими кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем описании гетероарил включает от 1 до 20 атомов углерода в кольце (например, C<sub>1-20</sub>гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (например, C<sub>3-12</sub>гетероарил) или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (например, C<sub>3-8</sub>гетероарил), и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В некоторых случаях гетероарил включает 5-10-членные кольцевые системы, 5-7-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, например, акридилил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензодиазолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотиадиазолил, бензоаптофуранил, бензоксазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил,

изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуридил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тиазолил, тиadiaзолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-a]пиридинил и имидазо[1,5-a]пиридинил, где гетероарил может быть связан через любое кольцо конденсированной системы. Любое ароматическое кольцо, имеющее одно или несколько конденсированных колец, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (т.е. через любое из конденсированных колец). Гетероарил не включает арил, как определено выше, и не перекрывается с ним.

"Гетероарилалкил" относится к группе типа "гетероарил-алкил-".

"Гетероцикл" относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или несколькими кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. Термин "гетероцикл" включает гетероциклоалкенильные группы (т.е. гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы и спирогетероциклильные группы. Гетероцикл может представлять собой одно кольцо или несколько колец, где несколько колец могут быть конденсированными, связанными мостиком или спиро, и может содержать одну или несколько (например, от 1 до 3) оксо (=O) или N-оксидных (-O-) фрагментов. Любое неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, считается гетероциклом, независимо от присоединения (т.е. может быть связано через атом углерода или гетероатом). Кроме того, термин "гетероцикл" предназначен для включения любого неароматического кольца, содержащего по меньшей мере один гетероатом, причем это кольцо может быть конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом, независимо от присоединения к остальной части молекулы. В настоящем описании гетероцикл имеет от 2 до 20 атомов углерода в кольце (т.е. гетероцикл C<sub>2-20</sub>), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (т.е. гетероцикл C<sub>2-12</sub>), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (т.е. гетероцикл C<sub>2-10</sub>), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (например, C<sub>2-8</sub>гетероцикл), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (например, C<sub>3-12</sub>гетероцикл), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (например, C<sub>3-8</sub>гетероцикл) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т.е. C<sub>3-6</sub>гетероцикл); имеющий от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, серы или кислорода. Примеры гетероциклильных групп включают, например, азетидинил, азепинил, бензодиоксилил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, диоксоланил, дигидропиранил, гидропиранил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, фуранонил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолизинил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, оксиранил, оксетанил, фенотиазинил, феноксазинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тритианил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т.е. тиенил), тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотииоморфолинил и 1,1-диоксотииоморфолинил. Термин "гетероцикл" также включает "спирогетероцикл", когда есть два положения для замещения у одного и того же атома углерода. Примеры спирогетероциклильных колец включают, например, бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. Примеры конденсированных гетероциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-c]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, где гетероцикл может быть связан через любое кольцо конденсированной системы.

"Гетероциклилалкил" относится к группе типа "гетероциклил-алкил-".

"Оксим" относится к группе типа -CR<sup>y</sup>(=NOH), где R<sup>y</sup> представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании.

"Сульфонил" относится к группе типа -S(O)<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, где R<sup>y</sup> представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании. Примерами сульфонилла являются метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

"Сульфинил" относится к группе типа -S(O)R<sup>y</sup>, где R<sup>y</sup> представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании. Примерами сульфинилла являются метилсульфинил, этилсульфинил, фенилсульфинил и толуолсульфинил.

"Сульфонамидо" относится к группам типа -SO<sub>2</sub>NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup> и -NR<sup>y</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>z</sup>, где каждый R<sup>y</sup> и R<sup>z</sup> независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил;

каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем описании.

Термины "необязательный" или "необязательно" означают, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает в себя случаи, когда упомянутое событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда это не происходит. Также термин "необязательно замещенный" относится к любому одному или нескольким (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомам водорода у обозначенного атома или группы, которые могут быть заменены или могут быть не заменены фрагментом, отличным от водорода.

Термин "замещенный", используемый в настоящем описании, означает любую из вышеуказанных групп (т.е. алкил, алкенил, алкинил, алкилен, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, циклоалкил, арил, гетероциклил, гетероарил и/или гетероалкил), где по меньшей мере один (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атом водорода заменен на связь с атомом, отличным от водорода, таким как, но не ограничен им, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, ацил, амидо, amino, амидино, арил, аралкил, азидо, карбамил, карбоксил, эфир карбоновой кислоты, циано, циклоалкил, циклоалкилалкил, гуанидино, галогено, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксиалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $=\text{NNH}_2$ , имино, имидо, гидроксил, оксо, оксим, нитро, сульфонил, сульфинил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, тиоцианат,  $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ , сульфонамидо, тиол, тиоксо, N-оксид или  $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$ , где каждый  $\text{R}^y$  независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероциклил.

В некоторых вариантах реализации изобретения "замещенный" включает любую из вышеуказанных алкильных, алкенильных, алкинильных, циклоалкильных, гетероциклильных, арильных или гетероарильных групп, в которых один или несколько (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на дейтерий, галогено, циано, нитро, азидо, оксо, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил,  $-\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{=O})\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{=O})\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{NR}^g\text{C}(\text{=O})\text{OR}^h$ ,  $-\text{NR}^g\text{S}(\text{=O})_{1-2}\text{R}^h$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^g$ ,  $-\text{OC}(\text{=O})\text{OR}^g$ ,  $-\text{OC}(\text{=O})\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{OR}^g$ ,  $-\text{SRS}$ ,  $-\text{S}(\text{=O})\text{R}^g$ ,  $-\text{S}(\text{=O})_2\text{R}^g$ ,  $-\text{OS}(\text{=O})_{1-2}\text{R}^g$ ,  $-\text{S}(\text{=O})_{1-2}\text{OR}^g$ ,  $-\text{NR}^g\text{S}(\text{=O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $=\text{NSO}_2\text{R}^g$ ,  $=\text{NOR}^g$ ,  $-\text{S}(\text{=O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{SCF}_3$  или  $-\text{OCF}_3$ . В некоторых вариантах реализации изобретения "замещенный" также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на  $-\text{C}(\text{=O})\text{R}^g$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{OR}^g$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^g\text{R}^h$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^g$ , или  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ . В вышеизложенном  $\text{R}^g$  и  $\text{R}^h$  являются аналогичными или различными и независимыми друг от друга: водородом, алкилом, алкенилом, алкинилом, алкокси, тиоалкилом, арилом, аралкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, галогеналкилом, гетероциклилом, гетероциклилалкилом, гетероарилом и/или гетероарилалкилом. В некоторых вариантах реализации изобретения "замещенный" также означает любую из вышеуказанных групп, в которой один или несколько (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на связь с amino, циано, гидроксил, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогено, алкил, алкокси, алкиламином, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероарилалкил, или два из  $\text{R}^g$  и  $\text{R}^h$  и  $\text{R}^i$  взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием гетероциклильного кольца, необязательно замещенного оксо, галогено или алкилом, необязательно замещенного оксо, галогено, amino, гидроксидом или алкокси.

Полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, присоединенными до бесконечности (например, замещенный арил, имеющий замещенный алкил, который сам замещен посредством замещенной арильной группы, который дополнительно замещен посредством замещенной гетероалкильной группы и т.д.), не предназначены для включения в настоящее описание. Если не указано иное, максимальное количество последовательных замен в соединениях, указанных в настоящем описании, равно трем. Например, последовательные замены замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничиваются ((замещенный арил)замещенный арил)замещенным арилом. Аналогичным образом, приведенные выше определения не предназначены для включения недопустимых типов замещения (например, метил, замещенный 5 фторами или гетероарильными группами, имеющими два соседних атома кислорода в кольце). Такие недопустимые типы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. При использовании химической группы для модификации термин "замещенный" может описывать другие химические группы, определенные в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации изобретения, в контексте настоящего описания, фраза "один или несколько" относится к диапазону от одного до пяти. В некоторых вариантах реализации изобретения, в контексте настоящего описания, фраза "один или несколько" относится к диапазону от одного до трех.

Подразумевается, что любое соединение или структура, приведенные в настоящем описании, представляют немеченые формы, а также меченые изотопами формы (изотопологи) соединений. Данные формы соединений также могут называться и включать "изотопно обогащенные аналоги". Соединения, меченные изотопами, обладают структурами, изображенными в настоящем описании, за исключением того, что один или несколько атомов заменены на атом, имеющий заданную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,

$^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$  соответственно. Возможны различные меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Такие меченые изотопами соединения могут быть полезны в исследованиях метаболизма, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения лекарств или субстратов в тканях, или для радиоактивного лечения пациентов.

Термин "обогащенные изотопами аналоги" включает "дейтерированные аналоги" указанных в настоящем описании соединений, в которых один или несколько атомов водорода заменен/заменены на дейтерий, например водород при атоме углерода. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, полезны для увеличения периода полувыведения любого соединения при введении млекопитающему, особенно человеку. Смотри, например, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют способами, хорошо известными в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или несколько атомов водорода заменены на дейтерий.

Меченые дейтерием или замещенные терапевтические соединения по настоящему изобретению могут иметь улучшенные свойства DMPK (drug metabolism and pharmacokinetics - метаболизм и фармакокинетика лекарственных веществ), относящиеся к распределению, метаболизму и выведению (ADME). Замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, снижение требований к дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. Соединение, меченое  $^{18}\text{F}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ , может быть использовано для ПЭТ, ОФЭКТ или других визуализирующих исследований. Меченые изотопами соединения по настоящему изобретению и их пролекарства обычно могут быть получены путем проведения процедур, раскрытых на схемах или в примерах и препаратах, описанных ниже, путем замены легкодоступного неизотопно-меченного реагента на изотопно-меченный реагент. Очевидно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель в указанном в настоящем описании соединении.

Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. В соединениях по настоящему изобретению любой атом, явно не обозначенный как конкретный изотоп, означает любой стабильный изотоп данного атома. Если не указано иное, когда положение конкретно обозначено как "H" или "водород", подразумевается, что положение содержит водород в его естественном изотопном составе в изобилии. Соответственно, в соединениях по настоящему изобретению любой атом, конкретно обозначенный как дейтерий (D), означает дейтерий. Кроме того, в некоторых вариантах реализации изобретения представлен соответствующий дейтерированный аналог.

Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли благодаря присутствию amino и/или карбоксильных групп или групп, им подобных.

Также предложены фармацевтически приемлемая соль, обогащенный изотопами аналог, дейтерированный аналог, изомер (такой как стереоизомер), смесь изомеров (например, смесь стереоизомеров), пролекарство и метаболит соединений, указанных в настоящем описании.

"Фармацевтически приемлемый" или "физиологически приемлемый" относится к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые можно использовать для получения фармацевтической композиции, подходящей для ветеринарного или фармацевтического использования человеком.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" данного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. "Фармацевтически приемлемые соли" или "физиологически приемлемые соли" включают, например, соли с неорганическими кислотами и соли с органической кислотой. Кроме того, если соединения, указанные в настоящем описании, получены в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание можно получить посредством подщелачивая раствора кислотной соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, аддитивную соль, в частности фармацевтически приемлемую аддитивную соль, можно получить посредством растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии со стандартными процедурами получения кислотно-аддитивной соли из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых аддитивных солей. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли можно получать из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают, например, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, ортофосфорную кислоту и т.п. Соли, полученные из органических кислот, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, глюконовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую

кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, фенилакриловую кислоту, миндальную кислоту, метансульфовую кислоту, этансульфовую кислоту, *p*-толуолсульфовую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли можно получить из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е.  $\text{NH}_2(\text{алкил})$ ), диалкиламины (т.е.  $\text{NH}(\text{алкил})_2$ ), триалкиламины (т.е.  $\text{N}(\text{алкил})_3$ ), замещенные алкиламины (т.е.  $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$ ), ди(замещенный алкил)амины (т.е.  $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$ ), три(замещенный алкил)амины (т.е.  $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$ ), алкениламины (т.е.  $\text{NH}_2(\text{алкенил})$ ), диалкениламины (т.е.  $\text{HN}(\text{алкенил})_2$ ), триалкениламины (т.е.  $\text{N}(\text{алкенил})_3$ ), замещенные алкениламины (т.е.  $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$ ), ди(замещенный алкенил)амины (т.е.  $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$ ), три(замещенный алкенил)амины (т.е.  $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$ ), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е.  $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$ ,  $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$ ,  $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$ ), моно-, ди- или триариламины (например,  $\text{NH}_2(\text{арил})$ ,  $\text{HN}(\text{арил})_2$ ,  $\text{N}(\text{арил})_3$ ) или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(*n*-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, *N*-этилпиперидин и т.п. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтически приемлемая соль не содержит соль первичного амина.

Термин "гидрат" относится к комплексу, образованному посредством объединения соединения, указанного в настоящем описании, и воды.

"Сольват" относится к ассоциации или комплексу одной или нескольких молекул растворителя и соединения по настоящему изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают, но не ограничиваются ими, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин.

Некоторые из соединений существуют в виде таутомеров. Таутомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амид-содержащие соединения могут существовать в равновесии с таутомерами имидокислоты. Независимо от того, какой таутомер показан, и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалист в данной области техники понимает, что соединения включают таутомеры как амида, так и имидокислоты. Таким образом, подразумевается, что амид-содержащие соединения включают таутомеры имидокислоты. Аналогичным образом, подразумевается, что соединения, содержащие имидокислоту, включают таутомеры амида.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли включают асимметричный центр и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или как (D) или (L) для аминокислот. Настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптические чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или могут быть разделены с использованием стандартных методов, например хроматографии и фракционной кристаллизации. Стандартные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли, или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда указанные в настоящем описании соединения содержат olefinовые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают геометрические изомеры типа *E* и *Z*.

"Стереизомер" относится к соединению, состоящему из одних и тех же атомов, связанных посредством одинаковых связей, но имеющему разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предполагает различные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга.

"Диастереомеры" представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга.

Относительные центры соединений, как изображено в настоящем описании, обозначены графически с использованием стиля "толстой связи" (жирные или параллельные линии), а абсолютная стереохимия изображена с использованием клиновидных связей (жирные или параллельные линии).

"Пролекарство" означает любое соединение, которое высвобождает *in vivo* активное исходное лекарственное вещество согласно структуре, указанной в настоящем описании, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства соединения, указанного в настоящем описании, получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, указанным в настоящем описании, таким образом, что модификации могут быть расщеплены *in vivo* с высвобождением исходного соединения. Пролекарства можно получать путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, чтобы модификации расщеплялись до исходных соедине-

ний либо при рутинных манипуляциях, либо *in vivo*. Пролекарства включают указанные в настоящем описании соединения, в которых гидроксид-, амино-, карбоксильная или сульфгидрильная группа в соединении, указанном в настоящем описании, связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* для регенерации свободной гидроксид-, амино- или сульфгидрильной группы соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры (например, производные ацетата, формиата и бензоата), амиды, гуанидины, карбаматы (например, N,N-диметиламинокарбонил) гидроксильных функциональных групп в соединениях, указанных в настоящем описании, и т.п. Получение, отбор и применение пролекарств обсуждается в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

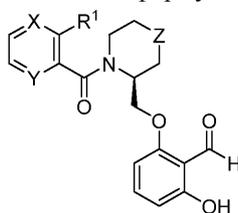
Термин "метаболит" в контексте настоящего описания относится к продукту, образующемуся в результате метаболизма соединения, указанного в настоящем описании. Используемый в настоящем описании термин "метаболизированный" относится к сумме процессов (включая, но не ограничиваясь ими, реакции гидролиза и реакции, катализируемые ферментами), посредством которых конкретное вещество, такое как соединение, указанное в настоящем описании, изменяется организмом. Например, альдегидный фрагмент типа (-C(O)H) соединений по настоящему изобретению может быть восстановлен *in vivo* до фрагмента типа -CH<sub>2</sub>OH.

Термин "защитная группа для гидроксигруппы" относится к химическому фрагменту, который добавляется к гидроксильной функциональности, а затем удаляется из нее для получения хемоселективности в последующей химической реакции. Примеры защитных групп, а также способы снятия защиты включают, но не ограничиваются ими, ацетил (Ac) (удаляется с помощью кислоты или основания), бензоил (Bz) (удаляется с помощью кислоты или основания), бензил (Bn) (удаляется посредством гидрогенолиза), β-метоксиэтоксиметилэфир (MEM) (удаляется с помощью кислоты), диметокситритил или [бис-(4-метоксифенил)фенилметил](DMT) (удаляется с помощью слабой кислоты), метоксиметилэфир (MOM) (удаляется с помощью кислоты), метокситритил или [(4-метоксифенил)дифенилметил](MMT) (удаляется с помощью кислоты и посредством гидрогенолиза), p-метоксибензилэфир (PMB) (удаляется с помощью кислоты, посредством гидрогенолиза или окисления), метилтиометилэфир (удаляется с помощью кислоты), пивалоил (Piv) (удаляется с помощью кислоты, основания или восстановителей), тетрагидропиридил (THP) (удаляется с помощью кислоты), тетрагидрофуран (THF) (удаляется с помощью кислоты), тритил (трифенилметил, Tr) (удаляется с помощью кислоты и посредством гидрогенолиза), силиловый эфир (например, триметилсилил (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDMS), триизопропилсилилоксиметилэфир (ТОМ) и триизопропилсилиловый (TIPS) эфиры) (удаляются с помощью кислотного или фторидного иона, такого как NaF, TBAF (фторид тетра-n-бутиламмония, HF-Py или HF-NEt<sub>3</sub>)), метиловые эфиры (удаляются посредством расщепления триметилсилилйодида (Trimethylsilyl iodide, TMSI) в дихлорметане, ацетонитриле или хлороформе или BBr<sub>3</sub> в ДХМ), этоксиэтиловые эфиры (EE) (удаляются с помощью 1N соляной кислоты).

Соединения.

В настоящем описании предложены соединения, которые можно применять в качестве модуляторов гемоглобина. Предполагается, что соединения, раскрытые в настоящем описании, обладают улучшенным фармакокинетическим профилем по сравнению с известными модуляторами гемоглобина при сохранении или улучшении эффективности. Также предполагается, что соединения, раскрытые в настоящем описании, имеют улучшенный фармакологический профиль безопасности по сравнению с известными модуляторами гемоглобина.

В настоящем описании предложено соединение формулы I:



I,

или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где X, Y, Z и R<sup>1</sup> имеют значения, указанные в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH или N. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой CH или N. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой N.



представляет собой гидроксиметил.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой 1-гидроксиэтил или 2-гидроксиэтил. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой 1-гидроксиэтил. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой 2-гидроксиэтил. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой 1,2-дигидроксиэтил. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой 2-гидроксипропил. В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой



В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой



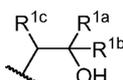
В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой 3-гидроксипропил.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой 2-гидрокси-2-метилпропил.

В некоторых вариантах реализации изобретения  $R^1$  представляет собой



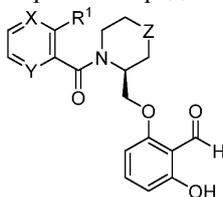
или



где  $R^{1a}$  представляет собой водород или метил;  $R^{1b}$  представляет собой водород или метил; и  $R^{1c}$  представляет собой водород или гидроксил.

Любые комбинации X, Y, Z и  $R^1$  включены и предложены в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложено соединение формулы I:

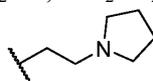


I,

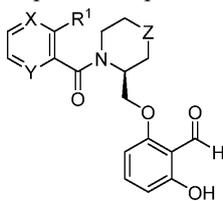
или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где:

X представляет собой CH или N; Y представляет собой CH или N; Z отсутствует или представляет собой  $CH_2$ , O или S; а также

$R^1$  представляет собой  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CN$  или



В некоторых вариантах реализации изобретения предложено соединение формулы I:

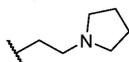


I,

или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где:

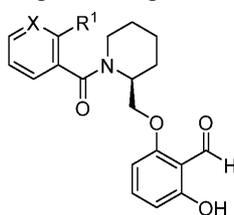
X представляет собой CH или N; Y представляет собой CH или N; Z отсутствует или представляет собой CH<sub>2</sub> или O; а также

R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN или



В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой CH; и Z представляет собой CH<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложено соединение формулы Ia:

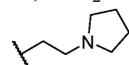


Ia,

или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где:

X представляет собой CH или N; а также

R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN или



В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH или N; Y представляет собой CH; Z представляет собой CH<sub>2</sub>, O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил) или дигидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании.

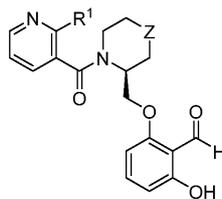
В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH или N; Y представляет собой CH; Z представляет собой CH<sub>2</sub>, O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой N; Y представляет собой CH; Z представляет собой CH<sub>2</sub>, O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой N; Y представляет собой CH; Z представляет собой O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой N; Y представляет собой CH; Z представляет собой CH<sub>2</sub>, O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой N; Y представляет собой CH; Z представляет собой O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой N; Y представляет собой CH; Z представляет собой CH<sub>2</sub>; и R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой N; Y представляет собой CH; Z представляет собой O; и R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой N; Y представляет собой CH; Z представляет собой S; и R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложено соединение формулы Ib:



Ib,

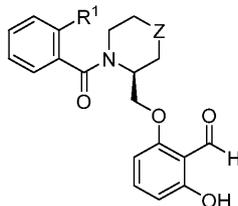
или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где:

Z представляет собой CH<sub>2</sub>, O или S; а также

R<sup>1</sup> представляет собой моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH или N; Y представляет собой CH; Z представляет собой CH<sub>2</sub>, O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой дигидрокси-(C<sub>2-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH; Y представляет собой CH; Z представляет собой CH<sub>2</sub>, O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой дигидрокси-(C<sub>2-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH; Y представляет собой O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой дигидрокси-(C<sub>2-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH; Y представляет собой CH; Z представляет собой O или S; и R<sup>1</sup> представляет собой дигидрокси-(C<sub>2-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH; Y представляет собой CH; Z представляет собой CH<sub>2</sub>; и R<sup>1</sup> представляет собой дигидрокси-(C<sub>2-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH; Y представляет собой CH; Z представляет собой O; и R<sup>1</sup> представляет собой дигидрокси-(C<sub>2-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CH; Y представляет собой CH; Z представляет собой S; и R<sup>1</sup> представляет собой дигидрокси-(C<sub>2-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации изобретения предложено соединение формулы Ic:



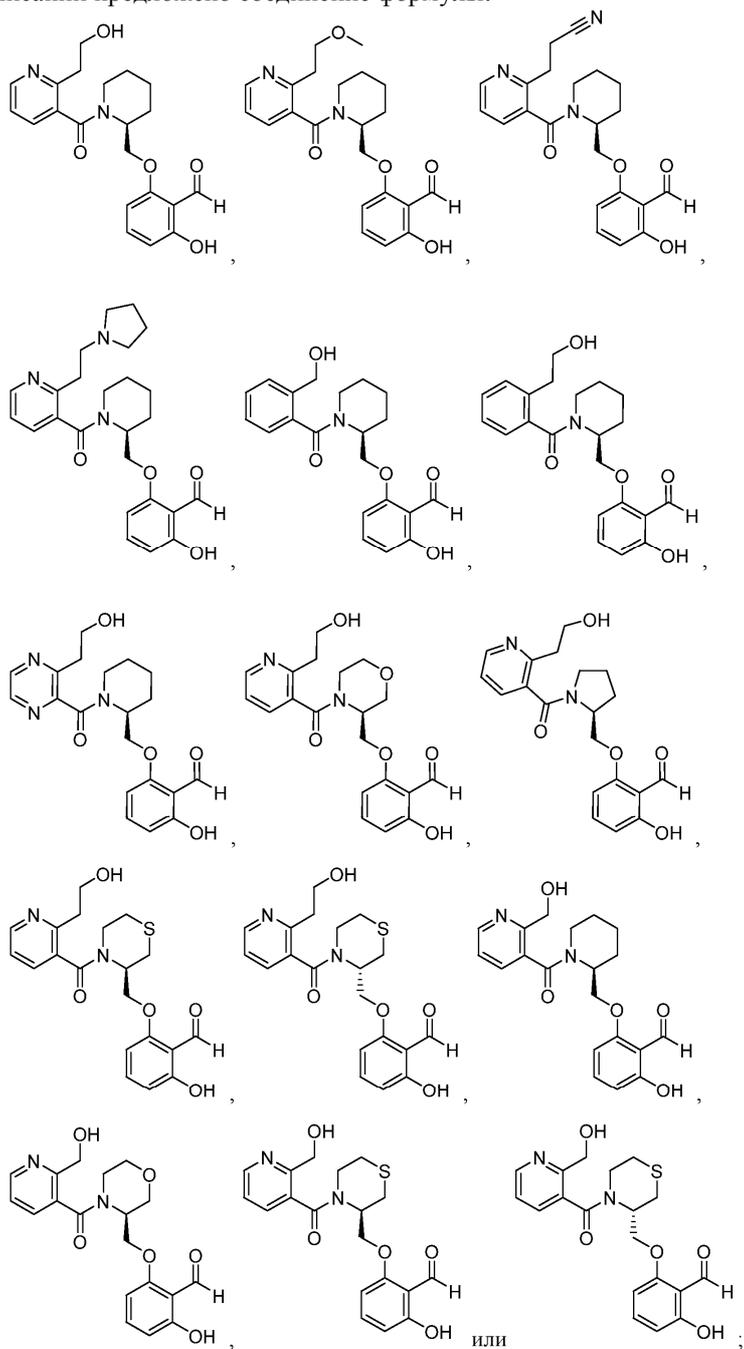
Ic,

или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где:

Z представляет собой CH<sub>2</sub>, O или S; а также

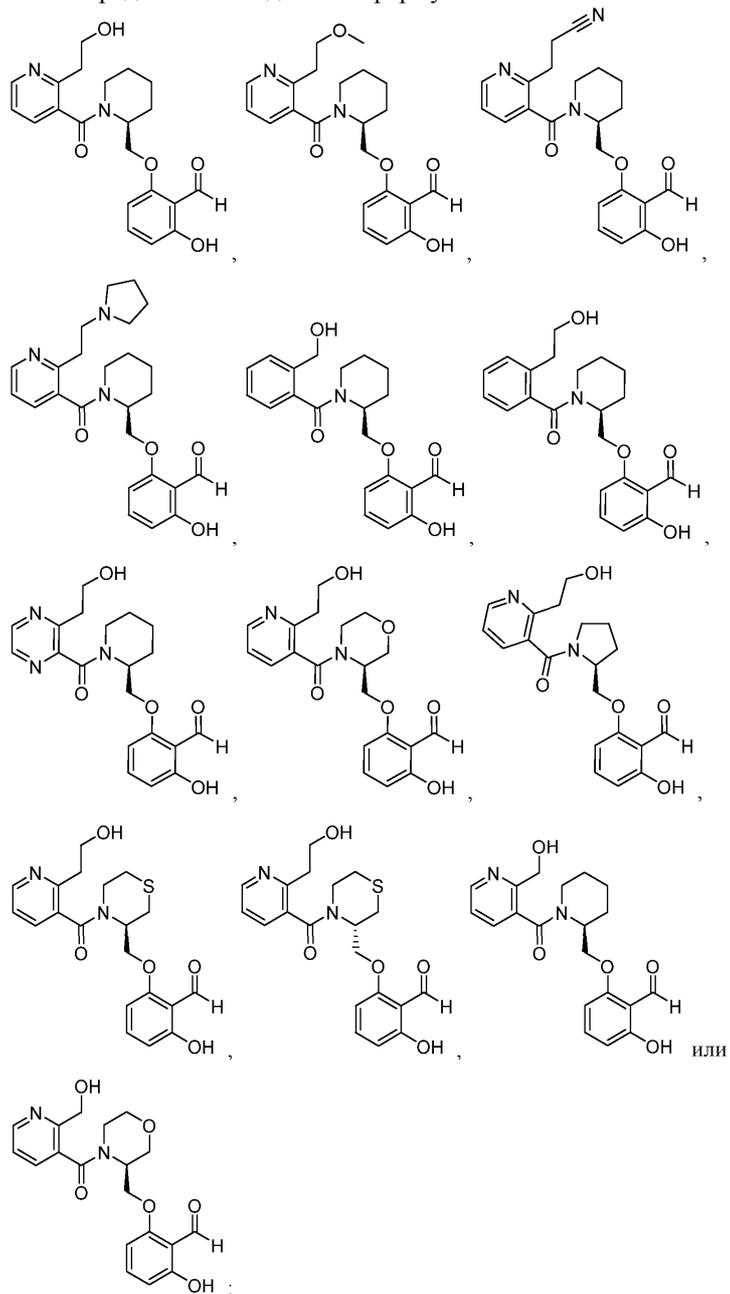
R<sup>1</sup> представляет собой дигидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил) фрагмент, как указано в настоящем описании.

В настоящем описании предложено соединение формулы:



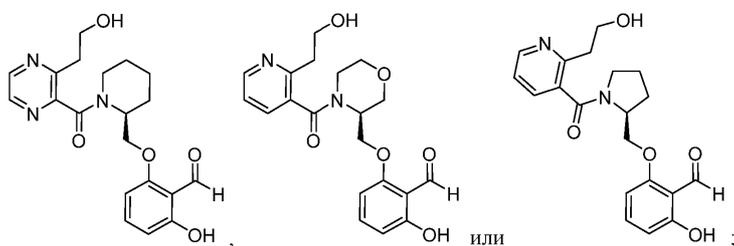
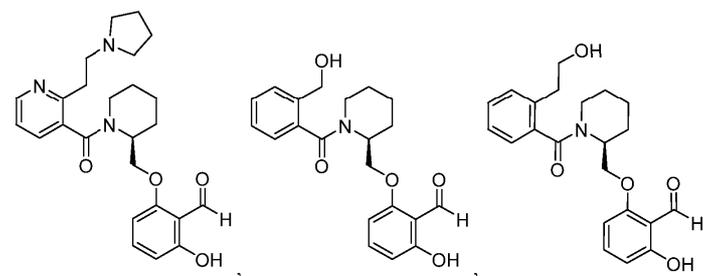
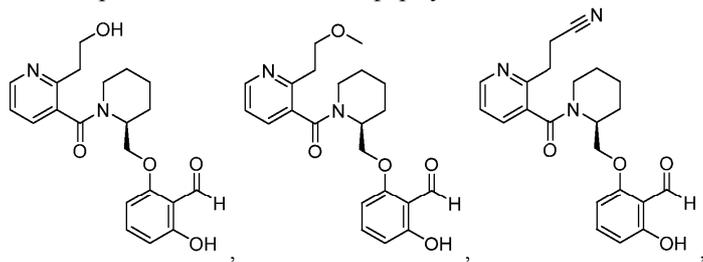
или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

В настоящем описании предложено соединение формулы:



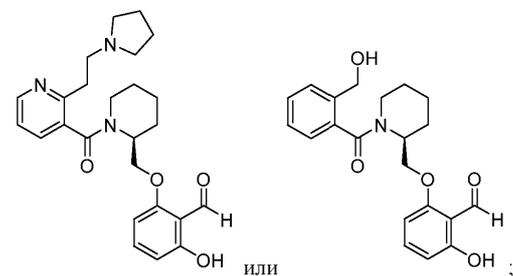
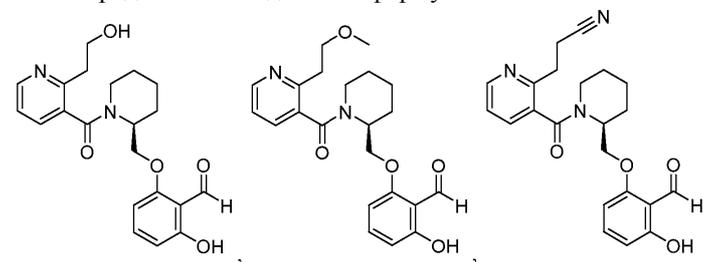
или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

В настоящем описании предложено соединение формулы:



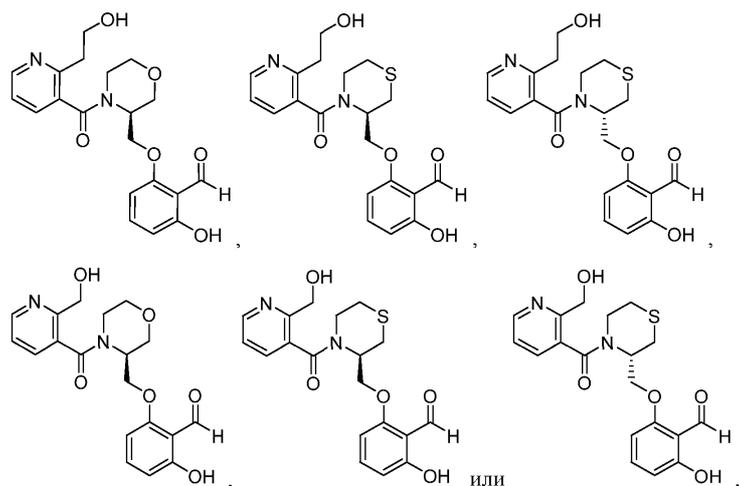
или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

В настоящем описании предложено соединение формулы:



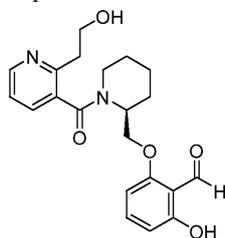
или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

В настоящем описании предложено соединение формулы:



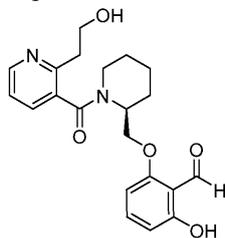
или фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

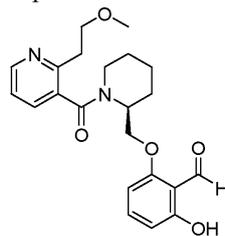


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

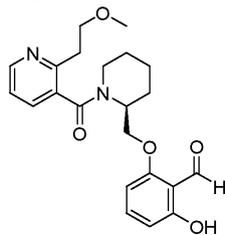


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

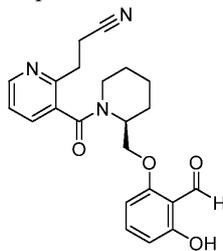


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

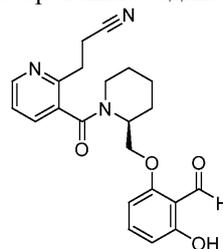


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

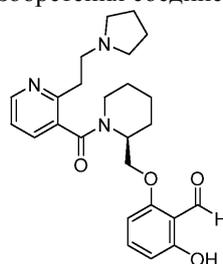


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

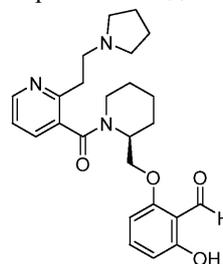


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

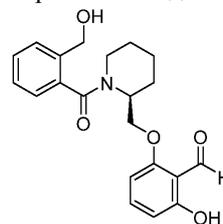


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

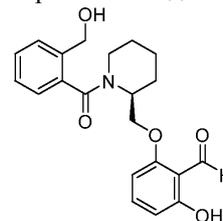


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

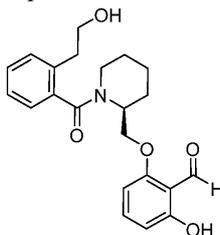


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

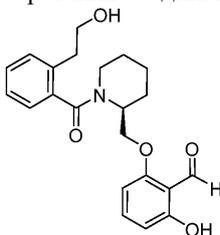


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

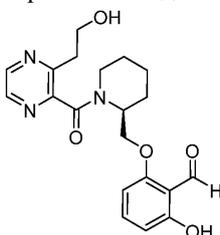


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

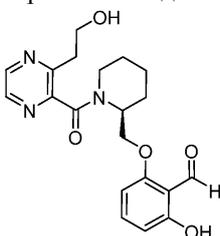


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

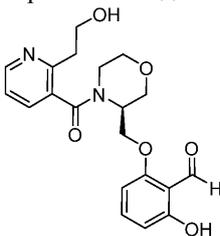


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

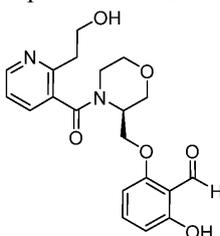


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

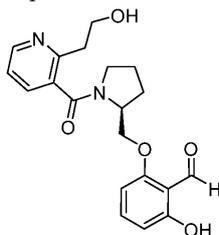


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

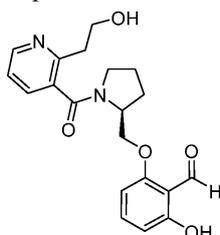


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

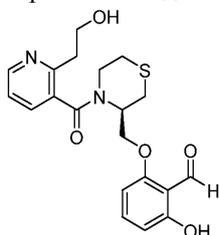


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

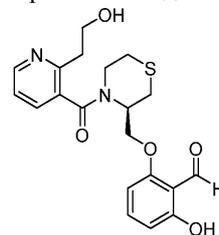


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

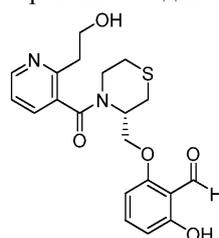


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

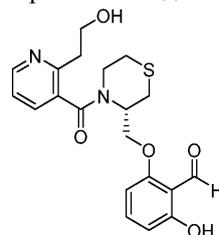


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

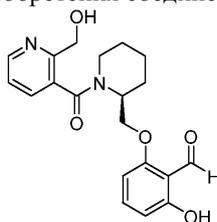


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

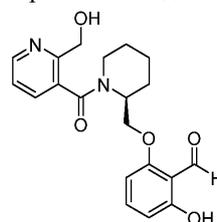


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

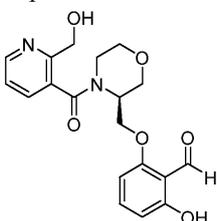


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

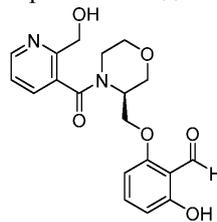


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

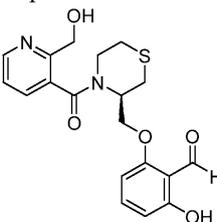


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

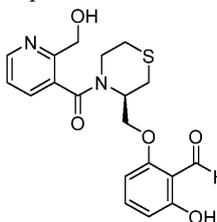


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

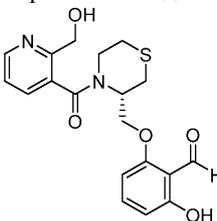


или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:

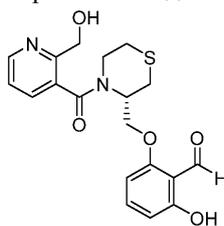


В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой:



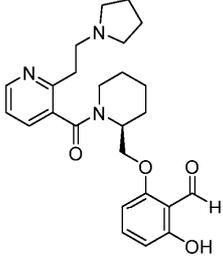
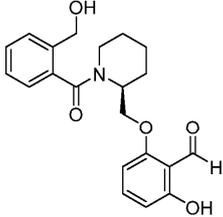
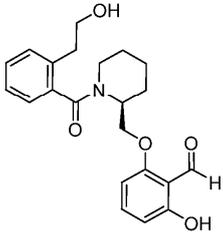
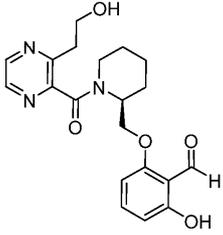
В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 1, или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них. В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 1, или его фармацевтически приемлемая соль. В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 1.

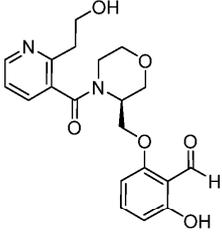
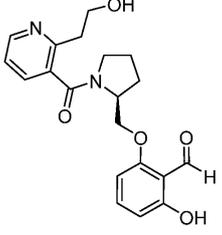
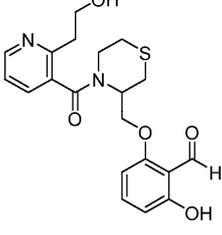
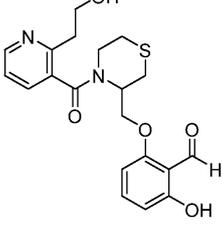
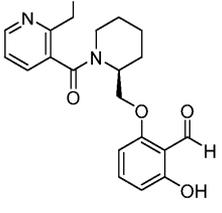
В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 2, или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них. В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 2, или его фармацевтически приемлемая соль. В данном описании предложено соединение, выбранное из табл. 2.

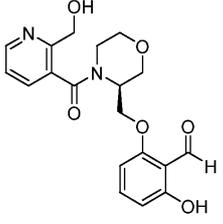
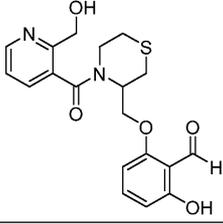
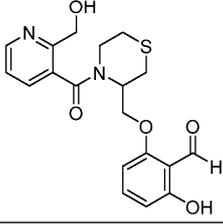
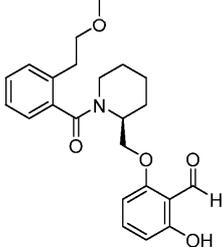
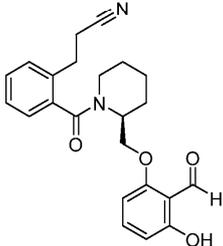
Номера соединений и названия соединений по номенклатуре ИЮПАК, указанные в настоящем описании, сведены в табл. 1 и 2.

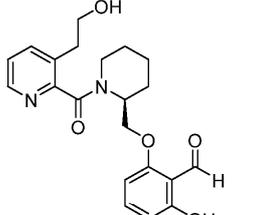
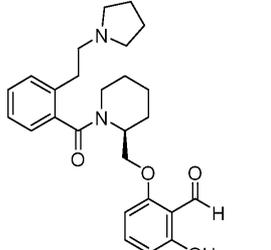
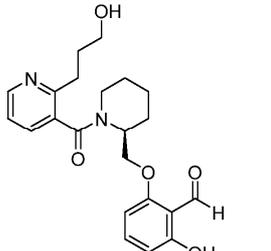
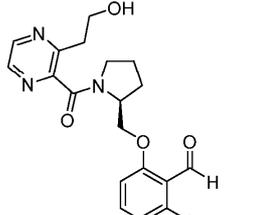
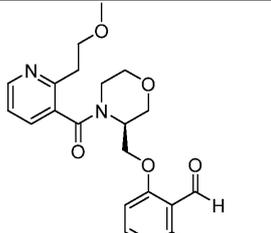
Таблица 1

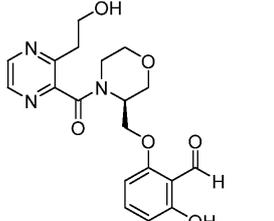
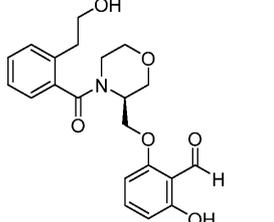
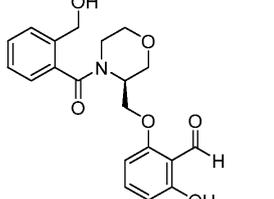
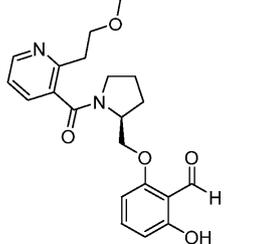
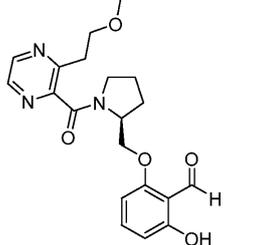
Номер соединения	Структура	Название по номенклатуре ИЮПАК
1		(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид
2		(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-метоксиэтил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид
3		(S)-3-(3-(2-((2-формил-3-гидроксифенокси)метил)пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил

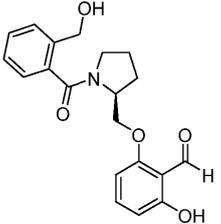
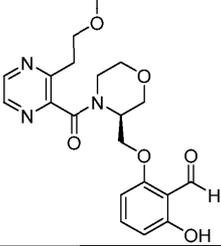
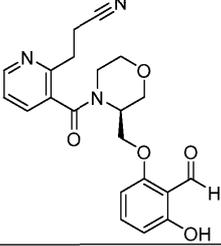
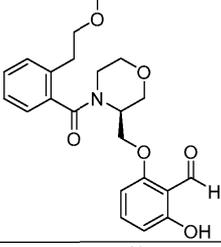
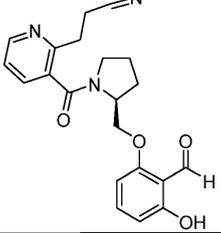
4		(S)-2- гидроксн-6-((1-(2-(2-(пнролндын-1-нл)этнл)ннкотннонл)пнперндын-2-нл)метоксн)бензалъдегнд
5		(S)-2-гндроксн-6-((1-(2-(2-(гндрокснметнл)бензонл)пнперндын-2-нл)метоксн)бензалъдегнд
6		(S)-2-гндроксн-6-((1-(2-(2-(гндрокснэтнл)бензонл)пнперндын-2-нл)метоксн)бензалъдегнд
7		(S)-2-гндроксн-6-((1-(3-(2-(гндрокснэтнл)пнрзнн-2-карбоннл)пнперндын-2-нл)метоксн)бензалъдегнд

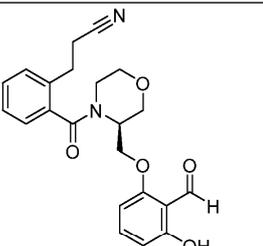
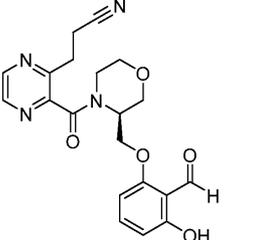
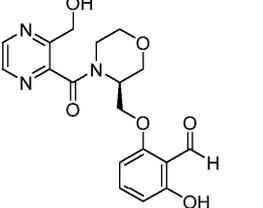
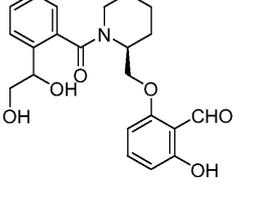
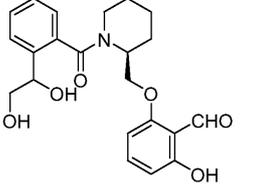
8		(S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
9		(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид
10 (Энантиомер 2)		2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
10 (Энантиомер 1)		2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
11		(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-гидроксиметил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид

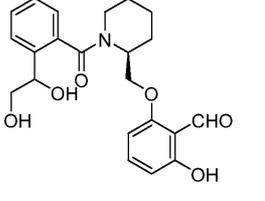
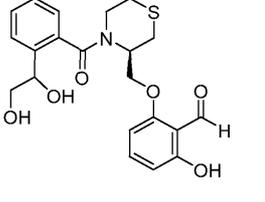
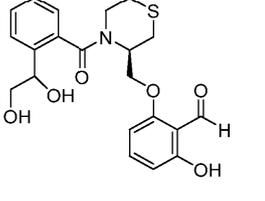
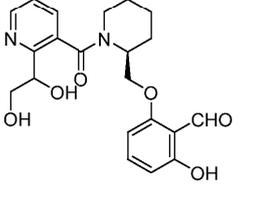
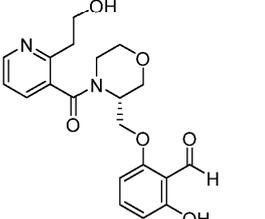
12		(S)-2-гидрокси-6-((4-(2-гидроксиметил)никотиноил)морфолин-3-ил)метоксибензальдегид
13 (Энантиомер 1)		2-гидрокси-6-((4-(2-гидроксиметил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метоксибензальдегид
13 (Энантиомер 2)		2-гидрокси-6-((4-(2-гидроксиметил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метоксибензальдегид
14		(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-метоксиэтил)бензоил)пиперидин-2-ил)метоксибензальдегид
15		(S)-3-(2-(2-((2-формил-3-гидроксифеноксиметил)пропаннитрил)метил)пиперидин-1-карбонил)фенилпропаннитрил

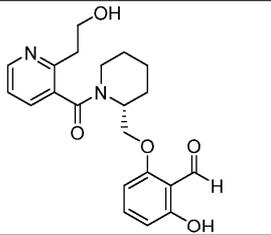
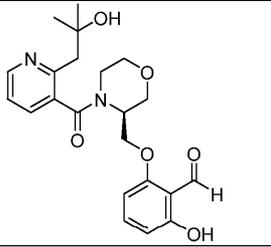
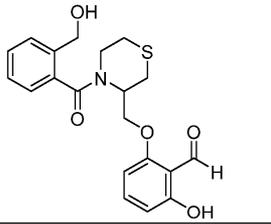
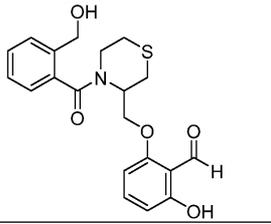
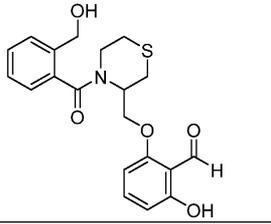
16		(S)-2-гидрокси-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)пиколиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид
17		(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид
18		(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(3-гидроксипропил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид
19		(S)-2-гидрокси-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)пирозин-2-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид
20		(S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-метоксиэтил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид

21		(S)-2-гидрокси-6-((4-(3-(2-гидроксиэтил)пиразин-2-карбонил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
22		(S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)бензоил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
23		(S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиметил)бензоил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
24		(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-метоксиэтил)никотиноил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид
25		(S)-2-гидрокси-6-((1-(3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид

26		(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(гидроксиметил)бензоил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид
27		(S)-2-гидрокси-6-((4-(3-(2-метоксиэтил)пирозин-2-карбонил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
28		(S)-3-(3-(3-((2-формил-3-гидроксифенокси)метил)морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил
29		(S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-метоксиэтил)бензоил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
30		(S)-3-(3-(2-((2-формил-3-гидроксифенокси)метил)пирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил

31		(S)-3-(2-(3-((2-формил-3-гидроксифенокси)метил)морфолин-4-карбонил)фенил)пропаннитрил
32		(S)-3-(3-(3-((2-формил-3-гидроксифенокси)метил)морфолин-4-карбонил)пирозин-2-ил)пропаннитрил
33		(S)-2-гидрокси-6-((4-(3-(гидроксиметил)пирозин-2-карбонил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
34		2-(((2S)-1-(2-(1,2-дигидроксиэтил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид
34 (Диастереомер 1)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-дигидроксиэтил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид

34 (Диастереомер 2)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-дигидроксиэтил)бензоил)пиперидин-2-ил) метокси)-6-гидроксибензальдегид
35 (Диастереомер 1)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-дигидроксиэтил)бензоил)тиоморфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид
35 (Диастереомер 2)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-дигидроксиэтил)бензоил)тиоморфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид
36		2-{{[(2S)-1-[2-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси}-6-гидроксибензальдегид
37		(R)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид

38		(R)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид
39		(S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
40		2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиметил)бензоил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
40 (Энантиомер 1)		2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиметил)бензоил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
40 (Энантиомер 2)		2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиметил)бензоил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид

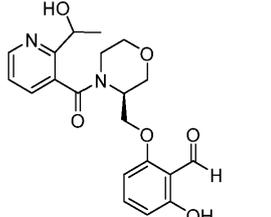
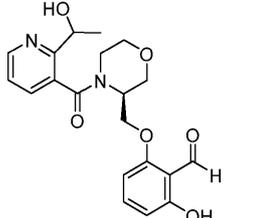
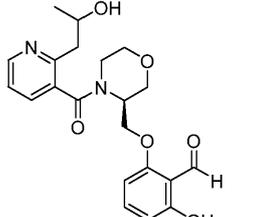
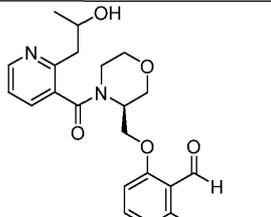
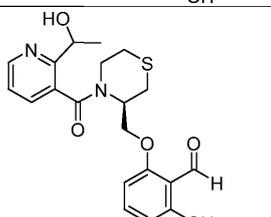
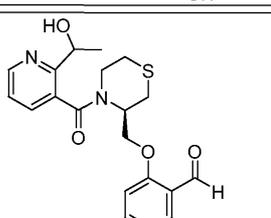
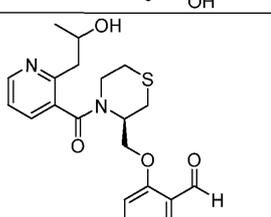
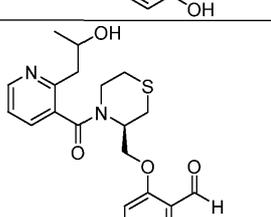
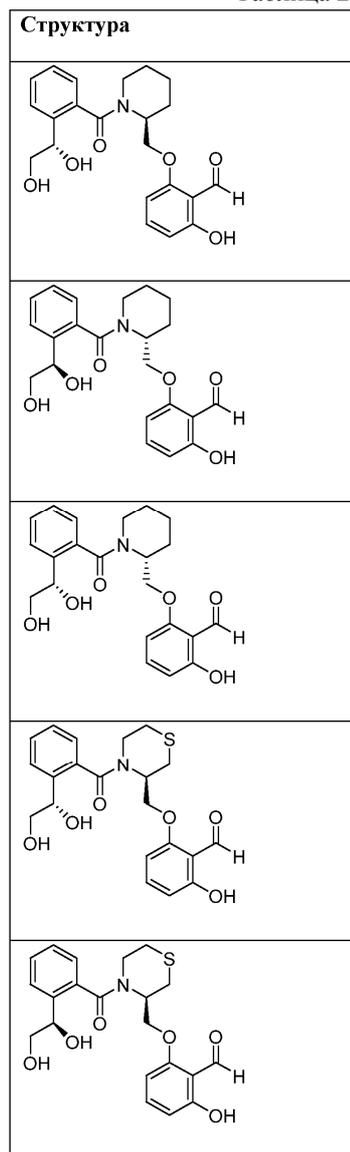
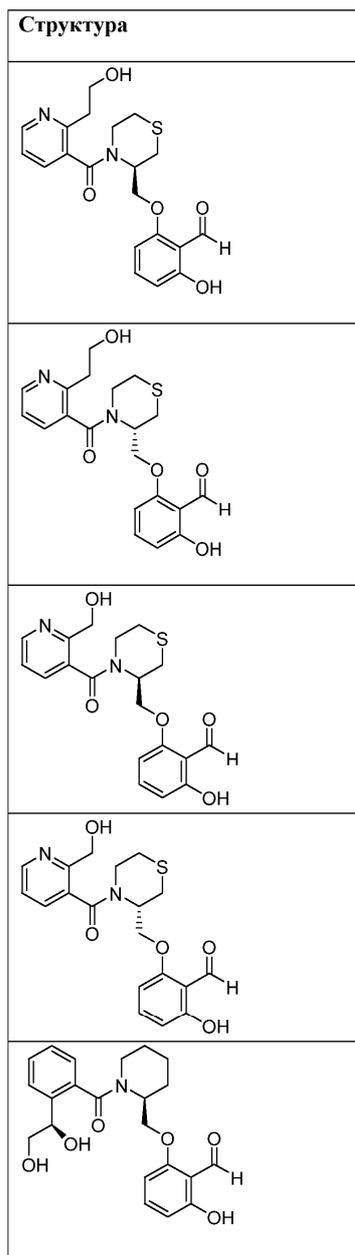
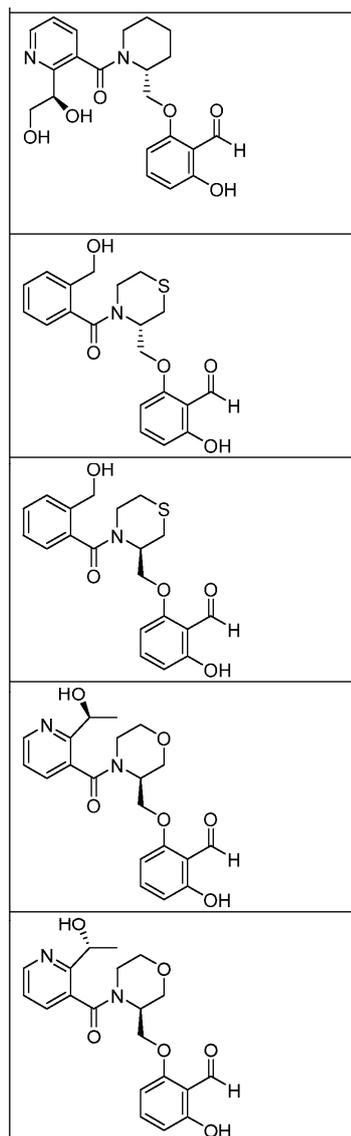
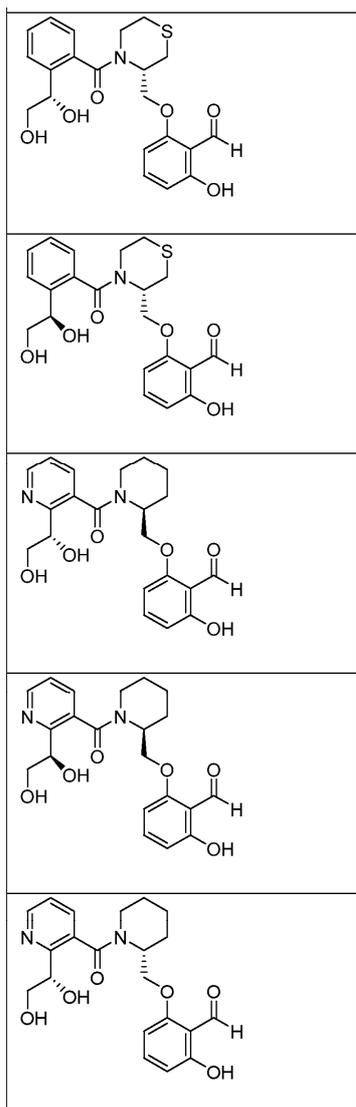
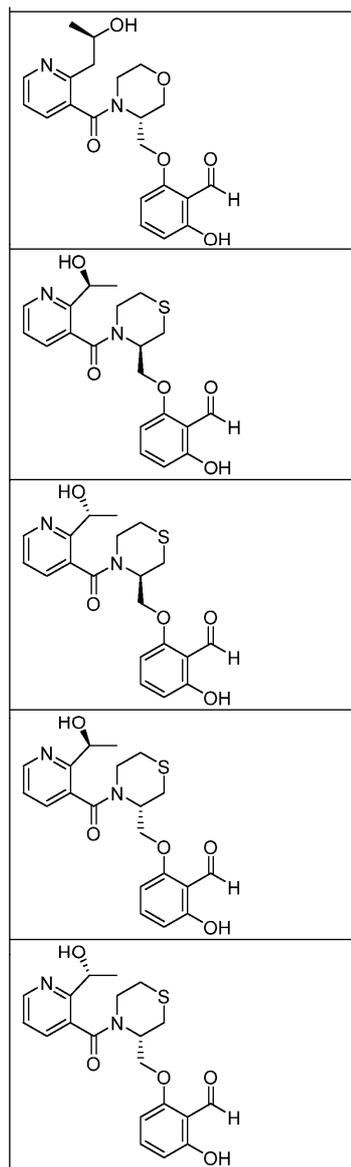
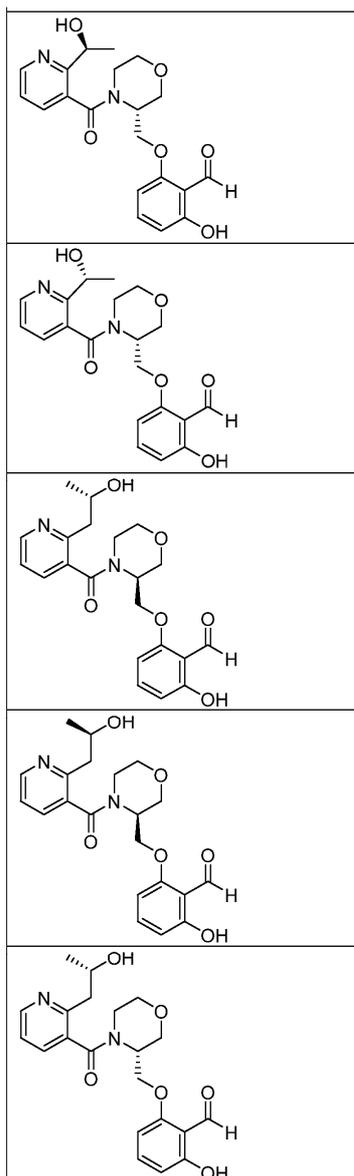
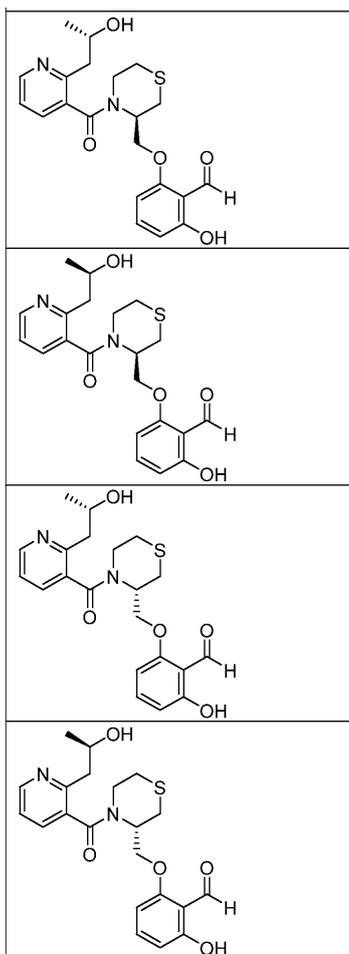
41 (Диастереомер 1)		2-гидрокси-6-(((3S)-4-(2-(1-гидроксиэтил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
41 (Диастереомер 2)		2-гидрокси-6-(((3S)-4-(2-(1-гидроксиэтил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
42 (Диастереомер 1)		2-гидрокси-6-(((3S)-4-(2-(2-гидроксипропил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
42 (Диастереомер 2)		2-гидрокси-6-(((3S)-4-(2-(2-гидроксипропил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
43 (Диастереомер 1)		2-гидрокси-6-(((3R)-4-(2-(1-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
43 (Диастереомер 2)		2-гидрокси-6-(((3R)-4-(2-(1-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
44 (Диастереомер 1)		2-гидрокси-6-(((3R)-4-(2-(2-гидроксипропил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид
44 (Диастереомер 2)		2-гидрокси-6-(((3R)-4-(2-(2-гидроксипропил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид

Таблица 2









В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 6, или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, за исключением сравнительных соединений А, В и С. В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 6, или его фармацевтически приемлемая соль, за исключением сравнительных соединений А, В и С. В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 6, за исключением сравнительных соединений А, В и С.

В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 7, или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, за исключением сравнительных соединений А и В. В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 7, или его фармацевтически приемлемая соль, за исключением сравнительных соединений А и В. В настоящем описании предложено соединение, выбранное из табл. 7, за исключением сравнительных соединений А и В.

#### Способы лечения и применения

"Терапия" или "лечение" представляет собой подход для получения предпочтительных или желаемых результатов, включая результаты клинических испытаний. Предпочтительные или желаемые результаты клинических испытаний могут включать одну или более из следующих характеристик: а) ингибирование заболевания или состояния (например, уменьшение одного или нескольких симптомов, возникающих в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); б) замедление или подавление развития одного или нескольких клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, предотвращение или задержка ухудшения или развития заболевания или состояния и/или предотвращение или задержка распространения (например, метастаз) заболевания или состояния); и/или с) облегчение заболевания, то есть регресс клинических симптомов (например, улучшение состояния при заболевании, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, усиление эффекта другого лекарственного препарата, замедление развития заболевания, повышение качества жизни и/или увеличение выживаемости).

"Профилактика" или "предотвращение" означает любое лечение заболевания или состояния, которое вызывает отсутствие развития клинических симптомов заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения можно вводить субъекту (включая человека), который находится в группе риска или имеет генетическую предрасположенность к заболеванию или состоянию.

"Субъект" относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, указанные в настоящем описании, могут быть полезны для терапии человека и/или в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект является млекопитающим. В одном варианте реализации изобретения субъектом является человек.

Термин "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" соединения, указанного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли, таутомера, стереоизомера, смеси стереоизомеров, пролекарства или дейтерированного аналога означает количество, достаточное для эффективного лечения при введении субъекту для обеспечения терапевтического эффекта, такого как устранение симптомов или замедление развития заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может являться количеством, достаточным для уменьшения симптома серповидно-клеточной болезни. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и заболевания или состояния, подлежащего лечению, веса и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения, которые легко может определить специалист в данной области техники.

Указанные в настоящем описании способы можно применять к популяциям клеток *in vivo* или *ex vivo*. "*In vivo*" означает внутри живой особи, например, внутри животного или человека. В данном контексте способы, указанные в настоящем описании, можно терапевтически применять для особи. "*Ex vivo*" означает вне живой особи. Примеры клеточных популяций *ex vivo* включают культуры клеток *in vitro* и биологические образцы, включая образцы жидкости или ткани, полученные от особей. Такие образцы можно получить способами, хорошо известными в данной области техники. Примеры образцов биологической жидкости включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. В данном контексте соединения и композиции, указанные в настоящем описании, можно применять для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, соединения и композиции, указанные в настоящем описании, можно применять *ex vivo* для определения оптимального графика и/или дозирования при введении соединения по настоящему изобретению для данного показания, типа клетки, особи и других параметров. Информацию, полученную в результате такого применения, можно применять в экспериментальных целях или в клинической практике для разработки протоколов лечения *in vivo*. Другие применения *ex vivo*, для которых могут подходить указанные в настоящем описании соединения и композиции, описаны ниже или являются очевидными для специалистов в данной области техники. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для исследования дозировки на безопасность или переносимость для людей или субъектов, не являющихся людьми. Такие свойства можно исследовать с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Используемый в настоящем описании термин "гемоглобин" относится к любому белку гемоглобина, включая нормальный гемоглобин (HbA) и аномальный гемоглобин, такой как серповидный гемоглобин (HbS).

Термин "серповидно-клеточная болезнь" относится к заболеваниям, опосредованным серповидным гемоглобином (HbS), которые возникают в результате точечной мутации в гемоглобине (Hb). Серповидно-клеточные заболевания включают серповидно-клеточную анемию (HbSS), болезнь гемоглобина S-C (HbSC), гемоглобин S-бета-плюс-талассемия (HbS/β+) и гемоглобин S-бета-нуль-талассемия (HbS/β0).

В настоящем описании предложены способы лечения серповидно-клеточной болезни (SCD). Серповидный гемоглобин (HbS) содержит точечную мутацию, при которой глутаминовая кислота заменяется валином, что делает серповидный гемоглобин чувствительным к полимеризации в условиях гипоксии, что придает содержащим серповидный гемоглобин красным кровяным тельцам их характерную серповидную форму. Серповидные клетки также являются более жесткими, чем нормальные красные кровяные тельца, и свойственное им отсутствие гибкости может привести к закупорке кровеносных сосудов. Следует иметь в виду, что подход к терапии заключается в поддержании серповидного гемоглобина в насыщенном кислородом состоянии, поскольку в условиях гипоксии полимеризация происходит только в бескислородном состоянии.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем описании предложен способ увеличения сродства гемоглобина типа S к кислороду у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, как указано в настоящем описании, или его обогащенного изотопами аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или пролекарства, или фармацевтически приемлемой соли каждого из них, или фармацевтической композиции, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем описании предложен способ увеличения сродства гемоглобина типа S к кислороду у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, как указано в настоящем описании, или фармацевтической композиции, как указано в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем описании предложен способ лечения расстройства, опосредованного гемоглобином, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, как указано в настоящем описании, или его обогащенного изотопами аналога, сте-

реоизомера, смеси стереоизомеров или пролекарства, или фармацевтически приемлемой соли каждого из них, или фармацевтической композиции, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем описании предложен способ лечения расстройства, опосредованного гемоглобином, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, как указано в настоящем описании, или фармацевтической композиции, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения расстройство представляет собой гемоглобинопатию.

В некоторых вариантах реализации изобретения гемоглобин представляет собой серповидный гемоглобин.

В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем описании предложен способ лечения серповидно-клеточной болезни у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, как указано в настоящем описании, или его обогащенного изотопами аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров или пролекарства, или фармацевтически приемлемой соли каждого из них, или фармацевтической композиции, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения в настоящем описании предложен способ лечения серповидно-клеточной болезни у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, как указано в настоящем описании, или фармацевтической композиции, как указано в настоящем описании.

#### **Фармацевтические композиции и способы введения**

Предлагаемые в настоящем описании соединения обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем описании также предложены фармацевтические композиции, которые содержат одно или несколько соединений, указанных в настоящем описании, или обогащенный изотопами аналог соединения, его стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемую соль каждого из них и одну или несколько фармацевтически приемлемых несущих лекарственное вещество сред, выбранных из носителей, адъювантов и вспомогательных веществ. Подходящие фармацевтически приемлемые несущие лекарственное вещество среды могут включать, например, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солубилизаторы и адъюванты. Такие композиции получают способами, хорошо известными в области фармацевтики. См. например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); and Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтические композиции можно вводить либо однократно, либо многократно. Фармацевтическую композицию можно вводить различными способами, включая, например, ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическую композицию можно вводить посредством внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в виде лекарственной формы для ингаляции.

Один из способов введения представляет собой парентеральный способ, например, посредством инъекции. Формы, в которые фармацевтические композиции, указанные в настоящем описании, могут быть включены для введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также настойки, маннитол, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические несущие лекарственное вещество среды.

Пероральное введение может представлять собой другой путь введения соединений, указанных в настоящем описании. Введение можно осуществлять, например, в капсулах или энтеросолубильных таблетках. При получении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, указанное в настоящем описании, или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или фармацевтически приемлемую соль каждого из них, активный ингредиент обычно разбавляют с помощью вспомогательного вещества и/или заключают в такой носитель, который имеет форму капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть в форме твердого, полутвердого или жидкого материала, который действует как несущая лекарственное вещество среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, саше, облаток, настоек, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и порошков в стерильной упаковке.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбитол, маннитол, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Лекарственные формы могут дополнительно включать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилигидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизаторы.

Композиции, которые включают по меньшей мере одно соединение, указанное в настоящем описании, или его обогащенный изотопами аналог, стереоизомер, смесь стереоизомеров или пролекарство, или

фармацевтически приемлемую соль каждого из них, можно получить таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту с использованием процедур, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственного препарата с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или лекарственные формы лекарственного средства с полимерной матрицей. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патентах США №№ 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514 и 5,616,345. В другой лекарственной форме для применения в способах, раскрытых в настоящем описании, используют устройства для трансдермальной подачи ("пластыри"). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, указанных в настоящем описании, в контролируемых количествах. Получение и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известно в данной области техники. Смотри, например, патенты США №№ 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри можно получить для непрерывной доставки, пульсирующей доставки или доставки фармацевтических агентов по необходимости.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент можно смешивать с фармацевтическим вспомогательным веществом для образования твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения, указанного в настоящем описании, или его обогащенного изотопами аналога, стереоизомера, смеси стереоизомеров, или его пролекарства, или фармацевтически приемлемой соли каждого из них. При упоминании композиций до придания им лекарственной формы как гомогенных, активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на лекарственные формы с однократной дозировкой, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли соединений, указанных в настоящем описании, могут быть покрыты оболочкой или иным образом получены согласно рецепту для получения дозированной лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия или для защиты от кислотных условий желудка. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний находится в форме оболочки, покрывающей первый. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту проникать в двенадцатиперстную кишку неповрежденным или задерживать высвобождение внутреннего компонента. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы, включающие ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как указано в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного эффекта. В других вариантах реализации изобретения композиции в фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с использованием инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распыливающего устройства, или распыливающее устройство можно прикреплять к кислородной палатке с дыхательной маской или к дыхательному аппарату с положительным перемежающимся давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые подают лекарственную форму надлежащим образом.

#### Дозирование.

Конкретная величина дозы соединения по настоящей заявке для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, способ введения и скорость выведения, комбинацию лекарств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, подвергающегося терапии. Например, дозировка может быть выражена как количество миллиграммов соединения, указанного в настоящем описании, на килограмм массы тела субъекта (мг/кг). Подходящими являются дозировки от примерно 0,1 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах реализации изобретения подходящими являются дозировки от 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах реализации изобретения подходящей является дозировка от 0,5 до 60 мг/кг. Нормализация в соответствии с массой тела субъекта особенно полезна при корректировке дозровок между субъектами разного размера, например, для применения препарата как у детей, так и у взрослых людей или при пересчете эффективной дозировки у субъектов, не являющихся людьми, таких как собака, на дозировку, подходящую для человека.

#### Синтез соединений.

Соединения можно получить с применением способов, раскрытых в настоящем описании, и их рутинных модификаций, которые будут очевидны из раскрытия в настоящем описании и способов, хорошо известных в данной области техники. В дополнение к изложенным в настоящем описании идеям можно использовать стандартные и хорошо известные методики синтеза. Синтез типичных соединений, указан-

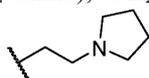
ных в настоящем описании, можно осуществлять, как описано в следующих примерах. При наличии реагенты можно приобрести, например, в компании Sigma Aldrich или у других поставщиков химических веществ.

Общий синтез.

Типичные варианты реализации соединений, указанных в настоящем описании, можно синтезировать с использованием общих схем реакций, описанных ниже. Из приведенного в настоящем разделе описания очевидно, что общие схемы можно изменять посредством замены исходных материалов другими материалами, имеющими аналогичные структуры, для получения продуктов, которые соответственно отличаются. Ниже приведены описания синтезов для обеспечения многочисленных примеров того, как исходные материалы можно варьировать для получения соответствующих продуктов. Учитывая целевой продукт, для которого определены группы заместителей, необходимые исходные материалы обычно определяют посредством исследования. Исходные материалы обычно являются коммерчески доступными или их синтезируют с использованием опубликованных методик. Для синтеза соединений, которые являются вариантами реализации, описанными в настоящем изобретении, исследование структуры соединения для синтеза обеспечит идентичность каждой группы заместителей. Идентичность конечного продукта обычно выявляет идентичность необходимых исходных материалов с помощью простого исследовательского процесса с учетом приведенных в настоящем описании примеров. В общем, соединения, указанные в настоящем описании, обычно являются стабильными и их можно выделить при комнатной температуре и стандартном давлении.

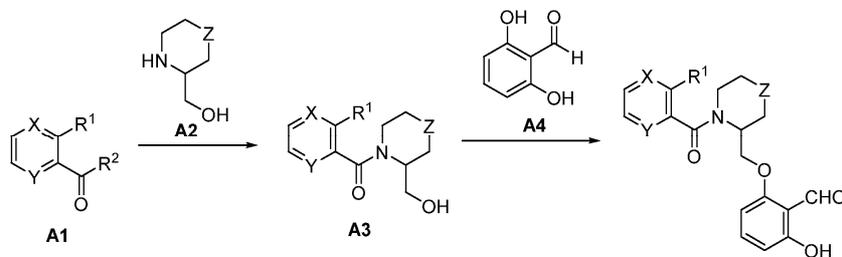
В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы I можно синтезировать посредством иллюстративных способов синтеза, как показано на схемах A и B.

В некоторых вариантах реализации схемы A  $R^2$  может представлять собой гидроксил или хлор;  $R^1$  может представлять собой моногидрокси-( $C_{1-4}$  алкил),  $-CH_2CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2CN$  или



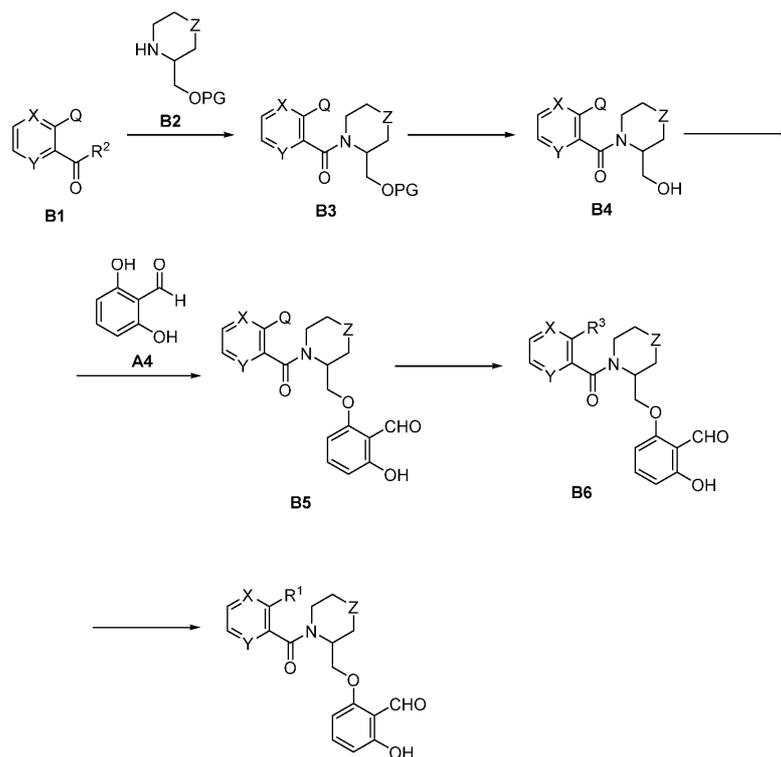
и X, Y и Z представляют собой фрагменты, указанные в настоящем описании. Как показано на схеме A, сначала обеспечивают сочетание соединения A1 и соединения A2 с использованием стандартных условий сочетания для получения соединения A3, которое затем взаимодействует с 2,6-дигидроксibenзальдегидом A4 для получения соединения формулы I. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда  $R^1$  представляет собой моногидрокси-( $C_{1-4}$ алкил) соединения формулы I, гидроксигруппа фрагмента  $R^1$  в A1 включает защитную гидроксигруппу, известную в данной области техники; защитную группу впоследствии можно удалить после сочетания A3 с A4 с использованием стандартных процедур для получения соединения формулы I.

Схема A



В некоторых вариантах реализации схемы B  $R^3$  может представлять собой  $C_{2-4}$ алкен;  $R^2$  может представлять собой гидроксил или хлор;  $R^1$  может представлять собой дигидрокси-( $C_{2-4}$ алкил); Q представляет собой галогено-содержащее соединение; PG представляет собой защитную гидроксигруппу; и X, Y и Z представляют собой фрагменты, указанные в настоящем описании. Как показано на схеме B, сначала обеспечивают сочетание соединения B1 и соединения B2 с использованием стандартных условий сочетания для получения соединения B3. Стандартные процедуры снятия защиты обеспечивают соединение B4, которое затем взаимодействует с 2,6-дигидроксibenзальдегидом A4 для получения соединения B5. Введение алкена (например, посредством сочетания по типу Стилле) дает соединение B6, которое затем можно превратить в соединение формулы I с помощью процедур дигидроксилирования, известных в данной области техники.

Схема В



## Примеры

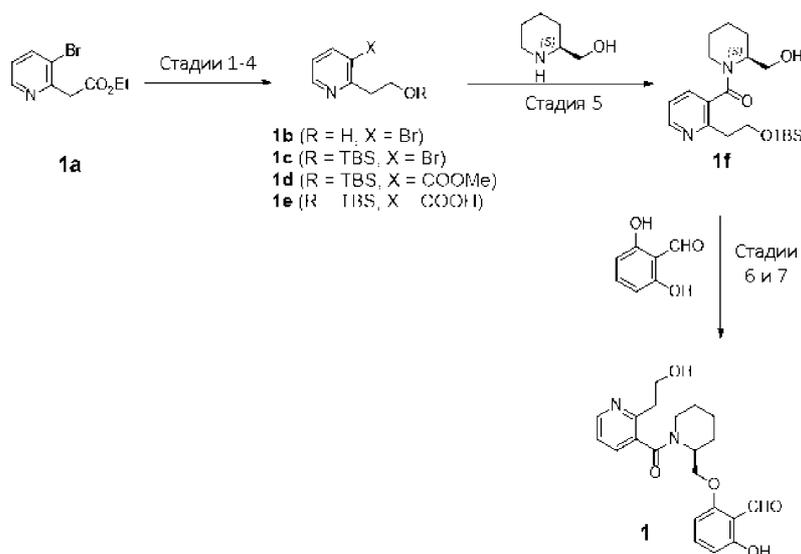
Следующие примеры включены для демонстрации конкретных вариантов реализации изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что способы, раскрытые в примерах, которые следуют ниже, представляют собой способы, которые хорошо работают на практике по настоящему изобретению, и, таким образом, могут рассматриваться как составляющие конкретные режимы для его применения. Однако, в свете настоящего изобретения, специалисты в данной области техники должны принять во внимание, что в конкретные варианты реализации изобретения могут быть внесены многие изменения, и все же будет получен аналогичный или схожий результат, не выходящий за рамки сущности и объема изобретения.

## Примеры синтезированных соединений

Пример 1. Синтез (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бенzalдегида, соединение 1.

Соединение 1 синтезировали согласно схеме 1А.

Схема 1А



Стадия 1. Синтез 2-(3-бромпиридин-2-ил)этан-1-ола (1b).

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор этил-2-(3-бромпиридин-2-ил)ацетата (1a) (4 г, 16,39 ммоль, 1 экв.) в тетрагидрофуране ("ТГФ") (40 мл). После этого при перемешивании по каплям добавляли диизобутилалюминийгидрид ("DIBAL-H") в ТГФ (16 мл, 32,00 ммоль,

1,95 экв.) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 3 часов при  $25^{\circ}\text{C}$ . Затем реакцию гасили добавлением 50 мл насыщенного  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 100$  мл этилацетата, и органические слои объединяли, промывали  $2 \times 100$  мл солевого раствора. Отделенный органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , активированным углем, фильтровали и затем концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) для получения указанного в заголовке соединения. ЖХМС (жидкостная хромато-масс-спектрометрия, ЖХМС) (ЭС, электроспрей, ES)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 202,0.

Стадия 2. Синтез 3-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиридина (1c).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 2-(3-бромпиридин-2-ил)этан-1-ола (1,9 г, 9,40 ммоль, 1 экв.) в диметилформамиде ("ДМФА") (20 мл), 1H-имидазол (1,3 г, 18,81 ммоль, 2 экв.), 4-диметиламинопиридин ("DMAPI") (0,1 г, 0,94 ммоль, 0,1 экв.), трет-бутил(хлор)диметилсилан (2,8 г, 18,81 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор нагревали до  $50^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали и экстрагировали  $2 \times 50$  мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали  $2 \times 50$  мл солевого раствора, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) для получения указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 316,1.

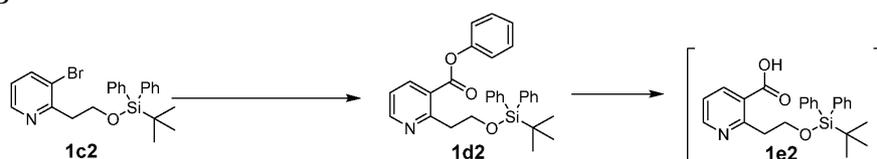
В альтернативном варианте, вместо трет-бутил(хлор)диметилсилила (TBS) можно использовать защитную группу типа трет-бутилдифенилсилил (TBDPS). В типичных условиях имидазол (от 1,5 до 4 экв.) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (TBDPSCl (около 1 экв.)) добавляли к раствору спирта 1b (1 экв.) в ДХМ (от 3 до 15 объемов). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение промежутка времени от 1 до 48 часов. После нормальной обработки и очистки это давало продукт (1c2). Трет-бутилдифенилсилильную группу можно удалять с использованием фторид тетрабутиламмония (TBAF; 1-3 экв.) в соответствии с типичными литературными условиями. Соединения 8 и 12 можно синтезировать с использованием трет-бутилдифенилсилила в качестве защитной группы.

Стадия 3. Синтез метил-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)никотината (1d).

В герметичную пробирку объемом 250 мл помещали раствор 3-бром-2-[2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил]пиридина (2,0 г, 6,32 ммоль, 1 экв.) в метаноле ("MeOH", 100 мл), триэтиламин ("TEA" 1,3 г, 12,65 ммоль, 2 экв.) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (" $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ", 0,5 г, 0,63 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при  $100^{\circ}\text{C}$  в атмосфере CO (10 атм). После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) для получения указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 296,2.

Альтернативный вариант синтеза: схема 1B.

Схема 1B



В альтернативном варианте, фенолформиаат можно использовать для замены газообразного CO в качестве источника карбонила в присутствии триэтиламина (2 экв.), каталитических количеств ацетата палладия (например, 0,02 экв.) и тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (например, 0,08 экв.), чтобы преобразовать бромид 1c2 в карбоксилат 1d2 в ацетонитриле (от 3 до 10 объемов) при нагревании ( $80^{\circ}\text{C}$ ) в течение промежутка времени от 2 до 48 часов, а затем непосредственно в карбоновую кислоту 1e2 посредством гидролиза сложного эфира в основных водных условиях (2-8 экв.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в воде от 3 до 10 объемов; при температуре от  $50$  до  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 48 часов).

Стадия 4. Синтез 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)никотиновой кислоты (1e).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор метил-2-[2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил]пиридин-3-карбоксилата (1,7 г, 5,75 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) и раствор LiOH (275,6 мг, 11,51 ммоль, 2 экв.) в  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при  $25^{\circ}\text{C}$ . К реакционной смеси добавляли воду (10 мл), неочищенный продукт в виде осадка собирали посредством фильтрования. Затем неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ (Flash-Prep-HPLC) при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, силикагель типа C18; подвижная фаза,  $\text{H}_2\text{O}$ :ацетонитрил ("ACN")=10:1, возрастающая до  $\text{H}_2\text{O}$ :ацетонитрил=3:1 в течение 10 минут для получения указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 282,1.

Стадия 5. Синтез (S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиридин-3-ил(2-(гидрокси-метил)пиперидин-1-ил)метанола (1f).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,4 г, 4,97 ммоль, 1 экв.), [(2S)-пиперидин-2-ил]метанол (0,9 г, 7,46 ммоль, 1,5 экв.), N,N-диизопропилэтиламин ("DIEA", 1,3 г, 9,95

ммоль, 2 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-в]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат ("НАТУ", 2,8 г, 7,46 ммоль, 1,5 экв.) и 30 мл дихлорметана ("ДХМ"). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C, а затем разбавляли 60 мл H<sub>2</sub>O. Органическую фазу экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1:3) для получения указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 379,2.

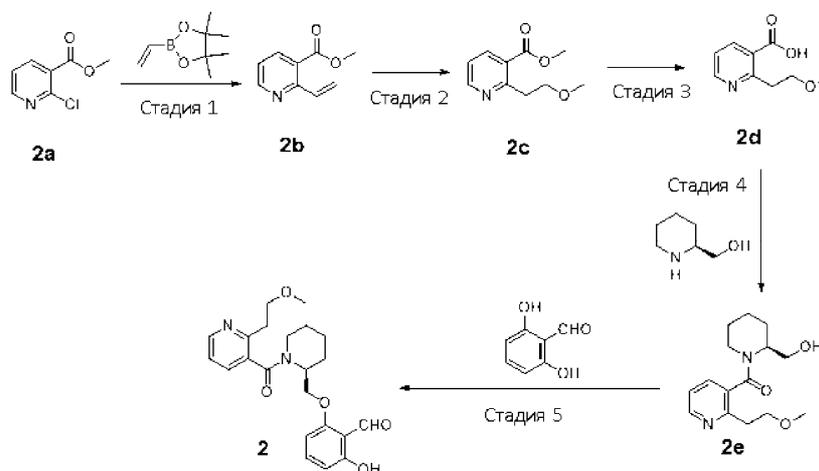
Стадии 6 и 7. Синтез (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегида (соединение 1).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор [(2S)-1-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)пиперидин-2-ил]метанола (900 мг, 2,38 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл), 2,6-дигидроксибензальдегид (656,7 мг, 4,75 ммоль, 2 экв.) и трифенилфосфин ("PPh<sub>3</sub>", 1247,0 мг, 4,75 ммоль, 2 экв.). После этого при перемешивании по каплям добавляли раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата ("DBAD", 1094,8 мг, 4,75 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь концентрировали и растворяли в 20 мл ТГФ. К смеси добавляли фторид тетрабутиламмония ("ТВАФ", 1243,1 мг, 4,75 ммоль, 2 экв.). Полученной смеси давали возможность перемешиваться в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (Prer-HPLC-006): колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19мм × 150мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ацетонитрил (от 14% до 35% фазы В в течение 8 минут, удерживание 95% в течение 1 минуты, снижение до 14% в течение 1 минуты, удерживание 14% в течение 1 минуты); детектор, УФ 254 нм. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>НТЕМ ЯМР (300 МГц, 353К, диметилсульфоксид ("ДМСО")-d<sub>6</sub>): δ 11,36 (с, 1Н), 10,25 (с, 1Н), 8,51 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,51-7,23 (м, 3Н), 6,7-6,5 (м, 2Н), 5,15 (с, 1Н), 4,59-3,98 (м, 3Н), 3,78 (широкий с, 2Н), 3,17-2,86 (м, 4Н), 1,83-1,37 (м, 6Н). ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 385,2.

Пример 2. (S)-2-Гидрокси-6-((1-(2-(2-метоксиэтил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид, соединение 2.

Соединение 2 синтезировали согласно схеме 2.

Схема 2



Стадия 1. Синтез метил-2-этилпиридин-3-карбоксилата (2b).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали смесь метил-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (3 г, 17,48 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (40 мл), воды (4 мл), 2-этил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,39 г, 34,99 ммоль, 2,00 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,40 г, 34,99 ммоль, 2,00 экв.) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) ("Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>", 2,02 г, 1,75 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесь этилацетат/петролейный эфир (1/2), для получения 2-метил-2-этилпиридин-3-карбоксилата. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 164,1.

Стадия 2. Синтез метил-2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоксилата (2c).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор метил-2-этилпиридин-3-карбоксилата (1,5 г, 9,19 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл) и водный хлористый водород (36%, 2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 48 часов при 60°C. Смесь охлаждали и затем концентрировали под вакуумом для получения метил-2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоксилата. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 196,1.

Стадия 3. Синтез 2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоновой кислоты (2d).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор метил-2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-

карбоксилата (2,50 г, 12,81 ммоль, 1,00 экв.), метанол (30 мл), H<sub>2</sub>O (6 мл) и NaOH (2,56 г, 64,00 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Реакционную смесь охлаждали, pH доводили до 6 добавлением водного хлористого водорода (2 М). Смесь экстрагировали 3×50 мл ДХМ/МеОН (10/1). Объединенные органические слои промывали 1×100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом для получения (неочищенной) 2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоновой кислоты. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 182,1.

Стадия 4. Синтез [(2S)-1-[[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]карбонил]пиперидин-2-ил]метанола (2e).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоновой кислоты (600 мг, 3,31 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (30 мл), (2S)-пиперидин-2-илметанол (762 мг, 6,62 ммоль, 2,00 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (855 мг, 6,62 ммоль, 2,00 экв.) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (1,89 г, 4,97 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью обратной препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45 мкм, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 15% CH<sub>3</sub>CN в воде до 40% CH<sub>3</sub>CN в воде в течение 12-минутного периода, когда оба растворителя содержали 0,1% аммиака) для получения [(2S)-1-[[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]карбонил]пиперидин-2-ил]метанола. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 279,1.

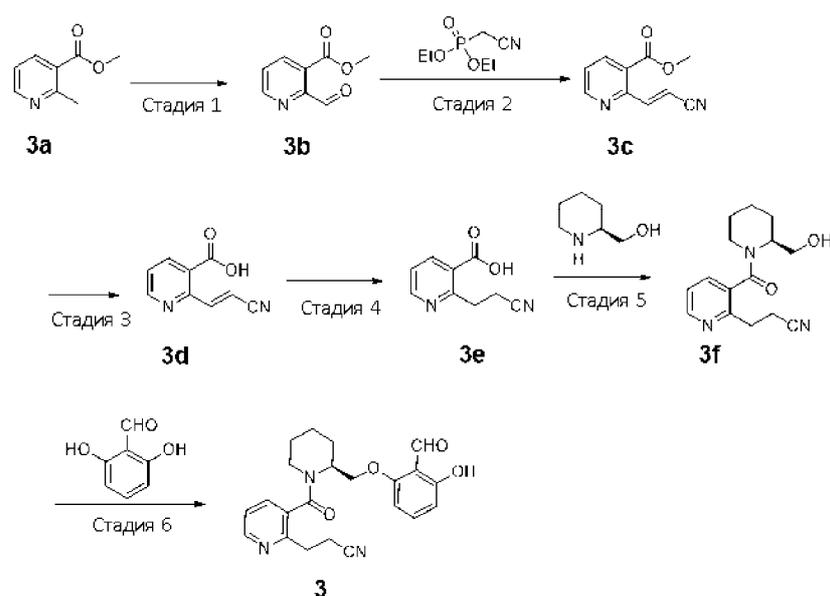
Стадия 5. (S)-2-Гидрокси-6-((1-(2-(2-метоксиэтил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид (соединение 2).

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор [(2S)-1-[[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-ил]карбонил]пиперидин-2-ил]метанола (265 мг, 0,95 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (10 мл), 2,6-дигидроксibenзальдегид (263 мг, 1,90 ммоль, 2,00 экв.) и PPh<sub>3</sub> (499 мг, 1,90 ммоль, 2,00 экв.). Добавляли раствор дибензилазодикарбоксилата ("DBAD") (438 мг, 1,90 ммоль, 2,00 экв.) в ДХМ (5 мл) в атмосфере азота при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1/1). Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенной препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 5 мМ колонка XBridge, 19×150 мм, вода; градиентное элюирование от 22% CH<sub>3</sub>CN в воде до 42% CH<sub>3</sub>CN в воде в течение 6-минутного периода, когда оба растворителя содержали 0,1% трифторуксусной кислоты ("TFA")) для получения 2-гидрокси-6-[(1-[гидрокси[2-(2-метоксиэтил)пиперидин-3-ил]метил]пиперидин-2-ил)метокси]циклогексан-1-карбальдегида. <sup>1</sup>НТМ ЯМР (300 МГц, 353 К, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 8,56 (дд, J= 5,1 Гц, 1,8 Гц, 1H), 7,78-7,59 (м, 1H), 7,52 (т, J= 8,1 Гц, 1H), 7,39-7,21 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,55 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,33-4,21 (м, 3H), 3,83-3,57 (м, 2H), 3,30-3,08 (м, 4H), 3,04-2,84 (м, 2H), 2,01-1,82 (м, 1H), 1,82-1,55 (м, 4H), 1,55-1,28 (м, 1H). ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 399,1.

Пример 3. (S)-3-(3-(2-((2-Формил-3-гидроксифенокс)метил)пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил, соединение 3.

Соединение 3 синтезировали согласно схеме 3.

Схема 3



Стадия 1. Синтез метил-2-формилникотината (3b).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор метил-2-метилпиридин-3-карбоксилата (5 г, 33,08 ммоль, 1 экв.) в диоксане (50 мл), (оксо-лямбда4-селанилиден)оксидан (диоксид селена) (5,5 г, 49,61 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 16 часов при 110°C реакционную смесь охлаждали,

ли до комнатной температуры, концентрировали и разбавляли 100 мл H<sub>2</sub>O. Затем смесь экстрагировали 4×100 мл этилацетата и органические слои объединяли. Органические слои промывали 200 мл солевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1:5) для получения указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 166,0.

Стадия 2. Синтез метил-(Е)-2-(2-циановинил)никотината (3с).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор метил-2-формилпиридин-3-карбоксилата (2,5 г, 15,14 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (30 мл). После этого при 0°C добавляли диэтил(цианометил)фосфонат (3,2 г, 18,17 ммоль, 1,2 экв.) и порциями при 0°C добавляли (трет-бутокси)калий (2,5 г, 22,71 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали.

Фильтрат разбавляли 100 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали 2×80 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 2×100 мл солевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали этилацетатом/петролейным эфиром (1:5) для получения указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 189,1.

Стадия 3. Синтез (Е)-2-(2-циановинил)никотиновой кислоты (3d).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор метил-2-[(1Е)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,4 г, 7,44 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл), раствор NaOH (0,6 г, 14,88 ммоль, 2 экв.) в H<sub>2</sub>O (4 мл). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли 10 мл H<sub>2</sub>O, pH доводили до 6-7 с помощью HCl (2 моль/л), а затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, силикагель C18; подвижная фаза, H<sub>2</sub>O:ацетонитрил=10:1, возрастающая до H<sub>2</sub>O:ацетонитрил=1:1 в течение 10 минут. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 175,0.

Стадия 4: Синтез 2-(2-цианоэтил)никотиновой кислоты (3е).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 2-[(1Е)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (600 мг, 3,45 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл), палладий на угле ("Pd/C", 120 мг, 1,13 ммоль, 0,33 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> (20 атм). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, получая неочищенный продукт. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 177,1.

Стадия 5. Синтез (S)-3-(3-(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрила (3f).

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 2-[(1Е)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]пиридин-3-карбоновой кислоты (550 мг, 3,16 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (6 мл), [(2S)-пиперидин-2-ил]метанол (545,6 мг, 4,74 ммоль, 1,5 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (816,3 мг, 6,32 ммоль, 2 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (1801,2 мг, 4,74 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли 40 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали 3×30 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 30×30 мл солевого раствора, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, силикагель C18; подвижная фаза, H<sub>2</sub>O:ацетонитрил=10:1, возрастающая до H<sub>2</sub>O:ацетонитрил=1:1 в течение 10 минут. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 274,1.

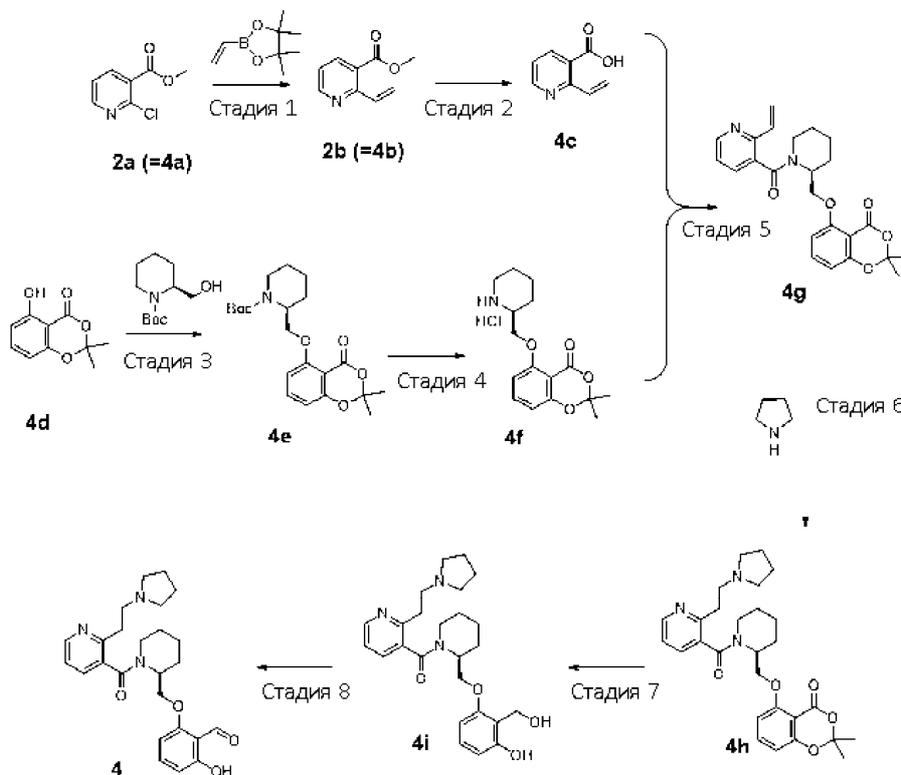
Стадия 6. Синтез (S)-3-(3-(2-((2-формил-3-гидроксифенокси)метил)пиперидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрила (соединение 3).

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 3-[3-[(2S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]пиридин-2-ил]пропаннитрила (200 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл), 2,6-дигидроксибензальдегид (202,1 мг, 1,46 ммоль, 2 экв.), PPh<sub>3</sub> (383,8 мг, 1,46 ммоль, 2 экв.). После этого при 0°C добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (337,0 мг, 1,46 ммоль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали под вакуумом; остаток разбавляли 5 мл ацетонитрила и фильтровали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (Prep-HPLC-007): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 150 мм 5 мкм 10 нм; подвижная фаза, вода (0,1% муравьиной кислоты) и MeOH (от 40% до 55% фазы В в течение 7 минут, удерживание 95% в течение 1 минуты, снижение до 40% в течение 1 минуты, удерживание 40% в течение 1 минуты); детектор, УФ. Это приводило к получению указанного в заголовке соединения. <sup>1</sup>НТЕМ ЯМР (300 МГц, 353К, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 11,60 (широкий с, 1H), 10,27 (широкий с, 1H), 8,60 (дд, J= 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,52 (т, J= 8,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, J= 7,6, 4,8 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,55 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,49 (широкий с, 1H), 4,32 (дд, J= 10,3, 6,2 Гц, 1H), 3,21-2,89 (м, 6H), 1,91-1,46 (м, 6H). ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 394,1.

Пример 4. (S)-2-Гидрокси-6-((1-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид, соединение 4.

Соединение 4 синтезировали согласно схеме 4.

Схема 4



Стадия 1. Синтез метил-2-этилпиридин-3-карбоксилата (4b).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали смесь метил-2-хлорпиридин-3-карбоксилата (3 г, 17,48 ммоль, 1,00 экв.), диоксана (40 мл), воды (4 мл), 2-этил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,39 г, 34,99 ммоль, 2,00 экв.),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11,40 г, 34,99 ммоль, 2,00 экв.) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (2,02 г, 1,75 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при  $100^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1/2), для получения 2-метил-2-этилпиридин-3-карбоксилата. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 164,1.

Стадия 2. Синтез 2-этилпиридин-3-карбоновой кислоты (4c).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор метил-2-этилпиридин-3-карбоксилата (3,0 г, 18,39 ммоль, 1 экв.), MeOH (50 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) и NaOH (3,7 г, 91,93 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания в течение 2 часов при  $50^\circ\text{C}$  реакционную смесь охлаждали, и pH доводили до 5 добавлением водной HCl (2 M). Полученную смесь концентрировали и разбавляли 100 мл ДХМ. Твердые вещества отфильтровывали. Смесь концентрировали. Получали 2-этилпиридин-3-карбоновую кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 150,1.

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(2S)-2-[[2,2-диметил-4-оксо-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-5-ил)окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (4e).

Соединение 4d можно синтезировать способами, известными в данной области техники.

В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали раствор 5-гидрокси-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-она (4d, 10,0 г, 51,50 ммоль, 1 экв.), ТГФ (300 мл), трет-бутил-(2S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (22,2 г, 103,12 ммоль, 2,00 экв.) и  $\text{PPh}_3$  (40,5 г, 154,49 ммоль, 3 экв.). По каплям при  $0^\circ\text{C}$  добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата ("DIAD", 31,2 г, 154,49 ммоль, 3 экв.) в ТГФ (30 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1/3). Получали трет-бутил-(2S)-2-[[2,2-диметил-4-оксо-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-5-ил)окси]метил]пиперидин-1-карбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 392,2.

Стадия 4. Синтез 2,2-диметил-5-[[2(2S)-пиперидин-2-ил]метокси]-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-она (4f).

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор трет-бутил-(2S)-2-[[2,2-диметил-4-оксо-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-5-ил)окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 5,10 ммоль, 1 экв.), ДХМ (15 мл) и HCl/диоксан (4 M, 5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при ком-

натной температуре. Полученную смесь концентрировали. Получали 2,2-диметил-5-[[[(2S)-пиперидин-2-ил]метокси]-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-он. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 292,2.

Стадия 5. Синтез 5-[[[(2S)-1-(2-этилпиперидин-3-карбонил)пиперидин-2-ил]метокси]-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-она (4g).

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 2,2-диметил-5-[[[(2S)-пиперидин-2-ил]метокси]-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-он гидрохлорида (1,0 г, 3,05 ммоль, 1 экв.), ДХМ (50 мл, 786,50 ммоль, 257,82 экв.), 2-этилпиперидин-3-карбоновую кислоту (910,0 мг, 6,10 ммоль, 2,00 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (2,0 г, 15,25 ммоль, 5 экв.) и 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (2,3 г, 6,10 ммоль, 2 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли 50 мл ДХМ и промывали 3×50 мл солевого раствора. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1/1). Получали 5-[[[(2S)-1-(2-этилпиперидин-3-карбонил)пиперидин-2-ил]метокси]-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-он. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 423,2.

Стадия 6. Синтез 2,2-диметил-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(пирролидин-1-ил)этил]пиперидин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-она (4h).

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 5-[[[(2S)-1-(2-этилпиперидин-3-карбонил)пиперидин-2-ил]метокси]-2,2-диметил-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-она (650 мг, 1,54 ммоль, 1 экв.), этанол (20 мл), пирролидин (218,8 мг, 3,08 ммоль, 2,00 экв.) и триэтиламин (311,4 мг, 3,08 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 85°C, охлаждали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметан/метанол (10/1). Получали 2,2-диметил-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(пирролидин-1-ил)этил]пиперидин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-он. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 494,3.

Стадия 7. Синтез 2-(гидроксиметил)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(пирролидин-1-ил)этил]пиперидин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]фенола (4i).

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали раствор 2,2-диметил-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(пирролидин-1-ил)этил]пиперидин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]-2,4-дигидро-1,3-бензодиоксин-4-она (500 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.) и ТГФ (10 мл). К раствору по каплям добавляли алюмогидрид лития в растворе ТГФ ("раствор LiAlH<sub>4</sub> ТГФ", 2,03 мл, 1 М, 2,03 ммоль, 2 экв.) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь нагревали до 0°C, а затем к смеси по каплям добавляли 0,07 мл H<sub>2</sub>O, 0,07 мл 15% водного NaOH и 0,21 мл H<sub>2</sub>O. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Получали 2-(гидроксиметил)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(пирролидин-1-ил)этил]пиперидин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]фенол. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 440,3.

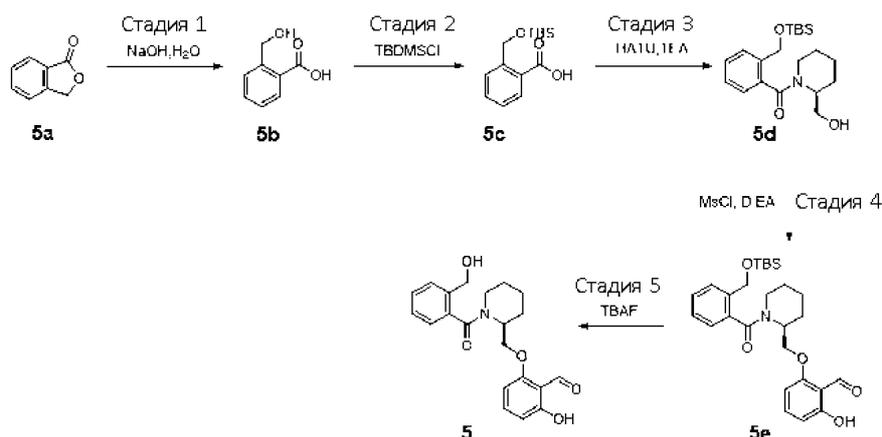
Стадия 8: Синтез (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегида (4).

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали смесь 2-(гидроксиметил)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(пирролидин-1-ил)этил]пиперидин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]фенола (200 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.), ДХМ (10 мл) и MnO<sub>2</sub> (791,1 мг, 9,10 ммоль, 20,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (Prep-C18, 5 мМ колонка XBridge, 19×150 мм, вода; градиентное элюирование от 15% MeCN в воде до 35% MeCN в воде в течение 6-минутного периода, когда оба растворителя содержали 0,1% трифторуксусной кислоты) для получения 2-гидрокси-6-[[[(2S)-1-[2-[2-(пирролидин-1-ил)этил]пиперидин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]бензальдегида. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,60 (дд, J= 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,53 (т, J= 8,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J= 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 6,61-6,52 (м, 1H), 4,61-4,41 (м, 1H), 4,41-4,25 (м, 1H), 3,60 (т, J= 7,2 Гц, 2H), 3,51-2,96 (м, 8H), 2,07-1,84 (м, 5H), 1,81-1,36 (м, 5H). ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 438,2.

Пример 5. (S)-2-Гидрокси-6-((1-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид, соединение 5.

Соединение 5 синтезировали согласно схеме 5.

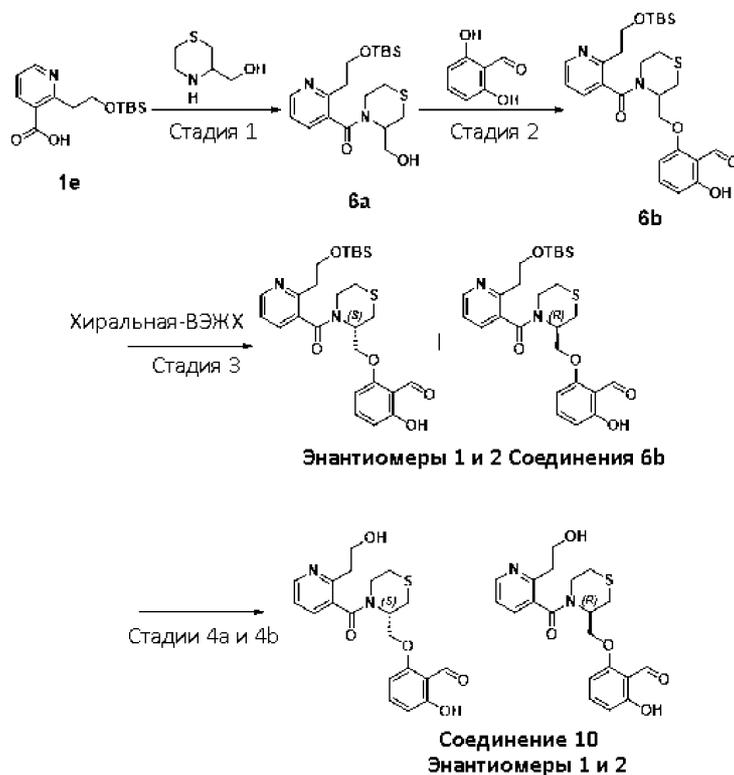
Схема 5



На схеме 5 TBDMSCl относится к трет-бутилдиметилсилилхлориду, а MsCl относится к мезилхлориду. Соединение 5: MS m/z 370,2 [M+H]<sup>+</sup>, 392,2 [M+Na]<sup>+</sup>.

Пример 6. (R)-2-Гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид и (S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид.

Схема 6А



Стадия 1. Синтез [4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил] метанола (6а).

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбоновую кислоту (2,00 г, 7,11 ммоль, 1,00 экв.), тиоморфолин-3-илметанол (0,95 г, 7,13 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (2,76 г, 21,32 ммоль, 3,00 экв.) и ДХМ (30,00 мл). К этой смеси порциями при 0°C добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (3,24 г, 8,53 ммоль, 1,20 экв.). Полученной реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем реакцию гасили добавлением 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном 3×30 мл, органические слои разделяли, объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир ("РЕ") (30%) в качестве элюента. Объединенные фракции концентрировали для получения [4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанола. ЖХМС (ЭС) [M+H]<sup>+</sup> m/z: 397.

Стадия 2. Синтез 2-[[4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегида (6b).

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли [4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил] метанол (1,50 г, 3,78 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксibenзальдегид (0,63 г, 4,56 ммоль, 1,21 экв.),  $\text{PPh}_3$  (1,19 г, 4,54 ммоль, 1,20 экв.) и ДХМ (30,00 мл). К этому раствору по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,92 г, 4,54 ммоль, 1,20 экв.) в течение 20 минут при перемешивании при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и концентрировали. Остаток наносили непосредственно на колонку с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (25%) в качестве элюента. Объединенные фракции концентрировали для получения 2-[[4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил] пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегида. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: 517.

Стадия 3. Разделение соединения 6b с помощью хиральной-ВЭЖХ.

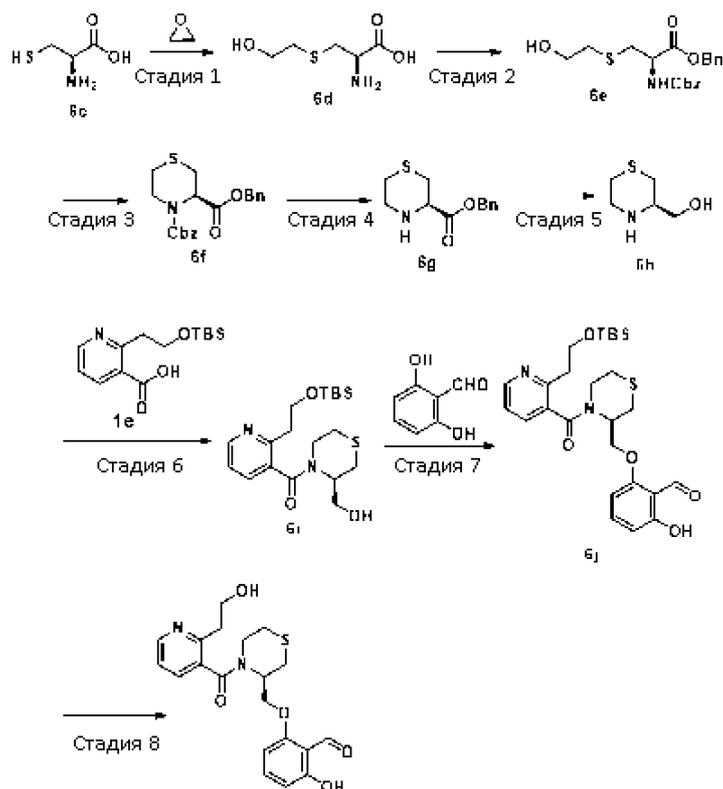
Рацемат очищали с помощью хиральной-ВЭЖХ для получения Энантиомера 1 и энантиомера 2 соединения 6b при следующих условиях: колонка, Lux Cellulose-4, 4,6×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза, А: n-гексан, В: этанол (35% В в течение 18 минут); скорость потока: 30 мл/мин; детектор, 254. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: 517 (для обоих соединений).

Стадия 4а. Удаление трет-бутил(хлор)диметилсилильной группы для получения соединения 10, энантиомера 1  $\text{HCl}$  (~2M) в 5 мл этилацетата ("ЕА") при перемешивании добавляли по каплям к энантиомеру 1 соединения 6b (335,00 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (3,00 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 8 насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный раствор экстрагировали 3×10 мл этилацетата, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1%  $\text{HCOOH}$ ) и ацетонитрил (от 30% до 40% фазы В в течение 10 минут); детектор, 254. Получали энантиомер 1 соединения 10 со временем удерживания=4,06 мин. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: 403,1;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z: 425,1.

Стадия 4б. Удаление трет-бутил(хлор)диметилсилильной группы для получения соединения 10, энантиомера 2  $\text{HCl}$  (~2M) в 5 мл этилацетата при перемешивании добавляли по каплям к энантиомеру 2 соединения 6b (335,00 мг, 0,65 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (3,00 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 8 насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученный раствор экстрагировали 3×10 мл этилацетата, и органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт (200 мг) очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1%  $\text{HCOOH}$ ) и ацетонитрил (от 30% до 40% фазы В в течение 10 минут); детектор, 254. Получали энантиомер 2 соединения 10 со временем удерживания=5,40 мин. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+\text{H}]^+$  m/z: 403,2;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  m/z: 425,1.

Альтернативный синтез (R)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегида (R)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид можно получить непосредственно из хирального (R)-тиоморфолин-3-илметанола, как показано на схеме 6В.

Схема 6В



## Стадия 1.

К раствору L-цистеина (100,0 г, 825,4 ммоль, 1,0 экв.) в  $H_2O$  (1,0 л) добавляли NaOH (3,3 г, 82,5 ммоль, 0,1 экв.). После охлаждения реакционной смеси до  $0^\circ C$  по каплям добавляли оксид этилена (100,0 г, 2,26 моль, 2,75 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при  $0-25^\circ C$  на бане вода/лед. Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 500$  мл этилацетата для удаления неизмененного оксида этилена. Водный слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с EtOH (200 мл) в течение 1 часа и фильтровали. Получали гидроксиэтилцистеин. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 166,2; время удерживания 0,174 мин.  $^1H$  ЯМР: (300 МГц,  $D_2O$ , м.д.):  $\delta$  3,83 (дд,  $J=3,0, 6,0$  Гц, 1H), 3,67 (т,  $J=6,0, 2H$ ), 3,04 (дд,  $J=14,8, 4,4$  Гц, 1H), 2,97 (дд,  $J=14,8, 7,4$  Гц, 1H), 2,68 (т,  $J=6,0, 2H$ ).

## Стадия 2.

К смеси гидроксиэтилцистеина (130,0 г, 786,8 ммоль, 1,0 экв.) и  $KHCO_3$  (165,4 г, 1,65 моль, 2,1 экв.) в диоксане (700 мл, 8,26 моль, 10,5 экв.) и  $H_2O$  (700 мл) по каплям добавляли бензилхлорформиат (Benzyl chloroformate, CbzCl; 147,6 г, 865 ммоль, 1,1 экв.) при  $0^\circ C$  в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при  $0-25^\circ C$ . Растворители упаривали, а остаток растворяли в ДМФА (1000 мл). Добавляли бензилбромид (Benzyl bromide, VnBr; 148 г, 0,86 моль, 1,1 экв.) и полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при  $0-25^\circ C$ . Затем реакцию гасили добавлением 1000 мл воды. Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 1000$  мл EtOAc, объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:5). Получали бензил-(2R)-2-[[бензилокси]карбонил]амино]-3-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]пропаноат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 390,5; время удерживания 1,146 мин,  $^1H$  ЯМР: (300 МГц,  $CDCl_3$ , м.д.):  $\delta$  7,39-7,33 (м, 10H), 5,83 (широкий с, 1H), 5,26 (д,  $J=4,7$  Гц, 2H), 5,17 (с, 2H), 4,71-4,65 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 2H), 3,09-2,98 (м, 2H), 2,71-2,61 (м, 2H).

## Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2500 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу аргона, помещали бензил-(2R)-2-[[бензилокси]карбонил]амино]-3-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]пропаноат (90,0 г, 231 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (1,0 л), диэтилазодикарбоксилат (Diethyl azodicarboxylate, DEAD; 48,3 г, 277 ммоль, 1,2 экв.). После охлаждения реакционной смеси до  $0^\circ C$  по каплям добавляли  $PPh_3$  (78,8 г, 300 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при  $0-25^\circ C$ . Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с ТГФ/петролейным эфиром (от 1:100 до 1:5). Получали 3,4-дибензил-(3R)-тиоморфолин-3,4-дикарбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 372,1; Время удерживания 1,312 мин.

## Стадия 4.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2500 мл помещали 3,4-дибензил-(3R)-тиоморфолин-

3,4-дикарбоксилат (100,0 г, 269 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (1,0 л). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, по каплям добавляли триметилсилилийодид (161,6 г, 0,81 моль, 3 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 0-25°C на бане вода/лед. Затем реакцию гасили добавлением 100 мл MeOH. Полученную смесь концентрировали.

Значение pH раствора доводили до 1 с помощью HCl (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 2×500 мл МТБЭ (метил-трет-бутиловый эфир), и водные слои объединяли. NaHCO<sub>3</sub> (2 моль/л) использовали для доведения pH до 8. Полученный раствор экстрагировали 3×500 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Получали бензил-(3R)-тиоморфолин-3-карбоксилат. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 238,1; время удерживания 1,026 мин; <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, м.д.): δ 7,43-7,33 (м, 5H), 5,25 (с, 2H), 3,74 (дд, J= 8,6, 3,4 Гц, 1H), 3,40 (ддд, J= 12,5, 4,9, 3,0 Гц, 1H), 3,04 (ддд, J= 12,5, 9,8, 2,7 Гц, 1H), 2,90 (ддд, J= 13,2, 3,4, 1,3 Гц, 1H), 2,82 (дд, J= 13,3, 8,6 Гц, 1H), 2,70 (ддд, J= 12,9, 9,8, 3,0 Гц, 1H), 2,48 (дддд, J= 13,3, 4,9, 2,7, 1,3 Гц, 1H).

Стадия 5.

К суспензии LiAlH<sub>4</sub> (13,2 г, 347 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (1000 мл) по каплям добавляли бензил-(3R)-тиоморфолин-3-карбоксилат (55,0 г, 231,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) при 0°C. После перемешивания полученного раствора в течение 3 часов при 0-25°C реакцию гасили добавлением 100 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O. Полученный раствор разбавляли 500 мл ТГФ и твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали и остаток наносили на колонку с силикагелем с ТГФ/петролевым эфиром (от 1:50 до 2:1). Получали (3R)-тиоморфолин-3-илметанол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 134,1; время удерживания 0,464 мин; <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 4,64 (широкий с, 1H), 3,26-3,17 (м, 2H), 2,81-2,68 (м, 4H), 2,43-2,26 (м, 4H).

Стадия 6.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 300 мл помещали 2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбоновую кислоту (20,00 г, 71,06 ммоль, 1,00 экв.), (3R)-тиоморфолин-3-илметанол (10,41 г, 78,14 ммоль, 1,10 экв.), ДХМ (300,00 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (18,37 г, 142,13 ммоль, 2,00 экв.). После этого порциями добавляли 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (32,43 г, 85,28 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном 3×200 мл, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с ТГФ/петролевым эфиром (30%). Получали [(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС) [M+H]<sup>+</sup> m/z: 397,30.

Стадия 7.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2,6-дигидроксибензальдегид (7,52 г, 54,45 ммоль, 1,20 экв.), [(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанол (18,00 г, 45,38 ммоль, 1,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (14,28 г, 54,46 ммоль, 1,20 экв.) и ДХМ (400,00 мл). Затем по каплям при перемешивании добавляли диизопропилазодикарбоксилат (11,01 г, 54,46 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с ТГФ/петролевым эфиром (15%). Получали 2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС) [M+H]<sup>+</sup> m/z: 517,35.

Стадия 8.

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид (13,50 г, 26,13 ммоль, 1,00 экв.) и этилацетат (20,00 мл). К вышеуказанному по каплям при перемешивании добавляли HCl(газ) в этилацетате (52,25 мл, 104,50 ммоль, 4,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 80 мл воды. Значение pH раствора доводили до 7-8 насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном 3×100 мл, органические слои объединяли, сушили в печи при пониженном давлении и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% HCOOH) и ацетонитрил (от 30% до 50% фазы В в течение 11 минут); детектор, 254. Получали 2-гидрокси-6-[[[(3R)-4-[2-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-карбонил]тиоморфолин-3-ил]метокси]бензальдегид.

Условия хиральной ВЭЖХ были следующими: прибор: SHIMADZU LC-20AT; подвижная фаза А: n-гексан (0,1% трифторуксусной кислоты); подвижная фаза В: этанол; конц. фазы В: 50,0%; скорость потока: 1,000 мл/мин; колонка: Lux Cellulose-4, 4,6\*100 мм, 3 мкм. Время удерживания при хиральной ВЭЖХ=5,41 мин.

ЖХМС (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 403,2; <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,80-11,73 (м, 1H), 10,33 (широ-

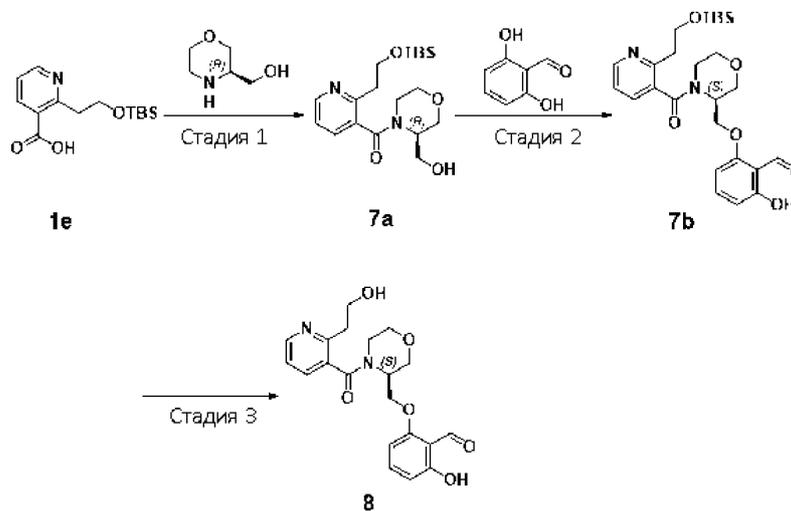
кий с, 1H), 8,56 (дд, J= 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,90-7,39 (м, 2H), 7,37-7,19 (м, 1H), 6,81-6,63 (м, 1H), 6,56 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 5,49-4,60 (м, 1H), 4,60-4,05 (м, 2H), 3,88-3,36 (м, 4H), 3,20-2,61 (м, 6H), 2,43 (д, J= 12,6 Гц, 1H).

На основе продукта схемы 6В определяли, что соединение 10, энантиомер 2 соответствует (R)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегиду.

Пример 7. (S)-2-Гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид, соединение 8.

Соединение 8 синтезировали согласно схеме 7.

Схема 7



Стадия 1. Синтез (R)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиридин-3-ил(3-(гидроксиметил)морфолино)метанона (7a).

К раствору 2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,50 г, 5,33 ммоль, 1,00 экв.) и (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорида (0,98 г, 6,39 ммоль, 1,20 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,07 г, 15,99 ммоль, 3,00 экв.) с последующим добавлением 1-[бис-(диметиламино)метилеи]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфата (2,43 г, 6,39 ммоль, 1,20 экв.) порциями в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, разбавляли 50 мл H<sub>2</sub>O. Полученный раствор экстрагировали 2×30 мл дихлорметана, и органические слои разделяли, объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали для получения остатка, который очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (2/1) в качестве элюента. Получали (R)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиридин-3-ил(3-(гидроксиметил)морфолино)метанон. ЖХМС (ЭС) [M+H]<sup>+</sup> m/z: 381,2.

Стадия 2. Синтез (S)-2-((4-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида (7b).

Раствор (R)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиридин-3-ил(3-(гидроксиметил)морфолино)метанона (600 мг, 1,57 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (261 мг, 1,89 ммоль, 1,20 экв.) и PPh<sub>3</sub> (496 мг, 1,89 ммоль, 1,20 экв.) в ДХМ (10 мл) продували и поддерживали в инертной атмосфере азота. К этой смеси при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (382 мг, 1,89 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, разбавляли 20 мл H<sub>2</sub>O. Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, силикагель C18; подвижная фаза, H<sub>2</sub>O (0,1% HCOOH)/ацетонитрил ("ACN")=2/1 с увеличением до H<sub>2</sub>O (0,1% HCOOH)/ацетонитрил=1/4 в течение 18 минут; детектор, УФ 254 нм. Получали (S)-2-((4-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС) [M+H]<sup>+</sup> m/z: 501,2.

Стадия 3. Синтез (S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид (S).

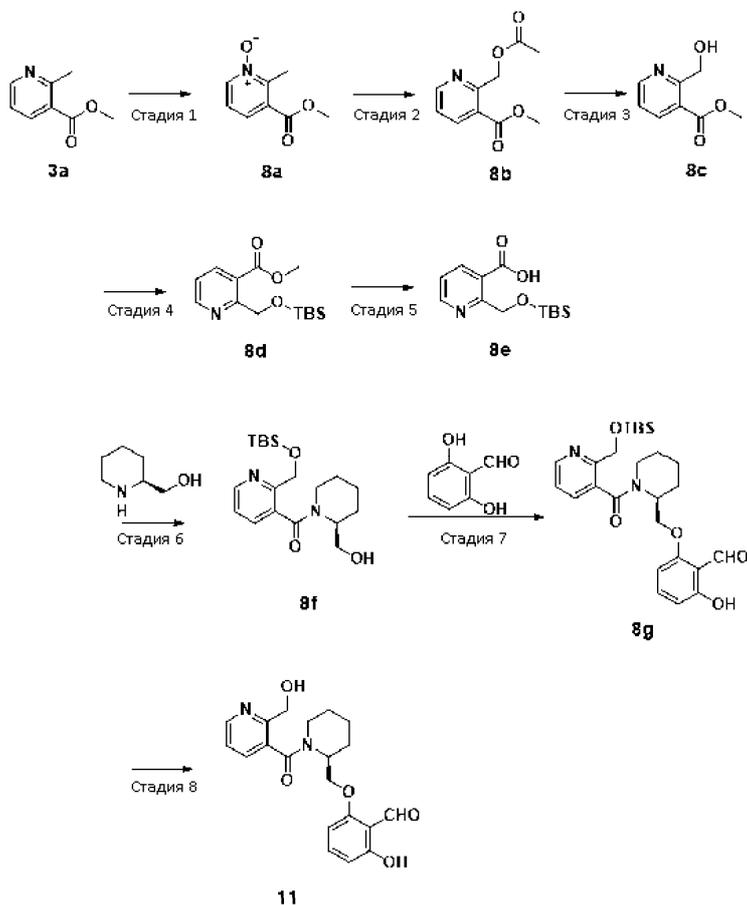
Муравьиную кислоту (HCOOH, 1 мл) добавляли к раствору (S)-2-((4-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида (450 мг, 0,89 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле (5,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 40°C, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 5 мл ацетонитрила. Смесь концентрировали для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при сле-

дующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, колонка Atlantis HILIC OBD, 19\*150 мм\*5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% муравьиной кислоты и ацетонитрил (от 37% до 45% фазы В в течение 10 минут); детектор, УФ 254 нм. Получали (S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+H]^+$  m/z: 387,1.

Пример 8. (S)-2-Гидрокси-6-((1-(2-(гидроксиметил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид, соединение 11.

Соединение 11 синтезировали согласно схеме 8.

Схема 8



Стадия 1. Синтез 3-(метоксикарбонил)-2-метилпиперидин-1-оксида.

К раствору метил-2-метилпиперидин-3-карбоксилата (15,00 г, 99,23 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (150 мл) при 0°C добавляли 3-хлорпербензойную кислоту ("m-CPBA", 34,4 г, 199,34 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100 мл), органическую фазу отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью дихлорметан/метанол (10/1), получая 3-(метоксикарбонил)-2-метилпиперидин-1-оксид. ЖХМС (ЭС)  $[M+H]^+$  m/z: 168.

Стадия 2. Синтез метил-2-(ацетоксиметил)никотината.

Смесь 3-(метоксикарбонил)-2-метилпиперидин-1-оксида (8,00 г) в уксусном ангидриде (80 мл) нагревали в течение 5 часов при 140°C. После охлаждения до комнатной температуры избыток жидкости удаляли при пониженном давлении, остаток суспендировали в воде (50 мл) и экстрагировали 3×50 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (15%), получая метил-2-(ацетоксиметил)никотинат. ЖХМС (ЭС)  $[M+H]^+$  m/z: 210.

Стадия 3. Синтез метил-2-(гидроксиметил)никотината.

К раствору метил-2-(ацетоксиметил)никотината (7,90 г, 37,76 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (80 мл) добавляли ацетилхлорид (3,60 г, 45,86 ммоль, 1,2 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре; затем растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в воде (20 мл). Доводили pH до 8 твердым  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (30 мл\*3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/1), получая метил-2-(гидроксиметил)пиперидин-3-карбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 168.

Стадия 4. Синтез метил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотината.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-2-(гидроксиметил)пиридин-3-карбоксилат (2,80 г, 16,75 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (40 мл) и имидазол (2,27 г, 33,34 ммоль, 2,0 экв.). После этого добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (4,04 г, 26,81 ммоль, 1,6 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (30 мл), экстрагировали 3×50 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом и фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (10%), получая метил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотинат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 282.

Стадия 5. Синтез 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиновой кислоты.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотинат (4,20 г, 14,92 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (30 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл). После этого добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (1,25 г, 29,79 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем концентрировали для удаления растворителя, а значение pH остатка доводили до 7 с помощью лимонной кислоты. Раствор фильтровали, и твердое вещество сушили под инфракрасной лампой. Получали 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиновую кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 268.

Стадия 6. Синтез (S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанона.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиновую кислоту (615 мг, 2,30 ммоль, 1,0 экв.), (2S)-пиперидин-2-илметанол (318 мг, 2,76 ммоль, 1,2 экв.), ДХМ (10 мл), N,N-диизопропилэтиламин (594 мг, 4,60 ммоль, 2,0 экв.). После этого добавляли 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (1,05 г, 2,76 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (80%). Получали (S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанон. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 365.

Стадия 7. Синтез (S)-2-((1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида.

В виалу объемом 40 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, был помещен (S)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанон (316 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (143 мг, 1,04 ммоль, 1,2 экв.), PPh<sub>3</sub> (340 мг, 1,30 ммоль, 1,5 экв.) и ТГФ (15 мл). После этого добавляли диизопропилазодикарбоксилат (262 мг, 1,30 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. После добавления реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрировали для удаления растворителя. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/1). Получали (S)-2-((1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 485.

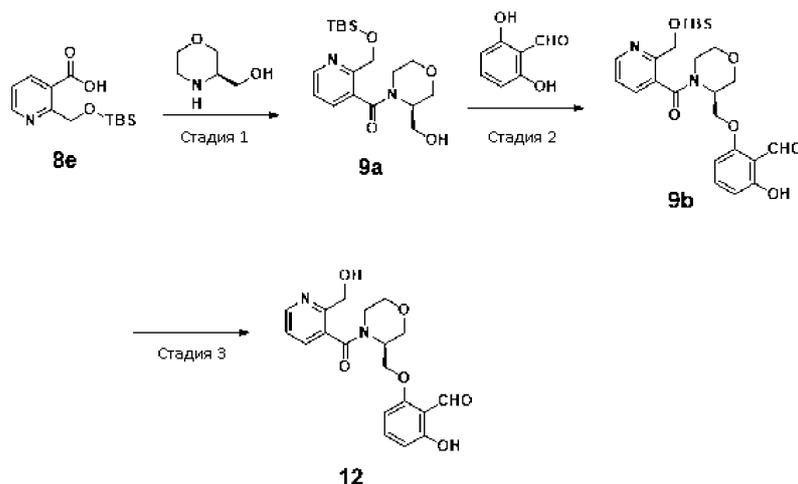
Стадия 8. Синтез (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(гидроксиметил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегида.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (S)-2-((1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид (250 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (3 мл). К вышеуказанному раствору добавляли HCl (газ) (2M в этилацетате) (5,0 мл) при 0°C, смесь оставляли перемешиваться в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакционную смесь разбавляли добавлением воды (20 мл), значение pH раствора доводили до 8 с помощью твердого NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при условиях: (2#SHIMADZU(HPLC-01)): колонка, колонка Kinetex EVO C18, 21,2×150, 5 мкм, подвижная фаза, вода. (0,1% муравьиной кислоты) и CH<sub>3</sub>CN (от 10% до 90% фазы В в течение 15 минут), детектор, УФ 254 нм. Получали (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(гидроксиметил)никотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС-pH (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 371,1;  $[M+Na]^+$ : 393,1.

Пример 9. (S)-2-Гидрокси-6-((4-(2-(гидроксиметил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид, соединение 12.

Соединение 12 синтезировали согласно схеме 9А.

Схема 9А



Стадия 1. Синтез (R)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)(3-(гидроксиметил)морфолино)метанона.

К раствору 2-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пиридин-3-карбоновой кислоты (530 мг, 1,98 ммоль, 1,0 экв.), (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорида (364 мг, 2,38 ммоль, 1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (768 мг, 5,94 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (905 мг, 2,38 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем раствор концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (60%). Получали (R)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)(3-(гидроксиметил)морфолино)метанон. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 367.

Стадия 2. Синтез (S)-2-((4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида.

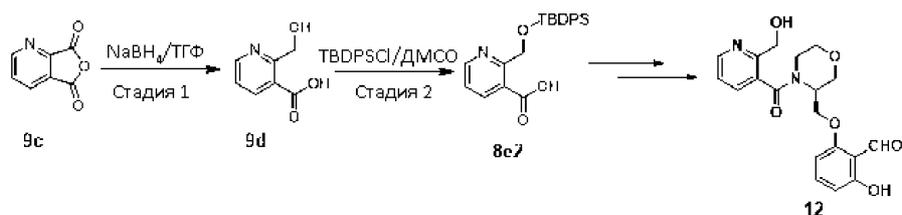
В вialу объемом 40 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (R)-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)(3-(гидроксиметил)морфолино)метанон (630 мг, 1,72 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (284 мг, 2,06 ммоль, 1,2 экв.),  $PPh_3$  (540 мг, 2,06 ммоль, 1,2 экв.), ТГФ (20 мл). После этого добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (474 мг, 2,06 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор концентрировали под вакуумом для удаления растворителя, а остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/1). Получали (S)-2-((4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 487.

Стадия 3. Синтез (S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(гидроксиметил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегида.

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали (S)-2-((4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид (380 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.). К вышеуказанному добавляли HCl(газ) (2 M) в этилацетате (5 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (10 мл), значение pH раствора доводили до 8 с помощью твердого  $NaHCO_3$  и экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, колонка Kinetex EVO C18, 21,2×150, 5 мкм, подвижная фаза, вода (0,1% муравьиная кислота) и  $CH_3CN$  (От 10% до 50% фазы В в течение 15 минут), детектор, УФ 254 нм. Получали (S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(гидроксиметил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС: (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 373,1;  $[M+Na]^+$ : 395,1.

Альтернативный синтез: схема 9В.

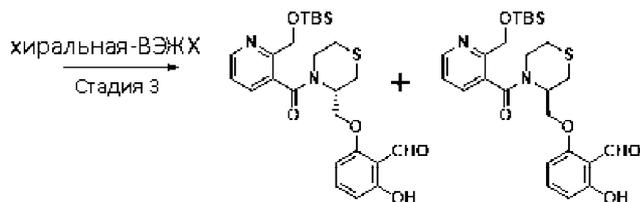
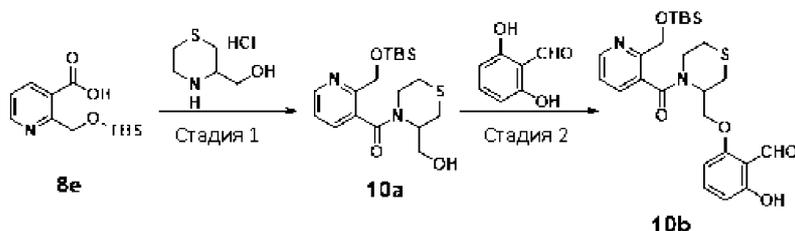
В альтернативном варианте, соединение 12 можно синтезировать, как показано на схеме 9В, с использованием аналогичных процедур, описанных на схеме 9А.



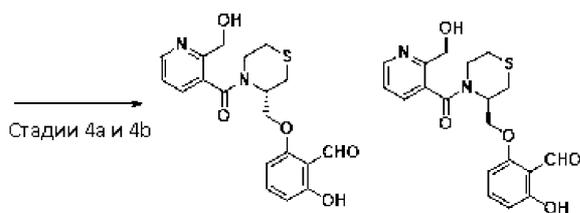
Соединение 9с можно превратить в 9d с использованием способов, известных в данной области техники (например, тетрагидроборат натрия; уксусная кислота в тетрагидрофуране при 15°C; в течение 4 часов). Затем, используя силильную защитную группу, такую как трет-бутилдифенилсилил, промежуточное соединение 8e2 можно превратить в соединение 12 в условиях, аналогичных описанным на схеме 9А.

Пример 10. (S)-2-Гидрокси-6-((4-(2-(гидроксиметил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид и (R)-2-гидрокси-6-((4-(2-(гидроксиметил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид

Схема 10А



Энантимеры 1 и 2 Соединения 10b



Соединение 13  
Энантимеры 1 и 2

Стадия 1. Синтез (2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-ил)(3-(гидроксиметил)тиоморфолино)метанола.

К раствору 2-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,20 г, 4,50 ммоль, 1,00 экв.) и тиоморфолин-3-илметанол гидрохлорида (912 мг, 5,40 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА в атмосфере азота при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (909 мг, 9,00 ммоль, 2,00 экв.). После этого несколькими порциями добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (2,05 г, 5,40 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Объединенный органический слой промывали 3 раза по 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем и элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (от 0% до 100% этилацетата). Удаление растворителей приводило к получению [4-(2-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил)пиридин-3-карбонил]тиоморфолин-3-ил]метанола. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 383.

Стадия 2. Синтез 2-((4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида.

К смеси [4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанола (1,20 г, 3,14 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегида (519 мг, 3,76 ммоль, 1,20 экв.) и  $\text{PPh}_3$  (0,99 г, 3,76 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ (50,0 мл) в атмосфере азота при  $0^\circ\text{C}$  по каплям добавляли раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (0,87 г, 3,76 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ (1 мл) в течение 15 минут. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали для удаления растворителей и остаток наносили на колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетат/петролейный эфир (1:0). После удаления растворителей это приводило к получению 2-[[4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегида. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 503.

Стадия 3. Разделение соединения 10b с помощью хиральной ВЭЖХ.

Рацемический 2-[[4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид очищали с помощью хиральной-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: Agela HP-Flash (модель: HP-1000); подвижная фаза: А: н-гексан/ДХМ=5/1; В: этанол; скорость потока: 30 мл/мин; колонка: CHIRALPAK IG-3, 4,6\*50 мм, 3 мкм; и градиент: 20% В в течение 15 минут; 220 нм.

Получали каждый из энантиомеров 1 и 2 соединения 10b ( $\text{Rt}$ =10 мин и 12 мин соответственно). ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 503.

Стадия 4а. Удаление трет-бутил(хлор)диметилсилильной группы для получения соединения 13, энантиомера 1.

К раствору энантиомера 1 соединения 10b (119 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли триэтиламинтригидрофторид ("ТЕА-3НФ") (458 мг, 2,84 ммоль, 12,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Растворители удаляли и остаток наносили на колонку с силикагелем С18 с фазой А: вода/0,05% трифторуксусной кислоты, подвижной фазой В: ацетонитрил; скоростью потока: 1,5 мл/мин; градиентом: от 5% до 100% В в течение 1,2 мин, удерживание 0,6 мин. Получали соединение 13, энантиомер 1. Время удерживания=3,614 мин; ЖХМС (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  389,1.

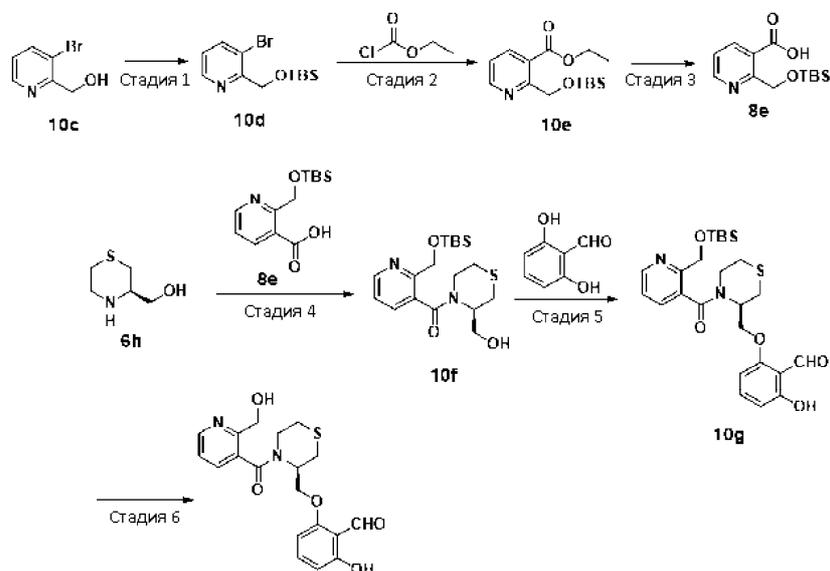
Стадия 4б. Удаление трет-бутил(хлор)диметилсилильной группы для получения соединения 13, энантиомера 2.

К раствору энантиомера 2 соединения 10b (120 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли триэтиламинтригидрофторид (461 мг, 2,87 ммоль, 12,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Растворители удаляли и остаток наносили на колонку с силикагелем С18 с фазой А: вода/0,05% трифторуксусной кислоты, подвижной фазой В: ацетонитрил; скоростью потока: 1,5 мл/мин; градиентом: от 5% до 100% В в течение 1,2 минуты, удерживание 0,6 минуты. Получали соединение 13, энантиомер 2. Время удерживания=4,387 мин; ЖХМС (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  389,1;  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  411,1.

Альтернативный синтез (R)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегида.

В альтернативном варианте, (R)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид можно получить непосредственно из хирального (R)-тиоморфолин-3-илметанола, как показано на схеме 10В.

Схема 10В



## Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л помещали раствор (3-бромпиридин-2-ил)метанола (50 г, 0,267 моль, 1,0 экв.) в ДХМ (1,0 л) и 1Н-имидазол (36,4 г, 0,534 моль, 2,0 экв.). После охлаждения смеси до 0°C тремя порциями добавляли трет-бутил(хлор)диметилсилан (48,1 г, 0,320 моль, 1,2 экв.). Реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (1,0 л) и экстрагировали 2×500 мл ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10) для получения указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 302.

## Стадия 2.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор 3-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридина (70,0 г, 0,233 моль, 1,0 экв.) в ТГФ (700 мл). Затем при перемешивании по каплям добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане) (102,5 мл, 0,256 моль, 1,1 экв.) при -78°C. После добавления смесь перемешивали в течение 0,5 часа, при той же температуре добавляли этилкарбонхлоридат (37,8 г, 0,350 моль, 1,5 экв.) и перемешивали в течение 1 часа. Затем реакцию гасили добавлением 500 мл водного NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали 2×600 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4) для получения указанного в заголовке соединения. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 296.

## Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л помещали этил 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотинат (38,6 г, 0,131 моль, 1,0 экв.), MeOH (400 мл), и H<sub>2</sub>O (200 мл). После этого добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (11,0 г, 0,262 моль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали для удаления растворителя, и значение pH остатка доводили до 7 с помощью лимонной кислоты. Раствор фильтровали, и твердое вещество сушили под инфракрасной лампой. Получали 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)никотиновую кислоту. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 268.

## Стадия 4

Соединение 6h получали, как описано на схеме 6B. К раствору 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, 37,3 ммоль, 1,0 экв.), диизопропилэтиламина (12,1 г, 93,5 ммоль, 2,5 экв.) и 1-[[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфата (17,06 г, 44,877 ммоль, 1,20 экв.) в ДМФА (100 мл) по частям добавляли (3R)-тиоморфолин-3-илметанол (4,98 г, 37,397 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 0-25°C. Затем реакцию гасили добавлением 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×200 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:10). Получали [(3R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 383,2; время удерживания 1,138 мин. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, м.д.): δ 8,60 (дд, J= 4,8,1,5 Гц, 1H), 7,67-7,53 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 5,37-4,90 (м, 2H), 4,86-4,74 (м, 1H), 4,38-4,22 (м, 1H), 3,90-3,61 (м, 1H), 3,58-3,42 (м, 2H), 3,25-3,12 (м, 1H), 2,94-2,39 (м, 4H), 0,96-0,88 (м, 9H), 0,21-0,01 (м, 6H).

## Стадия 5.

Раствор [(3R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанола (11,0 г, 28,7 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегида (4,7 г, 34,5 ммоль, 1,2 экв.) и PPh<sub>3</sub> (9,8 г, 37,3 ммоль, 1,3 экв.) в ДХМ (1,1 л) охлаждали до 0°C в атмосфере Ar. По каплям добавляли раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (7,28 г, 230,2 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (100 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 0-25°C. Реакцию концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:5). Получали 2-[[[(3R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 503,2; время удерживания 1,223 мин. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,74 (широкий с, 1H), 10,24 (широкий с, 1H), 8,59 (дд, J= 4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,88-7,41 (м, 3H), 6,76-6,54 (м, 2H), 5,44-5,32 (м, 1H), 4,90-4,44 (м, 4H), 3,37-3,18 (м, 2H), 3,22-2,69 (м, 4H), 0,89-0,72 (м, 9H), 0,13-0,11 (м, 6H).

## Стадия 6.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-[[[(3R)-4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид (13,6 г, 27,0 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (150 мл). После охлаждения реакционной смеси до 0°C по каплям добавляли раствор триэтиламинтригидрофторида (13,0 г, 80,9 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 0-25°C. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью NaHCO<sub>3</sub> (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (200 мл×3), органические слои объединяли и

концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, силикагель С18; подвижная фаза, MeCN=10/90, возрастающая до MeCN=90/10; детектор, 220. Получали 2-гидрокси-6-[[[(3R)-4-[2-(гидроксиэтил)пиридин-3-карбонил]тиоморфолин-3-ил]метокси]бензальдегид. ЖХМС (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 389,1; время удерживания 1,060 мин.

Время удерживания при аналитической хроматографии со сверхкритической подвижной фазой (Supercritical fluid chromatography, SFC): 3,641 мин. Условия для хроматографии со сверхкритической подвижной фазой были следующими: название прибора: Shimadzu LC30AD SF; колонка: OD-3, 100\*3,0 мм, 3 мкм; идентификатор колонки: OD3SCK-TG002; температура печи: 35°C; общий поток: 2,5000 мл/мин; начальная конц. накачки В: 10,0%; давление регулятора обратного давления (Back Pressure Regulator, BPR): 15,00 МПа.

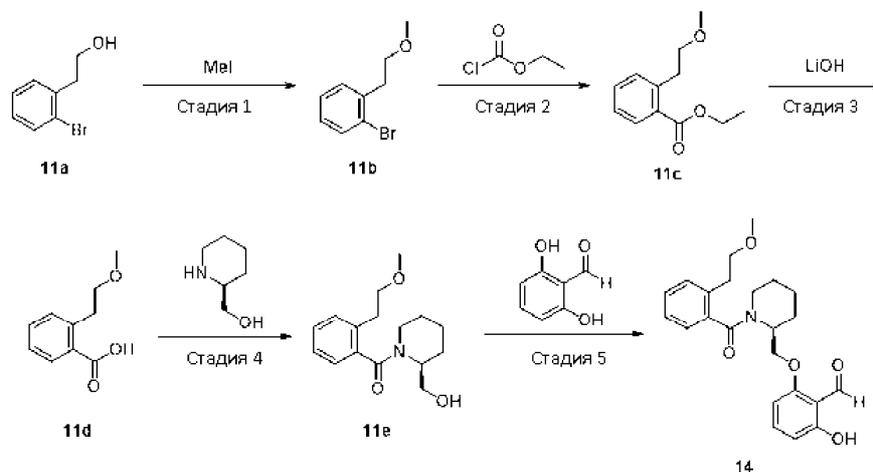
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,77 (широкий с, 1H), 10,30 (широкий с, 1H), 8,54 (дд, J= 4,8, 1,5 Гц, 1H), 7,76-7,36 (м, 3H), 6,75-6,52 (м, 2H), 5,45-4,07 (м, 6H), 3,46-2,72 (м, 5H), 2,51-2,39 (м, 1H).

На основе продукта схемы 10В определяли, что соединение 13, энантиомер 1 соответствует (R)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидроксиэтил)никотиноил)тиоморфолин-3-ил)метокси)бензальдегиду.

Пример 11. (S)-2-Гидрокси-6-((1-(2-(2-метоксиэтил)бензил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид, соединение 14.

Соединение 14 синтезировали согласно схеме 11.

Схема 11



Стадия 1. Синтез 1-бром-2-(2-метоксиэтил)бензола.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-(2-бромфенил)этанол (10,0 г, 49,7 ммоль, 1,00 экв.) и ДМФА (100 мл), охлаждали до 0°C ледяной водой, а затем несколькими порциями добавляли NaN (2,39 г, 99,5 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 40 минут при 0°C, а затем при перемешивании по каплям добавляли MeI (10,59 г, 74,610 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C в течение 15 минут. Полученному раствору давали нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение дополнительных 5 часов. Затем реакцию гасили добавлением воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/гексан (1:3) в качестве элюента. Это приводило к получению 1-бром-2-(2-метоксиэтил)бензола. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 215.

Стадия 2. Синтез этил-2-(2-метоксиэтил)бензоата.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 1-бром-2-(2-метоксиэтил)бензол (10,0 г, 46,5 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ. (100 мл). Смесь охлаждали до -78°C и к раствору по каплям добавляли n-бутиллитий (39 мл, 97,7 ммоль, 2,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 40 минут при -78°C, затем по каплям добавляли этилхлорформиат (7,57 г, 69,757 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор доводили до комнатной температуры при перемешивании в течение дополнительных 5 минут при -78°C, а затем перемешивали в течение дополнительных 16 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:5) в качестве элюента. Получали этил-2-(2-метоксиэтил)бензоат. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 209.

Стадия 3. Синтез 2-(2-метоксиэтил)бензойной кислоты.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил 2-(2-метоксиэтил)бензоат (1,20 г, 5,76 ммоль, 1,00 экв.), LiOH (0,55 г, 23,0 ммоль, 4,00 экв.), ТГФ (15,0 мл.) и H<sub>2</sub>O (3,00 мл). Полученный рас-

твор перемешивали в течение 4 часов при 50°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали на бане вода/лед. pH раствора доводили до 5 с помощью HCl (2M). Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Получали 2-(2-метоксиэтил)бензойную кислоту. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 181.

Стадия 4. Синтез [(2S)-1-[2-(2-метоксиэтил)бензоил]пиперидин-2-ил]метанола.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-(2-метоксиэтил)бензойную кислоту (550 мг, 3,05 ммоль, 1,00 экв.), (2S)-пиперидин-2-илметанол (421 мг, 3,66 ммоль, 1,20 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (2,32 г, 6,10 ммоль, 2,00 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (788 мг, 6,10 ммоль, 2,00 экв.) и ДХМ (40,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (2:5) в качестве элюента. Получали [(2S)-1-[2-(2-метоксиэтил)бензоил]пиперидин-2-ил]метанол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 278.

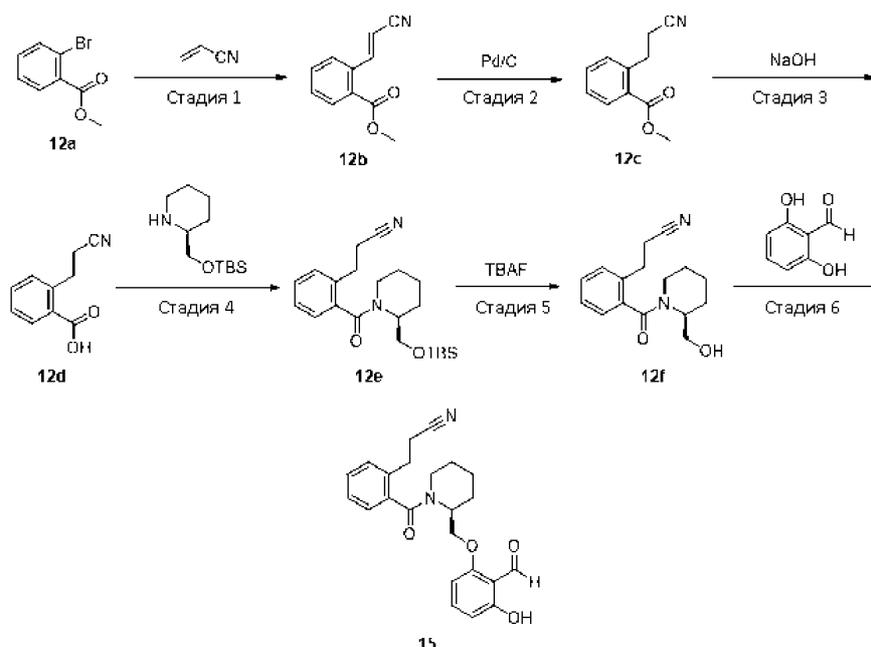
Стадия 5. Синтез (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-метоксиэтил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегида.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(2S)-1-[2-(2-метоксиэтил)бензоил]пиперидин-2-ил]метанол (470 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (468 мг, 3,39 ммоль, 2,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (888 мг, 3,39 ммоль, 2,00 экв.) и ТГФ (30,0 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при 0°C, а затем по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (685 мг, 3,39 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали 15 минут при 0°C. Полученный раствор нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение дополнительных 16 часов. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл этилацетата, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка: колонка Atlantis HILIC OBD, 19\*150мм\*5мкм; подвижная фаза: вода (0,1% муравьиной кислоты) и ацетонитрил (от 10% до 50% фазы В в течение 10 минут, до 90% в течение 10 минут)]. Получали (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-метоксиэтил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 398. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 11,64 (широкий с, 1H), 10,29 (широкий с, 1H), 7,50-6,98 (м, 5H), 6,81-6,65 (м, 1H), 6,53 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 5,25-5,11 (м, 1H), 4,48 (д, J= 11,3 Гц, 1H), 4,29 (дд, J= 10,2, 6,1 Гц, 1H), 3,65-3,31 (м, 2H), 3,29-2,99 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,88-2,63 (м, 2H), 1,92-1,34 (м, 6H).

Пример 12. (S)-3-(2-(2-((2-Формил-3-гидроксифенокси)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил)пропаннитрил, соединение 15.

Соединение 15 синтезировали согласно схеме 12.

Схема 12



Стадия 1. Синтез метил-2-[(1E)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]бензоата.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-2-бромбензоат (5,00 г, 23,251 ммоль, 1,00 экв.), акрилонитрил (12,34 г, 232,508 ммоль, 10,00 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (6,01 г, 46,502 ммоль, 2,00 экв.) и бис-(трибутилфосфин)палладий (1,19 г, 2,325 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 80°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на

колонку с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:5) в качестве элюента. Собранные фракции объединяли и концентрировали. Получали метил-2-[(1E)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]бензоат. Газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХМС)  $M^+$ : 187.

Стадия 2. Синтез метил-2-(2-цианоэтил)бензоата.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил 2-[(1E)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]бензоат (2,40 г, 12,8 ммоль, 1,00 экв.), метанол (50%) мл и Pd/C (0,24 г). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом с последующей продувкой водородом. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода.

Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Получали метил-2-(2-цианоэтил)бензоат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 190,1.

Стадия 3. Синтез 2-(2-цианоэтил)бензойной кислоты.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-2-(2-цианоэтил)бензоат (2,20 г, 11,627 ммоль, 1,00 экв.), метанол (20 мл), воду (20 мл) и гидроксид натрия (0,93 г, 23,252 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением 100 мл воды. Значение pH раствора доводили до 5 с помощью HCl (1 моль/л). Твердые вещества собирали фильтрацией. Получали 2-(2-цианоэтил)бензойную кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M-1]^-$  m/z 174,1.

Стадия 4. Синтез 3-[2-[(2S)-2-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пиперидин-1-карбонил]фенил]пропаннитрила.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(2-цианоэтил)бензойную кислоту (1,80 г, 10,275 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (30,00 мл), (2S)-2-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил] пиперидин (2,36 г, 10,275 ммоль, 1,00 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (5,86 г, 15,412 ммоль, 1,50 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (3,98 г, 30,824 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 25°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:2) в качестве элюента. Собранные фракции объединяли и концентрировали. Получали 3-[2-[(2S)-2-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пиперидин-1-карбонил]фенил]пропаннитрил. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 387,2.

Стадия 5. Синтез 3-[2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]фенил]пропаннитрила.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-[2-[(2S)-2-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пиперидин-1-карбонил]фенил]пропаннитрил (2,00 г, 5,173 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (20 мл) и фторид тетрабутиламония (0,27 г, 1,035 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:2) в качестве элюента. Собранные фракции объединяли и концентрировали. Получали 3-[2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]фенил]пропаннитрил. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 273,2.

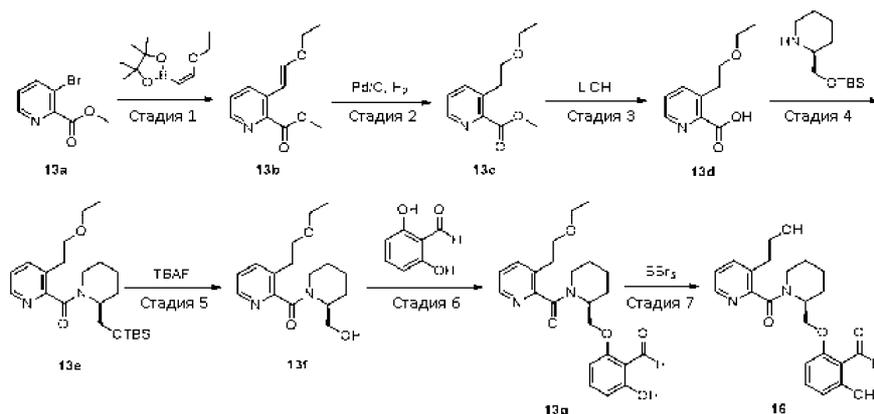
Стадия 6. Синтез (S)-3-(2-(2-((2-формил-3-гидроксифенокси)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил]пропаннитрила.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 3-[2-[(2S)-2-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбонил]фенил]пропаннитрил (100,00 мг, 0,367 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (8,00 мл), 2,6-дигидроксibenзальдегид (50,72 мг, 0,367 ммоль, 1,00 экв.),  $PPh_3$  (115,57 мг, 0,441 ммоль, 1,20 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (89,10 мг, 0,441 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Wonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 30% MeCN в воде до 40% MeCN в воде в течение 10-минутного периода, где оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты) для получения (S)-3-(2-(2-((2-формил-3-гидроксифенокси)метил)пиперидин-1-карбонил)фенил]пропаннитрила. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 393,2.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,72 (широкий с, 1H), 10,21 (м, 1H), 7,67-7,22 (м, 4H), 7,06-6,33 (м, 2H), 5,31-5,15 (м, 1H), 4,70-4,12 (м, 2H), 3,39-3,12 (м, 2H), 2,86-2,67 (м, 4H), 1,93-1,25 (м, 6H).

Пример 13. (S)-2-Гидрокси-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)пиколиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид, соединение 16.

Соединение 16 синтезировали согласно схеме 13.

Схема 13



Стадия 1. Синтез метил-3-[(E)-2-этоксиэтил]пиридин-2-карбоксилата.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-[(Z)-2-этоксиэтил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3, 2-диоксаборолан (4,13 г, 20,85 ммоль, 1,50 экв.), метил-3-бромпиридин-2-карбоксилат (3,00 г, 13,89 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (30,00 мл), H<sub>2</sub>O (6,00 мл), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,42 г, 41,66 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,60 г, 1,39 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (30%) в качестве элюента. Получали метил-3-[(E)-2-этоксиэтил]пиридин-2-карбоксилат. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 208.

Стадия 2. Синтез метил-3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбоксилата.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую предварительно продули, помещали метил-3-[(E)-2-этоксиэтил]пиридин-2-карбоксилат (2,60 г, 12,55 ммоль, 1,00 экв.), Pd/C (500,00 мг, 4,69 ммоль, 0,37 экв.) и MeOH (30,00 мл). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом с последующей продувкой водородом. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Получали метил-3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбоксилат. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 210.

Стадия 3. Синтез 3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбоновой кислоты.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил 3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбоксилат (2,50 г, 11,95 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (25,00 мл), H<sub>2</sub>O (5,00 мл), и LiOH·H<sub>2</sub>O (1,00 г, 23,83 ммоль, 1,99 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали и доводили до pH 3-4 с помощью HCl (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Получали 3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбоновую кислоту. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 196.

Стадия 4. Синтез 2-[(2S)-2-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-(2-этоксиэтил)пиридина.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (2S)-2-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]пиперидин (2,12 г, 9,22 ммоль, 1,00 экв.), 3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбоновую кислоту (1,80 г, 9,22 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (20,00 мл), Et<sub>3</sub>N (1,87 г, 18,44 ммоль, 2,00 экв.), 1-этил-3-3-диметиламинопропил-карбодиимид (2,12 г, 11,06 ммоль, 1,20 экв.) и гидроксibenзотриазол (1,50 г, 11,06 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Получали 2-[(2S)-2-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-(2-этоксиэтил)пиридин. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 407.

Стадия 5. Синтез [(2S)-1-[3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбонил]пиперидин-2-ил]метанола.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[(2S)-2-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]пиперидин-1-карбонил]-3-(2-этоксиэтил)пиридин. (3,00 г, 7,38 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (20,00 мл) и фторид тетрабутиламмония/ТГФ (14,75 мл, 14,75 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (45%) в качестве элюента. Получали [(2S)-1-[3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбонил]пиперидин-2-ил]метанол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 293.

Стадия 6. Синтез 2-[[2-(2S)-1-[3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегида.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали [(2S)-1-[3-(2-этоксиэтил)пиридин-2-карбонил]пиперидин-2-ил]метанол (1,70 г, 5,81 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксibenзальдегид (0,96 г,

6,95 ммоль, 1,20 экв.), ДХМ (40,00 мл) и  $\text{PPh}_3$  (1,83 г, 6,98 ммоль, 1,20 экв.). Затем при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,41 г, 6,98 ммоль, 1,20 экв.) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (30%) в качестве элюента. Получали 2-[[[(2S)-1-[3-(2-этоксипропил)пиридин-2-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 413.

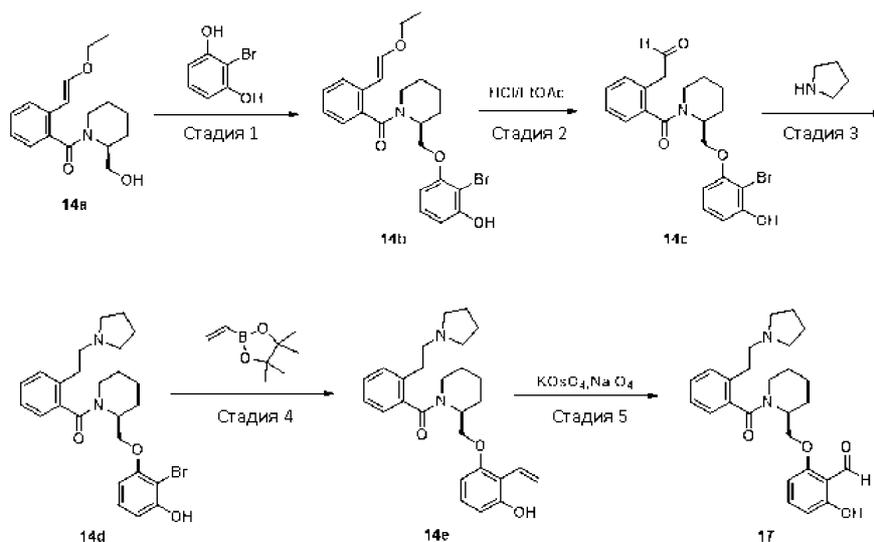
Стадия 7. Синтез (S)-2-гидрокси-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)пиколиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегида.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[[[(2S)-1-[3-(2-этоксипропил)пиридин-2-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид (500,00 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (20,00 мл). Затем при перемешивании по каплям добавляли  $\text{VBr}_3/\text{ДХМ}$  (12,12 мл, 12,12 ммоль, 10,00 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при  $0^\circ\text{C}$ . Затем реакцию гасили добавлением 20 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ [колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1%  $\text{HCOOH}$ ) и ацетонитрил (от 30% до 60% фазы В в течение 11 минут); детектор, 254. Получали (S)-2-гидрокси-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)пиколиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+1]^+$  385,0.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,81 (с, 1H), 10,29 (д, J= 6,6 Гц, 1H), 8,40-8,35 (м, 1H), 7,77 (дд, J= 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 1H), 7,36 (дд, J= 7,9, 4,7 Гц, 1H), 6,73 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 6,63-6,46 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,68-4,40 (м, 2H), 4,33-4,20 (м, 1H), 3,67-3,56 (м, 1H), 3,60-3,52 (м, 1H), 3,22-3,00 (м, 2H), 2,79-2,59 (м, 2H), 1,92-1,53 (м, 6H).

Пример 14. (S)-2-Гидрокси-6-((1-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид, соединение 17.

Соединение 17 синтезировали согласно схеме 14.

Схема 14



Стадия 1. Синтез 2-бром-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-этоксипропил]бензил]пиперидин-2-ил]метокси] фенола.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали раствор [(2S)-1-[2-[(E)-2-этоксипропил]бензоил]пиперидин-2-ил]метанола (5,00 г, 0,017 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50 мл), 2-бромбензол-1,3-диол (3,27 г, 0,017 ммоль, 1 экв.), диизопропилазодикарбоксилат (4,19 г, 0,021 ммоль, 1,2 экв.) и  $\text{PPh}_3$  (5,44 г, 0,021 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при  $0^\circ\text{C}$  на бане лед/соль, затем снимали с бани и оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 100 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:4) в качестве элюента. Получали 2-бром-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-этоксипропил]бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]фенол. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 460,2.

Стадия 2. Синтез 2-[2-[(2S)-2-(2-бром-3-гидроксифеноксиметил)пиперидин-1-карбонил]фенил]ацетальдегида.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-бром-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-этоксипропил]бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]фенол (3,00 г, 6,517 ммоль, 1,00 экв.) и 1 М  $\text{HCl}$  в  $\text{EtOAc}$  (20 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Получали 2-[2-[(2S)-2-(2-бром-3-гидроксифеноксиметил)пиперидин-1-карбонил]фенил]ацетальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 432,2.

Стадия 3. Синтез 2-бром-3-[[2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]фенола.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали раствор 2-[2-[(2S)-2-(2-бром-3-гидроксифеноксиметил)пиперидин-1-карбонил]фенил]ацетальдегида (2,20 г, 0,005 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10 мл), пирролидин (0,54 г, 0,008 ммоль, 1,5 экв.), MeOH (1 экв.) и NaBH<sub>4</sub> (0,48 г, 0,013 ммоль, 2,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 0°C на ледяной/солевой бане. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 100 мл дихлорметана, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя дихлорметан/метанол (1:10) в качестве элюента. Получали 2-бром-3-[[2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]фенол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 487,2.

Стадия 4. Синтез 2-этинил-3-[[2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]фенола.

В круглодонную колбу объемом 25 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-бром-3-[[2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]фенол (600,00 мг, 1,231 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (10 мл), 2-этинил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (189,59 мг, 1,231 ммоль, 1 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (340,24 мг, 2,462 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (45,03 мг, 0,062 ммоль, 0,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C на масляной бане. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали 100 мл дихлорметана, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (2:1) в качестве элюента.

Получали 2-этинил-3-[[2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]фенол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 435,1.

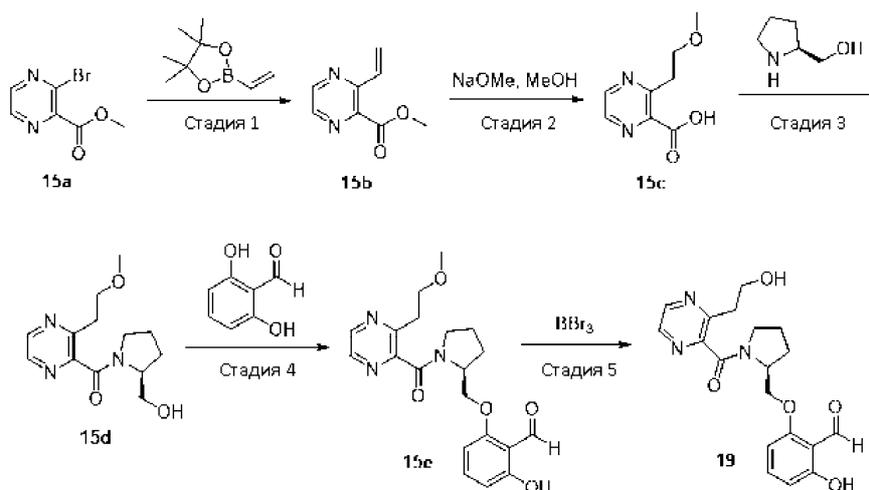
Стадия 5. Синтез (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегида.

В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали раствор 2-этинил-3-[[2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]фенола (120,00 мг, 0,276 ммоль, 1,00 экв.) в ацетоне (5 мл), раствор NaIO<sub>4</sub> (118,12 мг, 0,552 ммоль, 2 экв.) в H<sub>2</sub>O (2 мл) и K<sub>2</sub>OSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (10,17 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя ацетонитрил:H<sub>2</sub>O (1:4) в качестве элюента. Получали (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-(2-(пирролидин-1-ил)этил)бензоил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 437,3. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 12,02 (широкий с, 1H), 10,46-10,32 (м, 1H), 7,53-7,29 (м, 3H), 7,28-7,12 (м, 2H), 6,64-6,38 (м, 2H), 5,66-5,21 (м, 1H), 4,49-3,99 (м, 2H), 3,58-2,36 (м, 10H), 2,16-1,16 (м, 10H).

Пример 15. (S)-2-Гидрокси-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)пирразин-2-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид, соединение 19.

Соединение 19 синтезировали согласно схеме 15.

Схема 15



Стадия 1. Синтез метил-3-этинилпирразин-2-карбоксилата.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали метил-3-бромпирразин-2-карбоксилат (5,00 г, 23,04 ммоль, 1,00 экв.), 2-этинил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (4,26 г, 27,66 ммоль, 1,20 экв.), диоксан (60,00 мл), H<sub>2</sub>O (10,00 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,37 г, 46,08 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,69 г, 2,30 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 80°C. Реакционную смесь охлажда-

ли до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали, и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (15%) в качестве элюента. Получали метил-3-этилпиразин-2-карбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 165.

Стадия 2. Синтез 3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбоновой кислоты.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-3-этилпиразин-2-карбоксилат (3,50 г, 21,32 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (40,00 мл) и NaOMe (3,46 г, 64,05 ммоль, 3,00 эквалент). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70°C. Полученную смесь концентрировали. Значение pH раствора доводили до 2-3 с помощью HCl (1 моль/л). Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя MeOH/ДХМ (10%) в качестве элюента. Получали 3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбоновую кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 183.

Стадия 3. Синтез [(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метанола.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбоновую кислоту (1,50 г, 8,23 ммоль, 1,00 экв.), пролинол (0,83 г, 8,21 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (3,19 г, 24,70 ммоль, 3,00 экв.) и ДМФА (30,00 мл). После этого порциями добавляли 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (3,76 г, 9,88 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% HCOOH) и MeCN (от 5% до 20% фазы В в течение 10 минут); детектор, 254. Получали [(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метанол.

ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 266.

Стадия 4. Синтез 2-гидрокси-6-[[[(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метокси]бензальдегида.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метанол (1,00 г, 3,77 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (0,62 г, 4,49 ммоль, 1,19 экв.), PPh<sub>3</sub> (1,19 г, 4,52 ммоль, 1,20 экв.) и ДХМ (30,00 мл). Затем при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,91 г, 4,52 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/ДХМ (10%) в качестве элюента. Получали 2-гидрокси-6-[[[(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метокси]бензальдегид. ЖХМС (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 386,2.

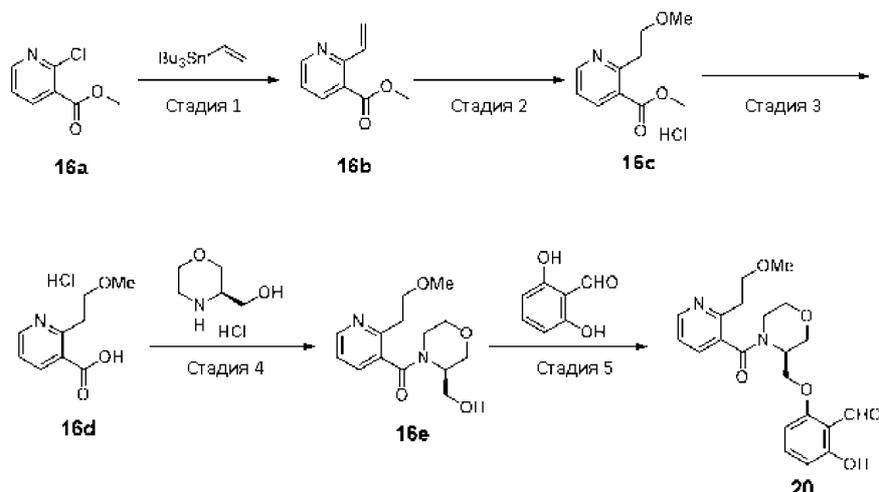
Стадия 5. Синтез (S)-2-гидрокси-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)пиразин-2-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-гидрокси-6-[[[(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метокси]бензальдегид (360,00 мг, 0,93 ммоль, 1,00 экв.) и ДХМ (10,00 мл). После этого при перемешивании по каплям добавляли VBr<sub>3</sub>/ДХМ (9,34 мл, 9,34 ммоль, 10,00 экв.) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Затем реакцию гасили добавлением 20 мл воды/льда. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% HCOOH) и ацетонитрил (от 20% до 50% фазы В в течение 11 минут); детектор, 254. Получали (S)-2-гидрокси-6-((1-(3-(2-гидроксиэтил)пиразин-2-карбонил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС: (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 372. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,77 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,66 (т, J= 2,4 Гц, 1H), 8,51-8,46 (м, 1H), 7,57-7,40 (м, 1H), 6,72 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 6,55-6,33 (м, 1H), 4,61-4,54 (м, 1H), 4,34 (д, J= 4,9 Гц, 2H), 3,93-3,63 (м, 3H), 3,38-3,19 (м, 2H), 3,06-2,76 (м, 2H), 2,23-1,87 (м, 3H), 1,84-1,74 (м, 1H).

Пример 16. 2-Гидрокси-6-[[[(3S)-4-[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбонил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид, соединение 20.

Соединение 20 синтезировали согласно схеме 16.

Схема 16



## Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали метил-2-хлорпиридин-3-карбоксилат (10,0 г, 58,28 ммоль, 1,0 экв.), диоксан (100 мл), трибутил(этинил)станнан (37,0 г, 116,56 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (4,26 г, 5,83 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 12 часов при 80°C на масляной бане. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:3) в качестве элюента. Получали метил-2-этилпиридин-3-карбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 164.

## Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-2-этилпиридин-3-карбоксилат (7,80 г, 47,90 ммоль, 1,0 экв.) и MeOH (50 мл), HCl (к) (8,0 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 12 часов при 90°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Получали метил-2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоксилат гидрохлорид и использовали на следующей стадии напрямую без дополнительной очистки. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}-\text{HCl}+1]^+$  m/z: 196.

## Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоксилат гидрохлорид (7,0 г, 30,30 ммоль, 1,0 экв.), MeOH/H<sub>2</sub>O (1:2) (150 мл) и NaOH (2,40 г, 60,60 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C на масляной бане. После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрировали при пониженном давлении. Значение pH остатка довели до 6 с помощью (6 M) HCl и очищали на колонке C18-120 g при условиях: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O увеличивали от 5% до 60% в течение 12 минут. Получали гидрохлорид 2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоновой кислоты. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}-\text{HCl}+1]^+$  m/z: 182.

## Стадия 4.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали гидрохлорид 2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,60 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (20 мл), N,N-диизопропилэтиламин (2,38 г, 18,40 ммоль, 4,0 экв.) и (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорид (0,85 г, 5,51 ммоль, 1,2 экв.). После этого несколькими порциями добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат (2,10 г, 5,51 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли 30 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 3×50 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1). Получали [(3R)-4-[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбонил]морфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 281.

## Стадия 5.

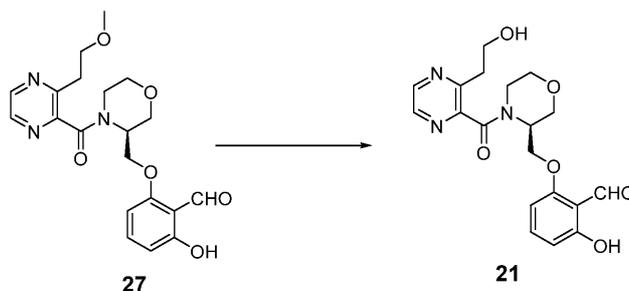
В круглодонную колбу объемом 10 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(2S)-1-[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-2-ил]метанол (280 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (10 мл), 2,6-дигидроксibenзальдегид (176 мг, 1,27 ммоль, 1,2 экв.) и PPh<sub>3</sub> (333 мг, 1,27 ммоль, 1,2 экв.). Смесь охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям раствора ди-трет-бутилазодикарбоксилата (293 мг, 1,27 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (2 мл) при перемешивании. После добавления реакционный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом для удаления растворителя, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1):

колонка: Ascentis Express C18, 50×3,0 мм, 2,7 мкм, подвижная фаза А: вода/0,05% муравьиной кислоты, подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN, скорость потока: 1,5 мл/мин, градиент: от 5% до 100% В в течение 1,2 минуты, удерживание 0,6 минуты. В результате выделили 2-гидрокси-6-[[[(2S)-1-[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-2-ил]метокси]бензальдегид. ЖХМС: (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 401,2. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,76 (с, 1H), 10,12 (с, 1H), 8,57 (дд, J= 4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,73-7,31 (м, 3H), 6,75 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 6,56 (д, J= 8,1 Гц, 1H), 5,05-4,89 (м, 1H), 4,45-4,33 (м, 2H), 4,11-3,92 (м, 1H), 3,73-3,35 (м, 6H), 3,20-2,79 (м, 6H).

Пример 17. 2-Гидрокси-6-[[[(3S)-4-[3-(2-гидроксиэтил)пиразин-2-карбонил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид, соединение 21.

Соединение 21 синтезировали согласно схеме 17.

Схема 17

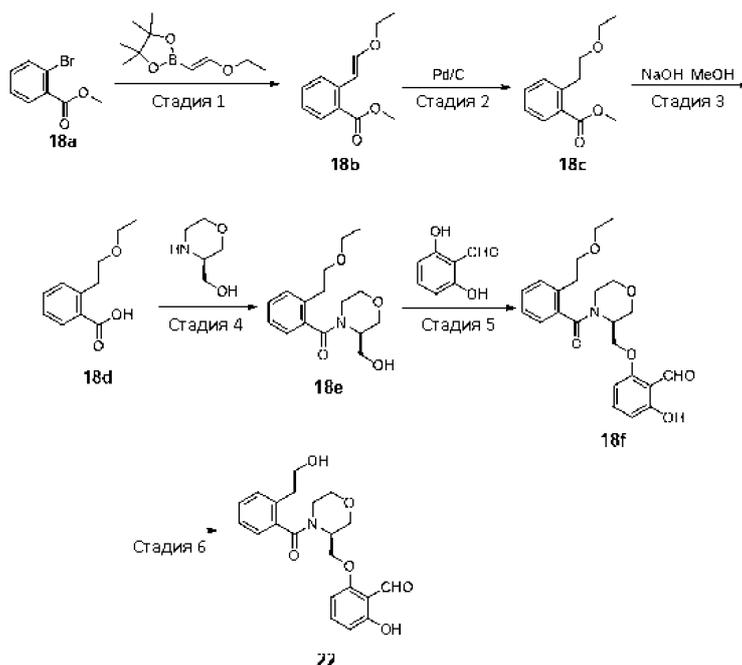


В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-гидрокси-6-[[[(3S)-4-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид (500,00 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.), который получали, как описано на схеме 23, и ДХМ (10,00 мл). Затем при перемешивании по каплям добавляли VBr<sub>3</sub>/ДХМ (12,46 мл, 12,46 ммоль, 10,00 экв.) при -78°С. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 0°С. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% HCOOH) и ацетонитрил (от 20% до 50% фазы В в течение 11 минут); детектор, 254. Получали 2-гидрокси-6-[[[(3S)-4-[3-(2-гидроксиэтил)пиразин-2-карбонил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид. ЖХМС: (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 388. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,77 (д, J= 11,9 Гц, 1H), 10,26 (д, J= 13,1 Гц, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 8,49-8,45 (м, 1H), 7,57 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 1H), 6,75-6,49 (м, 2H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,76-4,63 (м, 1H), 4,55-4,32 (м, 2H), 4,14-3,89 (м, 1H), 3,86-3,68 (м, 2H), 3,73-3,61 (м, 1H), 3,66-3,46 (м, 1H), 3,51-3,30 (м, 2H), 3,17-2,80 (м, 3H).

Пример 18. 2-Гидрокси-6-[[[(3S)-4-[2-(2-гидроксиэтил)бензоил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид, соединение 22.

Соединение 22 синтезировали согласно схеме 18.

Схема 18



## Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-2-бромбензоат (5,00 г, 23,251 ммоль, 1,00 экв.), диоксан (60,00 мл), воду (10 мл), 2-[(E)-2-этоксипентил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,91 г, 34,876 ммоль, 1,50 экв.), метанпероксиат натрия (4,98 г, 46,502 ммоль, 2,00 экв.) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,69 г, 2,325 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 80°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:3) в качестве элюента. Собранные фракции объединяли и концентрировали. Получали метил-2-[(E)-2-этоксипентил]бензоат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 207,1.

## Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-2-[(E)-2-этоксипентил]бензоат (2,40 г, 11,637 ммоль, 1,00 экв.), метанол (30,00 мл) и Pd/C (240,00 мг). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом с последующей продувкой водородом. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный фильтрат концентрировали, получая метил-2-(2-этоксипентил)бензоат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 209,1.

## Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали метил-2-(2-этоксипентил)бензоат (2,00 г, 9,604 ммоль, 1,00 экв.), метанол (10,00 мл), воду (10,00 мл), каустическую соду (0,77 г, 19,251 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 25°C. Полученный раствор разбавляли 50 мл воды. Значение pH раствора довели до 5 с помощью HCl (1 моль/л). Твердые вещества собирали фильтрованием, получая 2-(2-этоксипентил)бензойную кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 195,1.

## Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(2-этоксипентил)бензойную кислоту (1,50 г, 7,723 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (30,00 мл), (3R)-морфолин-3-илметанол (0,90 г, 7,723 ммоль, 1,00 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (4,40 г, 11,584 ммоль, 1,50 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2,99 г, 23,168 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:1) в качестве элюента. Собранные фракции объединяли и концентрировали, получая [(3R)-4-[2-(2-этоксипентил)бензоил]морфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 294,2.

## Стадия 5.

В круглодонную колбу объемом 520 мл помещали [(3R)-4-[2-(2-этоксипентил)бензоил]морфолин-3-ил]метанол (600,00 мг, 2,045 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (20 мл), 2,6-дигидроксибензальдегид (282,49 мг, 2,045 ммоль, 1,00 экв.), трифенилфосфин (643,74 мг, 2,454 ммоль, 1,20 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (496,28 мг, 2,454 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 25°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:2) в качестве элюента. Собранные фракции объединяли и концентрировали. Получали 2-[[[(3S)-4-[2-(2-этоксипентил)бензоил]морфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 414,2.

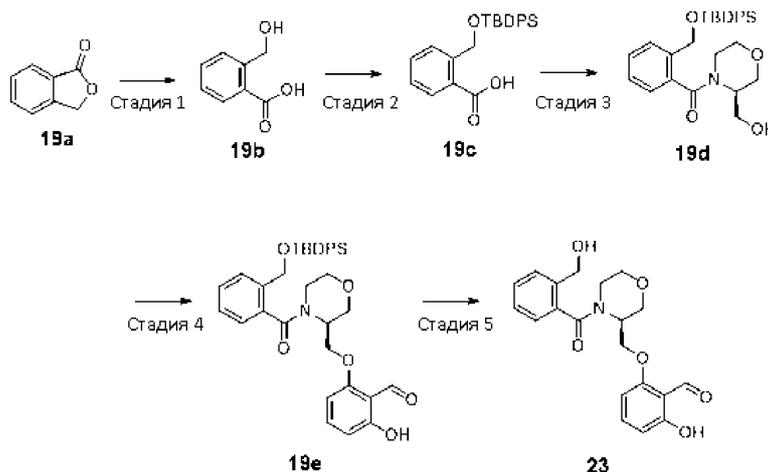
## Стадия 6.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[[[(3S)-4-[2-(2-этоксипентил)бензоил]морфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид (200 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (20 мл). Затем по каплям добавляли трибромид бора (2,4 мл, 2,4 ммоль, 5,0 экв, 1M) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 0°C. Затем реакцию гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2x20 мл дихлорметана и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 25% MeCN в воде до 35% MeCN в воде в течение 10-минутного периода, где оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты) для получения 2-гидрокси-6-[[[(3S)-4-[2-(2-гидроксиэтил)бензоил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегида. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 386,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,76 (широкий с, 1H), 10,29 (с, 1H), 7,62-7,50 (м, 1H), 7,48-6,95 (м, 4H), 6,88-6,48 (м, 2H), 5,00-4,20 (м, 4H), 4,17-3,41 (м, 7H), 3,23-29,5 (м, 1H), 2,94-2,57 (м, 2H).

Пример 19. 2-Гидрокси-6-[[[(3S)-4-[2-(гидроксиэтил)бензоил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид, соединение 23.

Соединение 23 синтезировали согласно схеме 19.

Схема 19



## Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали фталид (11,00 г, 82,008 ммоль, 1,00 экв.),  $\text{H}_2\text{O}$  (200,00 мл, 11101,675 ммоль, 135,37 экв.) и  $\text{NaOH}$  (4,92 г, 123,009 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при  $100^\circ\text{C}$  на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  на бане вода/лед. Значение pH раствора доводили до 5 с помощью  $\text{HCl}$  (6 моль/л). Твердые вещества собирали фильтрацией. Твердое вещество сушили в печи. Получали 2-гидроксиметилбензойную кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}-1]^-$  m/z 151,1.

## Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-гидроксиметилбензойную кислоту (5,00 г, 32,863 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (100,00 мл) и имидазол (4,47 г, 65,725 ммоль, 2,00 экв.). После этого несколькими порциями добавляли трет-бутил(хлор)дифенилсилан (10,84 г, 39,435 ммоль, 1,20 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 60 мл воды. Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 100$  мл дихлорметана, и органический слой промывали  $1 \times 60$  мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя дихлорметан/этилацетат (10% этилацетата-20% этилацетата). Получали 2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензойную кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 391,2.

## Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензойную кислоту (2,00 г, 5,121 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (120 мл) и оксалилхлорид (1,30 г, 10,242 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. В другую трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорид (0,94 г, 6,145 ммоль, 1,20 экв.) и триэтиламин (1,55 г, 15,318 ммоль, 2,99 экв.). Затем при перемешивании по каплям добавляли раствор 2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоилхлорида (2,00 г, 4,890 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 200 мл ДХМ. Полученную смесь промывали  $1 \times 100$  мл 1 М  $\text{HCl}$ . Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (50% этилацетата). Получали [(3R)-4-(2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоил)морфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z 490,3.

## Стадия 4.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(3R)-4-(2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоил)морфолин-3-ил]метанол (1,00 г, 2,042 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (0,56 г, 4,084 ммоль, 2,00 экв.),  $\text{PPh}_3$  (1,07 г, 4,084 ммоль, 2,00 экв.) и ТГФ (60,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при  $0^\circ\text{C}$ . Затем при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (825,87 мг, 4,084 ммоль, 2,00 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали  $3 \times 60$  мл дихлорметана; органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем со смесью петролейный эфир/ТГФ (10% ТГФ). Получали 2-

[[[(3S)-4-(2-[[трет-бутилдифенилсиллил]окси]метил]бензоил)морфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 610,3.

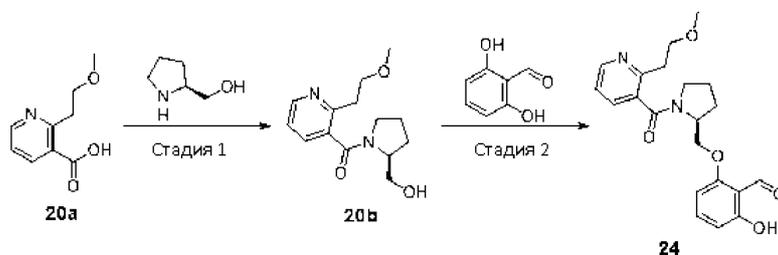
Стадия 5.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[[[(3S)-4-(2-[[трет-бутилдифенилсиллил]окси]метил]бензоил)морфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид (0,80 г, 1,312 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (30,00 мл) и фторид тетрабутиламония (1,32 мл, 2,0 экв, 2 М). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×60 мл дихлорметана, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя петролейный эфир/ТГФ (55% ТГФ) в качестве элюента. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45М, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 35% MeCN в воде до 60% MeCN в воде в течение 10-минутного периода, где оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты). Получали 2-гидрокси-6-[[[(3S)-4-[2-(гидрокси-метил)бензоил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 372,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.д.)  $\delta$  11,78 (с, 1H), 10,21 (с, 1H), 7,70-7,21 (м, 5H), 6,77 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 5,32-5,15 (м, 1H), 5,03-4,21 (м, 5H), 4,18-3,84 (м, 2H), 3,78-3,55 (м, 2H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,11-2,98 (м, 1H).

Пример 20. 2-Гидрокси-6-{{[(2S)-1-[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-2-ил]метокси}бензальдегид, соединение 24.

Соединение 24 синтезировали согласно схеме 20.

Схема 20



Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 5,52 ммоль, 1,0 экв.), ДМФА (20 мл), пролинол (670 мг, 6,62 ммоль, 1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2,85 г, 22,08 ммоль, 4,0 экв.). После этого несколькими порциями добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (2,52 г, 6,62 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После добавления смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли 30 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 3×50 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с этилацетатом. Получали [(2S)-1-[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-2-ил]метанол.

ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 265.

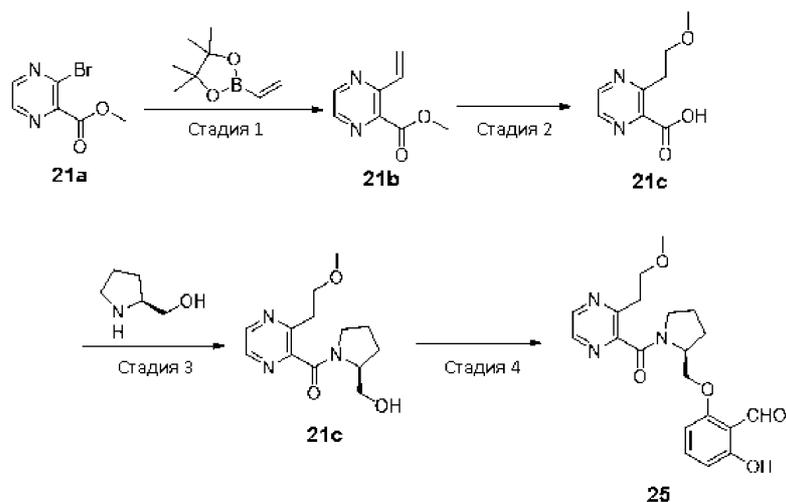
Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(2S)-1-[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-2-ил]метанол (380 мг, 1,44 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (20 мл), 2,6-дигидроксибензальдегид (199 мг, 1,44 ммоль, 1,0 экв.) и PPh<sub>3</sub> (377 мг, 1,44 ммоль, 1,0 экв.). Смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 15 минут. После этого при перемешивании по каплям добавляли раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (331 мг, 1,44 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл). После добавления реакционный раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем раствор концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка: Ascentis Express C18, 50×3,0 мм, 2,7 мкм, подвижная фаза А: вода/0,05% муравьиной кислоты, подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN, скорость потока: 1,5 мл/мин, градиент: от 5% до 100% В в течение 1,2 минуты, удерживание 0,6 минуты. Получали 2-гидрокси-6-{{[(2S)-1-[2-(2-метоксиэтил)пиридин-3-карбонил]пирролидин-2-ил]метокси}бензальдегид. ЖХМС: (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 385.  $^1\text{H}$  ЯМР: (300 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.д.):  $\delta$  11,78 (с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,55 (д, J= 1,5, 4,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J= 7,5, 1,8 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 6,70 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 6,53 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 4,57-4,53 (м, 1H), 4,44-4,39 (м, 1H), 4,31-4,26 (м, 1H), 3,79-3,52 (м, 2H), 3,31-3,11 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,04-2,79 (м, 2H), 2,24-1,89 (м, 3H), 1,84-1,76 (м, 1H).

Пример 21. 2-Гидрокси-6-{{[(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метокси}бензальдегид, соединение 25.

Соединение 25 синтезировали согласно схеме 21.

Схема 21



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали метил-3-бромпиразин-2-карбоксилат (5,00 г, 23,04 ммоль, 1,00 экв.), 2-этенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (4,26 г, 27,66 ммоль, 1,20 экв.), диоксан (60,00 мл), H<sub>2</sub>O (10,00 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,37 г, 46,08 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,69 г, 2,30 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (15%) в качестве элюента. Получали метил-3-этенилпиразин-2-карбоксилат. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 165.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-3-этенилпиразин-2-карбоксилат (3,50 г, 21,32 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (40,00 мл) и NaOMe (3,46 г, 64,05 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 70°C. Полученную смесь концентрировали. Значение pH раствора доводили до 2-3 с помощью HCl (1 моль/л). Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя MeOH/ДХМ (10%) в качестве элюента. Получали 3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбоновую кислоту. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 183.

Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбоновую кислоту (1,50 г, 8,23 ммоль, 1,00 экв.), пролинол (0,83 г, 8,21 ммоль, 1,00 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (3,19 г, 24,70 ммоль, 3,00 экв.) и ДМФА (30,00 мл). После этого порциями добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (3,76 г, 9,88 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% HCOOH) и MeCN (от 5% до 20% фазы В в течение 10 минут); детектор, 254. Получали [(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метанол.

ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 266.

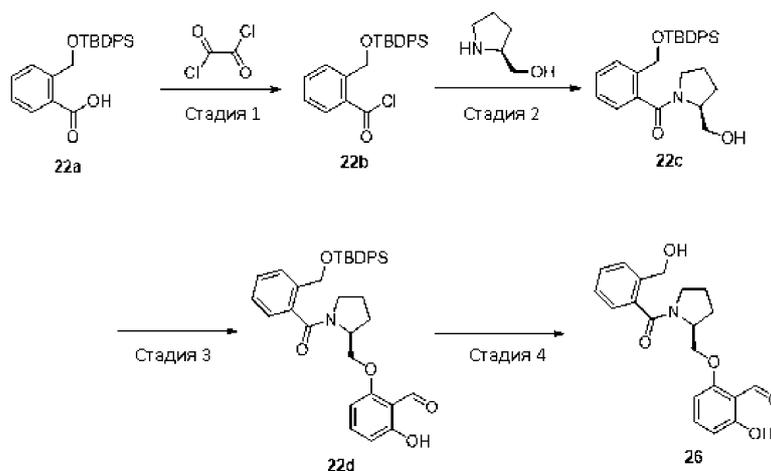
Стадия 4.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метанол (1,00 г, 3,77 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (0,62 г, 4,49 ммоль, 1,19 экв.), PPh<sub>3</sub> (1,19 г, 4,52 ммоль, 1,20 экв.) и ДХМ (30,00 мл). Затем при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,91 г, 4,52 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/ДХМ (10%). Получали 2-гидрокси-6-[[[(2S)-1-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]пирролидин-2-ил]метокси]бензальдегид. ЖХМС: (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 386,2. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ δ 11,77 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,67 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,57-7,40 (м, 1H), 6,72-6,33 (м, 2H), 4,58-4,24 (м, 3H), 3,83-3,43 (м, 2H), 3,39-3,19 (м, 2H), 3,13 (с, 3H), 3,10-2,86 (м, 2H), 2,23-1,73 (м, 4H).

Пример 22. 2-Гидрокси-6-[[[(2S)-1-[2-(гидроксиметил)бензоил]пирролидин-2-ил]метокси}бензальдегид, соединение 26.

Соединение 26 синтезировали согласно схеме 22.

Схема 22



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-[[[(трет-бутилдифенилсилил)окси]метил]бензойную кислоту (2,00 г, 5,121 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (60,00 мл) и ДМФА (0,05 мл, 0,646 ммоль, 0,13 экв.). После этого добавляли оксалилхлорид (1,30 г, 10,243 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Получали 2-[[[(трет-бутилдифенилсилил)окси]метил]бензоилхлорид.

Стадия 2.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали пролинол (0,59 г, 5,868 ммоль, 1,2 экв.), триэтиламин (1,48 г, 14,670 ммоль, 3 экв.) и ДХМ (100,00 мл). Затем при перемешивании по каплям добавляли раствор 2-[[[(трет-бутилдифенилсилил)окси]метил]бензоилхлорида (2,00 г, 4,890 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30 мл) при 0°C в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 100 мл ДХМ. Полученную смесь промывали 1×70 мл 1 М HCl. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (55% этилацетата) в качестве элюента. Получали [(2S)-1-(2-[[[(трет-бутилдифенилсилил)окси]метил]бензоил]пирролидин-2-ил]метанол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 474,2.

Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(2S)-1-(2-[[[(трет-бутилдифенилсилил)окси]метил]бензоил]пирролидин-2-ил]метанол (1,00 г, 2,111 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (0,58 г, 4,222 ммоль, 2,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (1,11 г, 4,222 ммоль, 2,00 экв.) и ТГФ (60 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при 0°C. После этого при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,85 г, 4,222 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл дихлорметана; органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир/ТГФ (12% ТГФ) в качестве элюента. Получали 2-[[[(2S)-1-(2-[[[(трет-бутилдифенилсилил)окси]метил]бензоил]пирролидин-2-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 594,3.

Стадия 4.

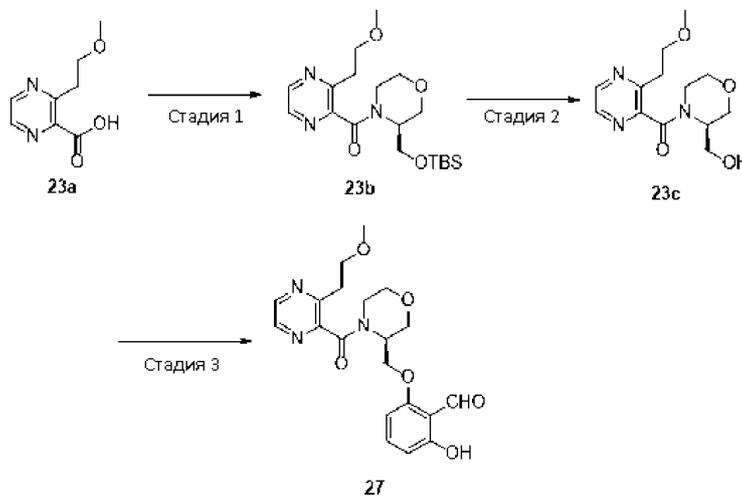
В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[[[(2S)-1-(2-[[[(трет-бутилдифенилсилил)окси]метил]бензоил]пирролидин-2-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид (1,10 г, 1,852 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (30,00 мл) и фторид тетрабутиламмония (1,9 мл, 2 М). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×60 мл дихлорметана; органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью петролейный эфир/ТГФ (52% ТГФ). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Vonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 35% MeCN в воде до 60% MeCN в воде в течение 10-минутного периода, при этом оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты). Получали 2-гидрокси-6-[[[(2S)-1-[2-(гидроксиметил)бензоил]пирролидин-2-

ил]метокси}бензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$   $m/z$  356,1.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ , м.д.)  $\delta$  11,72 (с, 1H), 10,22 (с, 1H), 7,80-7,13 (м, 5H), 6,78-6,41 (м, 2H), 5,22-5,10 (м, 1H), 4,58-4,28 (м, 4H), 4,07-3,46 (м, 1H), 3,38-3,09 (м, 6,8 Гц, 2H), 2,18-1,70 (м, 4H).

Пример 23. 2-Гидрокси-6-{{(3S)-4-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]морфолин-3-ил]метокси}бензальдегид, соединение 27.

Соединение 27 синтезировали согласно схеме 23.

Схема 23



Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбоновую кислоту (2,00 г, 10,98 ммоль, 1,00 экв.), (3S)-3-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]морфолин (2,54 г, 10,98 ммоль, 1,00 экв.),  $Et_3N$  (2,22 г, 21,94 ммоль, 2,00 экв.), ДХМ (30 мл) и 1-этил-3-3-диметиламинопропил-карбодимид (2,53 г, 13,17 ммоль, 1,20 экв.). После этого порциями добавляли гидроксibenзотриазол (1,78 г, 13,17 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (40%) в качестве элюента. Получали (3S)-3-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-4-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]морфолин. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 396.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3S)-3-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-4-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]морфолин (4 г, 10,11 ммоль, 1,00 экв.) и этилацетат (20,00 мл). К вышеуказанному при перемешивании по каплям добавляли HCl (газ) в этилацетате (10,11 мл, 20,22 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Значение pH раствора доводили до 7-8 с помощью насыщенного раствора  $NaHCO_3$ . Полученный раствор экстрагировали 5×30 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя дихлорметан/метанол (100/3) в качестве элюента. Получали [(3R)-4-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]морфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$   $m/z$ : 282.

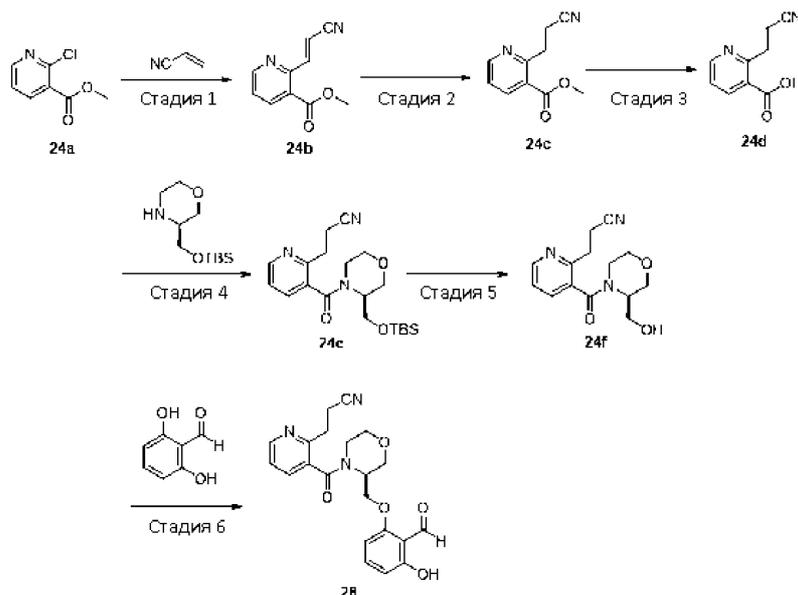
Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали [(3R)-4-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]морфолин-3-ил]метанол (400,00 мг, 1,42 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (235,68 мг, 1,71 ммоль, 1,20 экв.), ДХМ (10,00 мл) и  $PPh_3$  (447,54 мг, 1,71 ммоль, 1,20 экв.). Затем при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (345,03 мг, 1,71 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% HCOOH) и ацетонитрил (от 30% до 50% фазы В в течение 11 минут); детектор, 254. Получали 2-гидрокси-6-{{(3S)-4-[3-(2-метоксиэтил)пиразин-2-карбонил]морфолин-3-ил]метокси}бензальдегид. ЖХМС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$ : 402.  $^1H$  ЯМР: (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,79 (с, 1H), 10,31-10,20 (м, 1H), 8,69-8,66 (м, 1H), 8,52-8,47 (м, 1H), 7,58-7,45 (м, 1H), 6,79-6,70 (м, 1H), 6,64-6,48 (м, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,52-4,31 (м, 2H), 4,14-3,92 (м, 1H), 3,81-3,23 (м, 6H), 3,14 (с, 3H), 3,09-2,88 (м, 3H).

Пример 24. 3-{3-[(3S)-3-[(2-Формил-3-гидроксифенокси)метил]морфолин-4-карбонил]пиридин-2-ил}пропаннитрил, соединение 28.

Соединение 28 синтезировали согласно схеме 24.

Схема 24



## Стадия 1.

В виалу объемом 40 мл помещали метил-2-хлорпиридин-3-карбоксилат (2,00 г, 11,66 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (15,00 мл), NaOAc (1,91 г, 23,31 ммоль, 2,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (1,22 г, 4,66 ммоль, 0,40 экв.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,26 г, 1,17 ммоль, 0,10 экв.) и акрилонитрил (3,09 г, 58,28 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 130°C на масляной бане. Затем реакцию гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органический слой дважды промывали водой (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (0-9,9%) в качестве элюента. Получали метил-2-[(1E)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]пиридин-3-карбоксилат. ЖХМС: (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 189,1.

## Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали метил-(E)-2-(2-циановинил)никотинат (1,40 г, 7,44 ммоль, 1,00 экв.), CH<sub>3</sub>OH (20 мл) и Pd/C (140,0 мг, 10%). К вышеуказанному вводили H<sub>2</sub>. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали, смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (0-15%) в качестве элюента. Получали метил-2-(2-цианоэтил)никотинат. ЖХМС: (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 190,1.

## Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали метил-2-(2-цианоэтил)никотинат (1,00 г, 5,26 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (12 мл). Затем добавляли раствор LiOH (0,44 г, 10,49 ммоль, 1,99 экв.) в H<sub>2</sub>O (6 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и концентрировали. Значение pH раствора доводили до 5-6 с помощью HCl (2 моль/л). Остаток очищали при следующих условиях: колонка C18; подвижная фаза, вода (0,05% муравьиной кислоты) и CH<sub>3</sub>CN (от 5% до 80% в течение 8 минут); детектор, 220 и 254 нм; скорость потока 40 мл/мин. Получали 2-(2-цианоэтил)никотиновую кислоту. ЖХМС (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 177,1.

## Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-(2-цианоэтил)-пиридин-3-карбоновую кислоту (300,0 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (777,0 мг, 2,04 ммоль, 1,20 экв.), ДМФА (10 мл), N,N-диизопропилэтиламин (550,2 мг, 4,26 ммоль, 2,50 экв.) и (3S)-3-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метилморфолинциклогексан (430,0 мг, 1,86 ммоль, 1,09 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (0-50%) в качестве элюента. Получали (S)-3-(3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил. ЖХМС (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 390,2.

## Стадия 5.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (S)-3-(3-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)-пропаннитрил (0,63 г, 1,62 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10 мл, 123,43 ммоль, 76,3 экв.) и фторид тетрабутиламмония (1,0 M) (2,43 мл, 2,43 ммоль, 1,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с силикаге-

лем, используя дихлорметан/метанол (94,6: 5,4) в качестве элюента. Получали (R)-3-(3-(3-(гидроксиетил)морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил. ЖХМС (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 276,1.

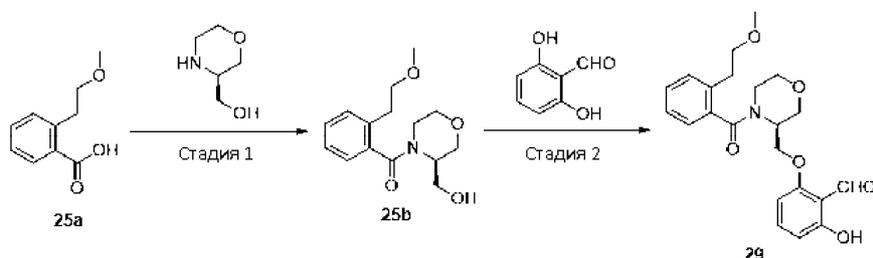
Стадия 6.

В виалу объемом 40 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (R)-3-(3-(3-(гидроксиетил)морфолин-4-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил (0,24 г, 0,87 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (10 мл), PPh<sub>3</sub> (274,4 мг, 1,05 ммоль, 1,20 экв.) и 2,6-дигидроксибензальдегид (156,5 мг, 1,13 ммоль, 1,30 экв.). Затем по каплям добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (240,9 мг, 1,05 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Спустя 20 минут полученный раствор оставляли при перемешивании при 40°C на ночь. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (0-80%) в качестве элюента. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Kinetex EVO C18, 21,2×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза; вода (0,1% муравьиной кислоты) и CH<sub>3</sub>CN (от 35% до 75% в течение 14 минут). Детектор; 220нм. Скорость потока 20 мл/мин. Получали 3-{3-[(3S)-3-[(2-формил-3-гидроксифенокси)метил]морфолин-4-карбонил]пиридин-2-ил}пропаннитрил. ЖХМС: (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 396,2. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,72 (с, 1H), 10,17 (с, 1H), 8,62 (дд, J= 4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,78-7,36 (м, 3H), 6,76 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 6,55 (д, J= 8,2 Гц, 1H), 4,94-4,89 (м, 1H), 4,49-4,27 (м, 2H), 4,10-3,45 (м, 5H), 3,16-2,93 (м, 5H).

Пример 25. 2-Гидрокси-6-{[(3S)-4-[2-(2-метоксиэтил)бензоил]морфолин-3-ил]метокси}бензальдегид, соединение 29.

Соединение 29 синтезировали согласно схеме 25.

Схема 25



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(2-метоксиэтил)бензойную кислоту (500,00 мг, 2,775 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (20,00 мл), (3R)-морфолин-3-илметанол (325,04 мг, 2,775 ммоль, 1,00 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (1582,51 мг, 4,162 ммоль, 1,50 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1075,81 мг, 8,324 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 25°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:1) в качестве элюента. Собранные фракции объединяли и концентрировали. Получали [(3R)-4-[2-(2-метоксиэтил)бензоил]морфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 280,2.

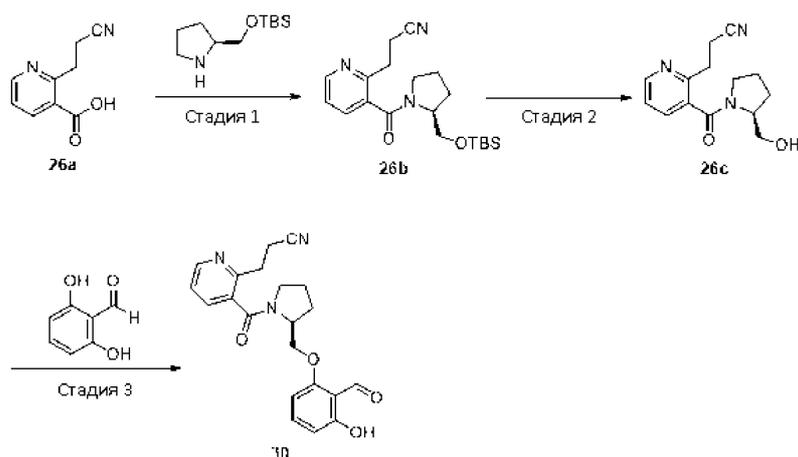
Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [(3R)-4-[2-(2-метоксиэтил)бензоил]морфолин-3-ил] метанол (200,00 мг, 0,716 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (10 мл), 2,6-дигидроксибензальдегид (98,89 мг, 0,716 ммоль, 1,00 экв.), трифенилфосфин (225,36 мг, 0,859 ммоль, 1,20 экв.) и диизопропилазодикарбоксилат (173,73 мг, 0,859 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 25°C. Полученную смесь концентрировали. Неочищенную реакцию смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Vonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 25% MeCN в воде до 35% MeCN в воде в течение 10-минутного периода, где оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты) для получения 2-гидрокси-6-{[(3S)-4-[2-(2-метоксиэтил)бензоил]морфолин-3-ил]метокси}бензальдегида. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 400,2. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,76 (широкий с, 1H), 10,31 (с, 1H), 7,56 (т, J= 8,4 Гц, 1H), 7,46-6,90 (м, 4H), 6,8-6,455 (м, 2H), 4,98-4,87 (м, 1H), 4,44-4,02 (м, 3H), 4,00-3,27 (м, 8H), 3,15-2,55 (м, 4H).

Пример 26. 2-Гидрокси-6-{[(3S)-4-[2-(2-метоксиэтил)бензил]морфолин-3-ил]метокси}бензальдегид, соединение 30.

Соединение 30 синтезировали согласно схеме 26.

Схема 26



## Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-(2-цианоэтил)пиридин-3-карбоновую кислоту (0,30 г, 1,70 ммоль, 1,00 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (777,0 мг, 2,04 ммоль, 1,20 экв.), ДМФА (10,0 мл), *N,N*-дизопропилэтиламин (550,2 мг, 4,26 ммоль, 2,50 экв.) и (2*S*)-2-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирролидин (403,50 мг, 1,87 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (20 мл), экстрагировали 3×20 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (0-60%) в качестве элюента. Получали (S)-3-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил. ЖХМС (ЭС, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 374,2.

## Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (S)-3-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил (0,4 г, 1,07 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (10 мл) и фторид тетрабутиламмония (1,2 мл, 1,20 ммоль, 1,1 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя MeOH/ДХМ (6:94) в качестве элюента. Получали (S)-3-(3-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил. ЖХМС (ЭС, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 260,1.

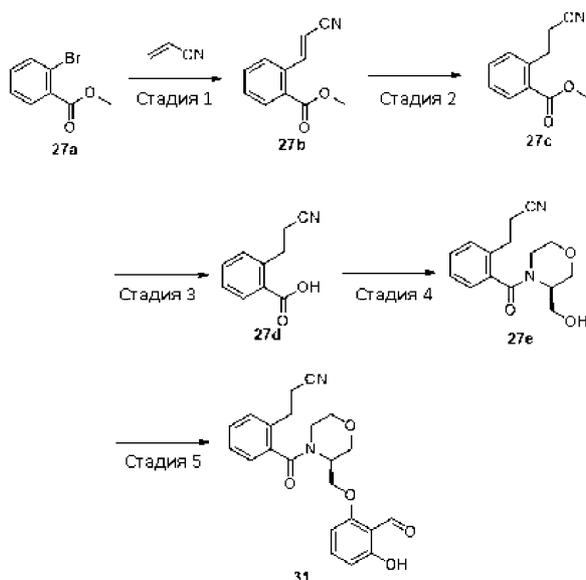
## Стадия 3.

В виалу объемом 40 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (S)-3-(3-(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбонил)пиридин-2-ил)пропаннитрил (120,00 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (145,6 мг, 0,56 ммоль, 1,20 экв.), ТГФ (10 мл) и 1-(2,6-дигидроксифенил)этанон (91,5 мг, 0,60 ммоль, 1,30 экв.). Затем по каплям добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (127,9 мг, 0,56 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Спустя 20 минут полученный раствор оставляли при перемешивании при 40°C на ночь. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (0-90%) в качестве элюента. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, Kinetex EVO C18, 21,2×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза вода (0,1% муравьиной кислоты) и CH<sub>3</sub>CN (от 40% до 70% в течение 14 минут); детектор, 220 нм. Скорость потока 20 мл/мин. Получали 2-гидрокси-6-[[3*S*]-4-[2-(2-метоксиэтил)бензоил]морфолин-3-ил]метокси}бензальдегид. ЖХМС: (ЭС, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup>: 380,2. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,68 (с, 1H), 10,34 (с, 1H), 8,61 (дд, J = 4,8, 1,7 Гц, 1H), 7,72 (дд, J = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,54 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 7,7, 4,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,55 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,57-4,53 (м, 1H), 4,3-4,29 (м, 2H), 4,10-3,59 (м, 1H), 3,32-3,14 (м, 2H), 3,06-3,01 (м, 2H), 2,9-2,81 (м, 2H), 2,15-1,80 (м, 4H).

Пример 27. 3-{2-[(3*S*)-3-[(2-формил-3-гидроксифеноксид)метил]морфолин-4-карбонил]фенил}пропаннитрил, соединение 31.

Соединение 31 синтезировали согласно схеме 27.

Схема 27



## Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали метил-2-бромбензоат (3,00 г, 13,951 ммоль, 1,00 экв.), акрилонитрил (1,48 г, 27,901 ммоль, 2,00 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (5,41 г, 41,859 ммоль, 3,00 экв.), диоксан (50,00 мл) и Pd(P(t-Bu)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,71 г, 1,389 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (10% этилацетата) в качестве элюента. Получали метил-2-[(1E)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]бензоат. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 188,0.

## Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-2-[(1E)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]бензоат (1,90 г, 10,150 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (40,00 мл, 987,956 ммоль, 97,34 экв.) и Pd/C (0,80 г, 7,517 ммоль, 0,74 экв.). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом с последующей продувкой водородом. Смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровывали.

Фильтрат концентрировали. Получали метил-2-(2-цианоэтил)бензоат. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 190,1.

## Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-2-(2-цианоэтил)бензоат (1,90 г, 10,042 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (50,00 мл). После этого добавляли раствор LiOH (0,72 г, 30,065 ммоль, 2,99 экв.) в H<sub>2</sub>O (10 мл) при 0°C в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 5 с помощью лимонной кислоты (3 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл смеси ДХМ/MeOH=10:1. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Получали 2-(2-цианоэтил)бензойную кислоту. ЖХМС (ЭС) [M-1]<sup>-</sup> m/z 174,3.

## Стадия 4.

В герметичную пробирку объемом 20 мл помещали 2-(2-цианоэтил)бензойную кислоту (0,50 г, 2,854 ммоль, 1,00 экв.), (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорид (0,66 г, 4,281 ммоль, 1,50 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (1,63 г, 4,281 ммоль, 1,50 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (1,11 г, 8,588 ммоль, 3,01 экв.) и ДМФА (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир:ТГФ (45% ТГФ) в качестве элюента. Получали 3-[2-[(3R)-3-(гидроксиэтил)морфолин-4-карбонил]фенил]пропаннитрил. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z 275,1.

## Стадия 5.

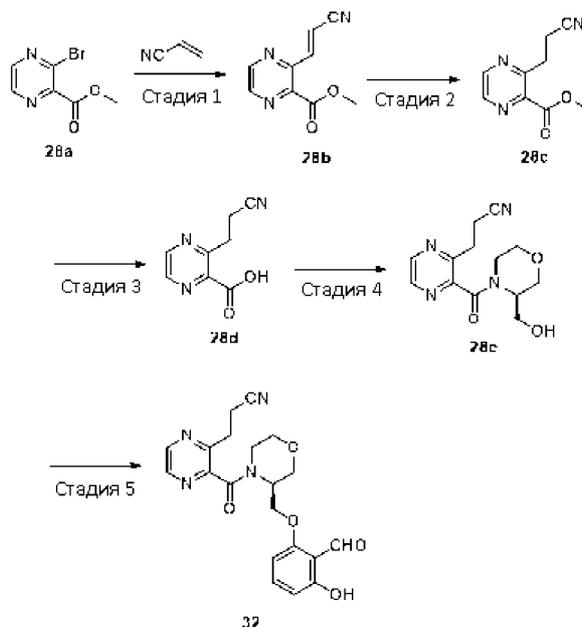
В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3-[2-[(3R)-3-(гидроксиэтил)морфолин-4-карбонил]фенил]пропаннитрил (0,40 г, 1,458 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксibenзальдегид (0,40 г, 2,916 ммоль, 2 экв.), PPh<sub>3</sub> (0,76 г, 2,916 ммоль, 2 экв.) и ТГФ (30,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при 0°C. После этого добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,59 г, 2,918 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C в течение 3 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир/ТГФ (22% ТГФ) в качестве элюента. Собранный продукт очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 45% MeCN в воде до 65% MeCN в воде в течение 10-минутного периода, при этом оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты). Получали 3-{2-[(3S)-3-[(2-формил-3-гидроксифенокс)метил]морфолин-4-карбонил]фенил}пропаннитрил. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 395,2.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , м.д.)  $\delta$  11,73 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 7,63-7,03 (м, 5H), 6,77 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 6,56 (д, J= 8,5 Гц, 1H), 5,06-4,22 (м, 3H), 4,12-3,29 (м, 5H), 3,15-2,66 (м, 5H).

Пример 28. 3-{3-[(3S)-3-[(2-Формил-3-гидроксифенокс)метил]морфолин-4-карбонил]пиразин-2-ил}пропаннитрил, соединение 32.

Соединение 32 синтезировали согласно схеме 28.

Схема 28



Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали метил-3-бромпиразин-2-карбоксилат (6,00 г, 27,647 ммоль, 1,00 экв.), акрилонитрил (4,40 г 82,941 ммоль, 3 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (10,72 г, 82,941 ммоль, 3 экв.), диоксан (60,00 мл) и  $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$  (1,41 г, 2,765 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при  $100^\circ\text{C}$  на масляной бане. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя (10-20% этилацетата) в качестве элюента. Получали метил-3-[(1E)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]пиразин-2-карбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 190,2.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-3-[(1E)-2-цианоэт-1-ен-1-ил]пиразин-2-карбоксилат (1,60 г, 8,458 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (20,00 мл) и Pd/C (0,60 г, 5,638 ммоль, 0,67 экв.). Колбу вакуумировали и трижды продували азотом с последующей продувкой водородом. Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода (баллон). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Получали метил-3-(2-цианоэтил)пиразин-2-карбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 192,2.

Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-3-(2-цианоэтил)пиразин-2-карбоксилат (0,70 г, 3,661 ммоль, 1,00 экв.) и MeOH (50 мл). Затем при перемешивании по каплям добавляли раствор  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,31 г, 7,387 ммоль, 2,02 экв.) в 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  при  $0^\circ\text{C}$  в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 5 с помощью лимонной кислоты (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 20×100 мл смеси ДХМ/MeOH=10:1 и органический слой концентрировали. Получали 3-(2-цианоэтил)пиразин-2-карбоновую кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M-1]^-$  m/z 176,1.

Стадия 4.

В виалу объемом 20 мл помещали 3-(2-цианоэтил)пиразин-2-карбоновую кислоту (0,43 г, 2,427 ммоль, 1,00 экв.), (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорид (0,34 г, 2,913 ммоль, 1,2 экв.), 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (1,11 г, 2,913 ммоль, 1,20 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (0,94 г, 7,281 ммоль, 3,00 экв.) и ДМФА (10,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь

концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир/ТГФ (50% ТГФ) в качестве элюента. Получали 3-[3-[(3R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбонил]пиразин-2-ил]пропаннитрил. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 277,1.

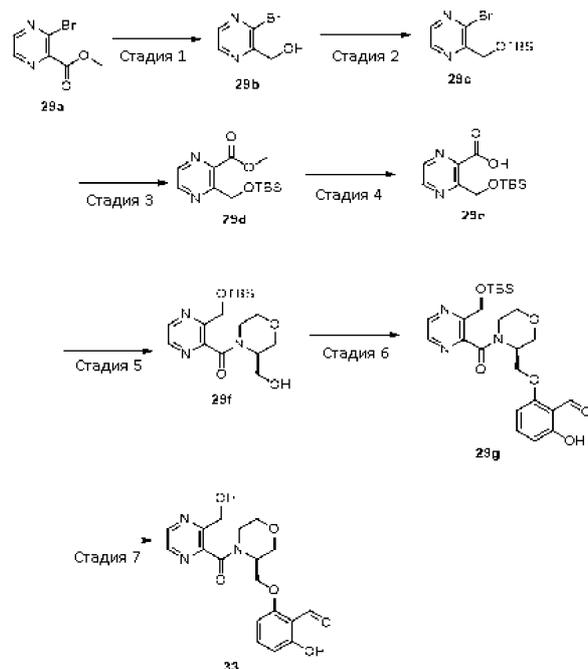
Стадия 5.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3-[3-[(3R)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбонил]пиразин-2-ил]пропаннитрил (200,00 мг, 0,724 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (199,96 мг, 1,448 ммоль, 2,00 экв.),  $PPh_3$  (379,72 мг, 1,448 ммоль, 2,00 экв.) и ТГФ (20,00 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при 0°C. Затем при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (292,74 мг, 1,448 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир/ТГФ (35% ТГФ) в качестве элюента. Собранный продукт дополнительно очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 35% MeCN в воде до 60% MeCN в воде в течение 10-минутного периода, где оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты). Получали 3-[3-[(3S)-3-(2-формил-3-гидроксифеноксиметил)морфолин-4-карбонил]пиразин-2-ил]пропаннитрил. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 397,2.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ , м.д.)  $\delta$  11,75 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,72 (дд, J= 8,2, 2,5 Гц, 1H), 8,55 (дд, J= 13,7, 2,5 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 1H), 6,80-6,48 (м, 2H), 5,03-4,94 (м, 1H), 4,53-4,31 (м, 2H), 4,12-3,38 (м, 5H), 3,21-3,04 (м, 3H), 2,99-2,90 (м, 2H).

Пример 29. 2-Гидрокси-6-{[(3S)-4-[3-(гидроксиметил)пиразин-2-карбонил]морфолин-3-ил]метокси}бензальдегид, соединение 33.

Соединение 33 синтезировали согласно схеме 29.

Схема 29



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали метил-3-бромпиразин-2-карбоксилат (5,00 г, 23,039 ммоль, 1,00 экв.),  $H_2O$  (100,00 мл). После этого несколькими порциями добавляли  $NaBH_4$  (4,36 г, 115,243 ммоль, 5,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением 50 мл  $EtOH$  и разбавляли 150 мл  $K_2CO_3$  (водн.). Смесь перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали 3×150 мл этилацетата и экстрагировали 3×150 мл дихлорметана; органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Получали (3-бромпиразин-2-ил)метанол. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 189,1.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (3-бромпиразин-2-ил)метанол (3,00 г, 15,872 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (60,00 мл), имидазол (2,16 г, 31,729 ммоль, 2,00 экв.) и трет-бутилдиметилсилил хлорид (2,87 г, 19,042 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре и разбавляли 50 мл  $H_2O$ . Полученный раствор экстрагировали 3×150 мл дихлорметана; органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с по-

мощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (20% этилацетата) в качестве элюента. Получали 2-бром-3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 303,1.

Стадия 3.

В реактор высокого давления объемом 250 мл помещали 2-бром-3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин (6,00 г, 19,784 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,45 г, 1,978 ммоль, 0,10 экв.), триэтиламин (6,01 г, 59,352 ммоль, 3,00 экв.), MeOH (100,00 мл) и CO (газ). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир/ТГФ (70% ТГФ) в качестве элюента. Получали метил-3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин-2-карбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 283,2.

Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин-2-карбоксилат (3,10 г, 10,977 ммоль, 1,00 экв.), метанол (50,00 мл). Затем при перемешивании по каплям добавляли раствор LiOH·H<sub>2</sub>O (0,92 г, 21,924 ммоль, 2,00 экв.) в H<sub>2</sub>O (10 мл) при 0°C в течение 5 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до 5 с помощью лимонной кислоты (2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали 5×150 мл дихлорметана; органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. В результате получали 3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин-2-карбоновую кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 269,2.

Стадия 5.

В виалу объемом 20 мл помещали 3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин-2-карбоновую кислоту (1,00 г, 3,726 ммоль, 1,00 экв.), (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорид (0,68 г, 4,471 ммоль, 1,20 экв.), диметилформамид (10,00 мл), 1-[[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (1,70 г, 4,471 ммоль, 1,20 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1,95 мл, 15,064 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 50 мл H<sub>2</sub>O. Полученный раствор экстрагировали 4×60 мл дихлорметана, и органический слой промывали 2×100 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир/ТГФ (60% ТГФ) в качестве элюента. Получали [(3R)-4-(3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин-2-карбонил)морфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 368,2.

Стадия 6.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(3R)-4-(3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин-2-карбонил)морфолин-3-ил]метанол (0,97 г, 2,639 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (0,73 г, 5,279 ммоль, 2,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (1,38 г, 5,261 ммоль, 1,99 экв.) и ТГФ (60 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 15 минут при 0°C. Затем при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,07 г, 5,279 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C в течение 2 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя петролейный эфир/ТГФ (50% ТГФ) в качестве элюента. Получали 2-[[[(3S)-4-(3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин-2-карбонил)морфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 488,2.

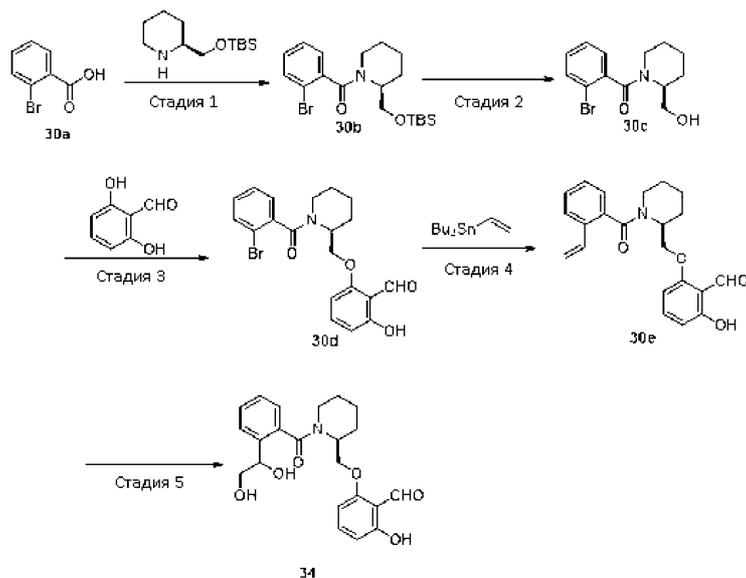
Стадия 7.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[[[(3S)-4-(3-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]пирозин-2-карбонил)морфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид (0,8 г, 1,641 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (20,00 мл) и фторид тетрабутиламмония (2,5 мл, 1,5 экв, 2M). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем с (60% ТГФ) в качестве элюента. Собранный продукт дополнительно очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ (Prep-C18, 20-45M, 120 г, Tianjin Bonna-Agela Technologies; градиентное элюирование от 30% MeCN в воде до 50% MeCN в воде в течение 10-минутного периода, где оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты). Получали 2-гидрокси-6-[[[(3S)-4-[3-(гидроксиметил)пирозин-2-карбонил)морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z 374,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.) δ 11,79 (с, 1H), 10,29 (д, J= 3,6 Гц, 1H), 8,64 (т, J= 2,4 Гц, 1H), 8,54 (дд, J= 12,2, 2,6 Гц, 1H), 7,62-7,49 (м, 1H), 6,77-6,48 (м, 2H), 5,72-5,51 (м, 1H), 4,95-4,30 (м, 5H), 4,12-3,39 (м, 5H), 3,24-2,97 (м, 1H).

Пример 30. 2-[[[(2S)-1-[2-(1,2-Дигидроксиэтил)бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид, соединение 34.

Соединение 34 синтезировали согласно схеме 30.

Схема 30



## Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали о-бромбензойную кислоту (5,0 г, 24,87 ммоль, 1,0 экв.), (2S)-2-[[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]пиперидин (6,90 г, 30,07 ммоль, 1,2 экв.), ДХМ (50,0 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (6,50 г, 50,29 ммоль, 2,0 экв.). После этого добавляли 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (11,40 г, 29,98 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали 2×50 мл дихлорметана. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (10%) в качестве элюента. Получали (S)-(2-бромфенил)(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 412.

## Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (S)-(2-бромфенил)(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон (5,0 г, 12,12 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (50 мл) и 1 M фторид тетрабутиламмония в ТГФ (12,1 мл, 12,12 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали на колонке с силикагелем с этилацетатом (100%) в качестве элюента. Получали (S)-(2-бромфенил)(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанон. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 298.

## Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (S)-(2-бромфенил)(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанон (2,0 г, 6,71 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (1,12 г, 8,11 ммоль, 1,2 экв.), ТГФ (80 мл) и PPh<sub>3</sub> (2,10 г, 8,01 ммоль, 1,2 экв.). После этого добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,63 г, 8,05 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (80%) в качестве элюента. Получали (S)-2-(((1-(2-бромбензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 418.

## Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (S)-2-(((1-(2-бромбензоил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид (1,57 г, 3,75 ммоль, 1,0 экв.), диоксан (20 мл), трибутил(этинил)станнан (2,40 г, 7,54 ммоль, 2,0 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (307 мг, 0,37 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/1) в качестве элюента. Получали (S)-2-гидрокси-6-(((1-(2-винилбензоил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 366.

## Стадия 5.

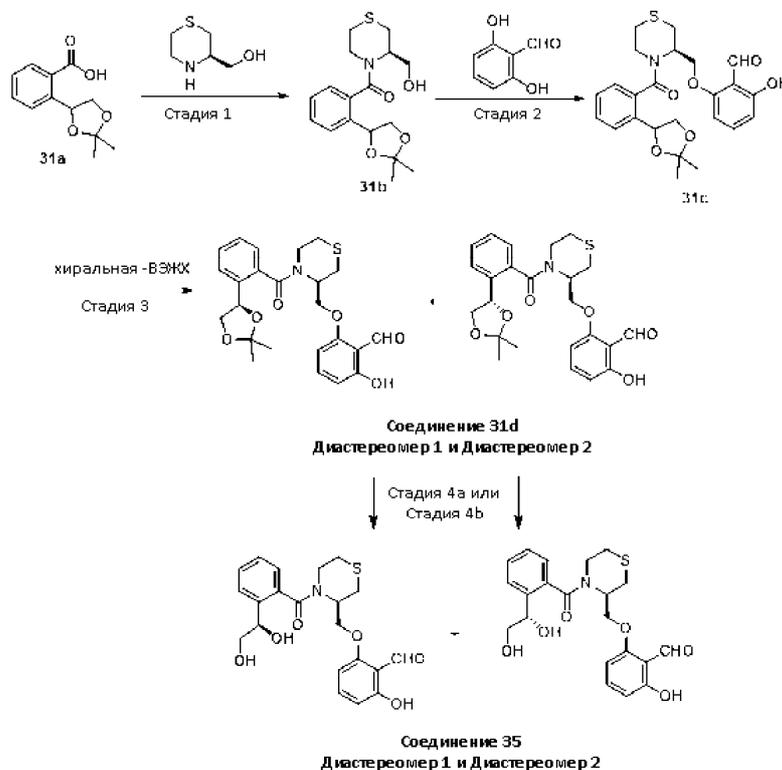
В виалу объемом 20 мл помещали (S)-2-гидрокси-6-(((1-(2-винилбензоил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид (604 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.), t-BuOH (4,0 мл), H<sub>2</sub>O (4,0 мл) и ad-mix-alpha (2,60 г, 4,96 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, колонка Kinetex EVO C18, 21,2×150, 5 мкм, подвижная фаза, вода (0,1% муравьи-

ной кислоты) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 45% до 65% фазы В в течение 9 минут), детектор, УФ 254 нм. Получали 2-[[[(2S)-1-[2-(1,2-дигидроксиэтил)бензоил]пиперидин-2-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС: (ЭС, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 400,2.  $^1\text{H}$  ЯМР: (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , м.д.):  $\delta$  11,73 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 7,59-7,20 (м, 5H), 6,88-6,53 (м, 2H), 5,26-4,27 (м, 6H), 3,55-3,05 (м, 4H), 1,94-1,43 (м, 6H).

Пример 31. 2-[[[(3R)-4-{2-[(1S)-1,2-Дигидроксиэтил]бензоил}тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид и 2-[[[(3R)-4-{2-[(1R)-1,2-дигидроксиэтил]бензоил}тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид.

Соединение 35, диастереомер 1 и соединение 35, диастереомер 2 синтезировали согласно схеме 31.

Схема 31



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)бензойную кислоту (900 мг, 4,05 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (10,0 мл), (3R)-тиоморфолин-3-илметанол (593 мг, 4,45 ммоль, 1,10 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1,05 г, 8,09 ммоль, 2,00 экв.). После этого добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (2,31 г, 6,07 ммоль, 1,50 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали 3×30 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/10) в качестве элюента. Получали [[[(3R)-4-[2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)бензоил]тиоморфолин-3-ил]метанол.  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 338,1.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали [[[(3R)-4-[2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)бензоил]тиоморфолин-3-ил]метанол (620 мг, 1,83 ммоль, 1,00 экв.), дихлорэтан (8,0 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (1,42 г, 11,02 ммоль, 6,00 экв.). Затем при перемешивании по каплям добавляли метилсульфонил (420 мг, 3,67 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. К этому раствору добавляли 2,6-дигидроксибензальдегид (253 мг, 1,83 ммоль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 6 часов при 80°C. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Полученный раствор разбавляли 5 мл ацетонитрила. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, силикагель S18; подвижная фаза,  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1%  $\text{HCOOH}$ )/ацетонитрил=1/1, возрастающая до  $\text{H}_2\text{O}$  (0,1%  $\text{HCOOH}$ )/ацетонитрил=1/2 в течение 10 минут; детектор, УФ 254 нм. Получали 2-[[[(3R)-4-[2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)бензоил]тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид.  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 458,2.

Стадия 3.

2-Гидрокси-6-[[[(3R)-4-[2-(2-метил-1,3-диоксолан-4-ил)бензоил]тиоморфолин-3-ил]метокси]бензальдегид очищали с помощью хиральной-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: подвижная фаза

А: н-гексан; подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; колонка: DAICEL CHIRALPAK ID, 250\*20 мм, 5 мкм; градиент: 5% В в течение 20 минут; детектор, УФ 254 нм. Собранные продукты подвергали анализу хиральной ВЭЖХ (название прибора: Shimadzu LC-20AD; подвижная фаза А: н-гексан; подвижная фаза В: этанол; колонка: CHIRALPAK IC-3, 50\*4,6 мм, 3 мкм IC30CC-SC002) Получали соединение 31d, диастереомер 2 (время удерживания при аналитической ВЭЖХ=2,188 мин) и соединение 31d, диастереомер 1 (время удерживания при аналитической ВЭЖХ=2,988 мин).

Стадия 4А. Соединение 35, диастереомер 1.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали соединение 31, диастереомер 1 (80 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.), ацетонитрил (2,0 мл), Yb(OTf)<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (54 мг, 0,08 ммоль, 0,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 5 мл ацетонитрила и фильтровали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, Welch Xtimate C18, 21,2×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода и ацетонитрил (от 15% до 70% фазы В в течение 20 минут); детектор, УФ 254 нм. Продукт анализировали с помощью хиральной хроматографии со сверхкритической подвижной фазой (название прибора: Shimadzu LC-30AD SF; колонка: AS-3, 100\*3 мм). Получали соединение 35, диастереомер 1. Время удерживания при хиральной хроматографии со сверхкритической подвижной фазой=2,75 мин. ЖХМС [M+1]<sup>+</sup> m/z: 418,2. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,76 (широкий с, 1H), 10,43-10,06 (м, 1H), 7,64-6,88 (м, 5H), 6,87-6,45 (м, 2H), 5,57-5,15 (м, 2H), 4,93-4,37 (м, 4H), 3,68-3,37 (м, 3H), 3,24-2,83 (м, 2H), 2,83-2,59 (м, 2H), 2,48-2,22 (м, 1H).

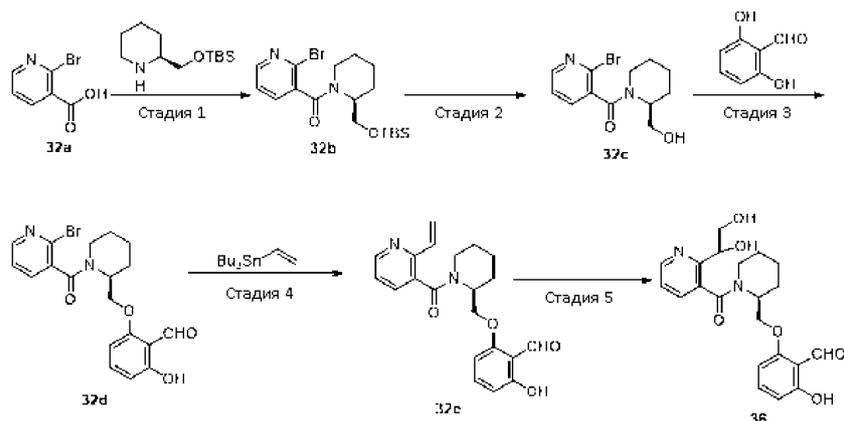
Стадия 4В. Соединение 35, диастереомер 2.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали соединение 31d, диастереомер 2 (90 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.), ацетонитрил (2,0 мл) и Yb(OTf)<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (61 мг, 0,09 ммоль, 0,50 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Полученный раствор разбавляли 5 мл ацетонитрила и фильтровали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, Welch Xtimate C18, 21,2×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода и ацетонитрил (от 15% до 70% фазы В в течение 18 минут); детектор, УФ 254 нм. Продукт анализировали с помощью хиральной хроматографии со сверхкритической подвижной фазой (название прибора: Shimadzu LC-30AD SF; колонка: AS-3, 100\*3 мм). Получали соединение 35, диастереомер 2. Время удерживания при хиральной хроматографии со сверхкритической подвижной фазой=2,44 мин. ЖХМС [M+1]<sup>+</sup> m/z: 418,2. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,76 (широкий с, 1H), 10,46-10,03 (м, 1H), 7,70-6,90 (м, 5H), 6,82-6,48 (м, 2H), 5,52-5,15 (м, 2H), 4,93-4,02 (м, 4H), 3,63-3,36 (м, 3H), 3,26-2,90 (м, 2H), 2,88-2,55 (м, 2H), 2,48-2,24 (м, 1H).

Пример 32. 2-{{(2S)-1-[2-(1,2-Дигидроксиэтил)пиперидин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси}-6-гидроксibenзальдегид, соединение 36.

Соединение 36 синтезировали согласно схеме 32.

Схема 32



Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-бромпиридин-3-карбоновую кислоту (4,0 г, 19,80 ммоль, 1,0 экв.), (2S)-2-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]пиперидин (5,50 г, 23,97 ммоль, 1,2 экв.), ДХМ (50 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (5,13 г, 39,70 ммоль, 2,0 экв.). После этого добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксидгексафторфосфат (9,07 г, 23,85 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали 2×50 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (1/4). Получали (S)-(2-бромпиридин-3-ил)(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 413.

## Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (S)-(2-бромпиридин-3-ил)(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиперидин-1-ил)метанон (8,0 г, 19,35 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (80 мл) и фторид тетрабутиламмония (1М в ТГФ) (20 мл, 20,0 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и концентрировали для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат (100%) в качестве элюента. Получали (S)-(2-бромпиридин-3-ил)(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанон. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 299.

## Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (S)-(2-бромпиридин-3-ил)(2-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)метанон (2,0 г, 6,69 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (1,10 г, 7,96 ммоль, 1,2 экв.),  $PPh_3$  (2,10 г, 8,01 ммоль, 1,2 экв.) и ТГФ (80 мл). После этого добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,63 г, 8,06 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После добавления полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/1) в качестве элюента. Получали 2-(S)-2-((1-(2-бромоникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 419.

## Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-(S)-2-((1-(2-бромоникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид (3,20 г, 7,63 ммоль, 1,0 экв.), диоксан (30 мл), трибутил(этинил)станнан (4,85 г, 15,30 ммоль, 2,0 экв.) и  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (624 мг, 0,76 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/1) в качестве элюента. Получали (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-винилникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 367.

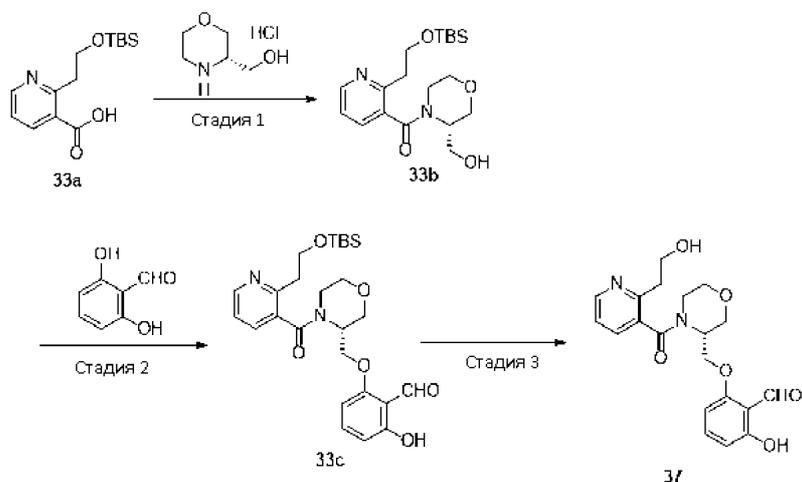
## Стадия 5.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-винилникотиноил)пиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид (500 мг, 1,37 ммоль, 1,0 экв.), t-BuOH (20,0 мл),  $H_2O$  (20,0 мл) и AD-mix-alpha (5,31 г, 6,82 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали для удаления растворителя и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях (SHIMADZU (HPLC-01): колонка, колонка Kinetex EVO C18, 21,2x150, 5 мкм, подвижная фаза, вода (0,1% муравьиной кислоты) и  $CH_3CN$  (от 45% до 65% фазы В в течение 9 минут), детектор, УФ 254 нм. Получали 2-[[2-(S)-1-[2-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС: (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 401,2.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ , м.д.):  $\delta$  11,82-11,66 (м, 1H), 10,34-10,14 (м, 1H), 8,56 (д, 1H, J= 1,8 Гц), 7,68-7,31 (м, 3H), 6,78-6,54 (м, 2H), 5,22-5,19 (м, 2H), 4,71-4,29 (м, 4H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,19-2,90 (м, 2H), 2,08-1,50 (м, 6H).

Пример 33. 2-Гидрокси-6-[[2-(S)-1-[2-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-карбонил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид, соединение 37.

Соединение 37 синтезировали согласно схеме 33.

## Схема 33



## Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[2-[(трет-

бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,50 г, 5,33 ммоль, 1,0 экв.), (3S)-морфолин-3-илметанол гидрохлорид (980 мг, 6,38 ммоль, 1,2 экв.), ДХМ (15 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (2,07 г, 16,02 ммоль, 3,0 экв.). 3 порциями добавляли 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (2,40 г, 6,31 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После добавления смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали 3×20 мл дихлорметана. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (80%) в качестве элюента. Получали (S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиридин-3-ил(3-(гидроксиметил)морфолино)метанон. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 381.

Стадия 2.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (S)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)пиридин-3-ил(3-(гидроксиметил)морфолино)метанон (1,98 г, 5,20 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (863 мг, 6,25 ммоль, 1,2 экв.), PPh<sub>3</sub> (1,64 г, 6,25 ммоль, 1,2 экв.) и ТГФ (80 мл). После охлаждения до 0°C одной порцией добавляли ди-трет-бутилодидикарбоксилат (1,44 г, 6,25 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (80%) в качестве элюента. Получали (R)-2-((4-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 501.

Стадия 3.

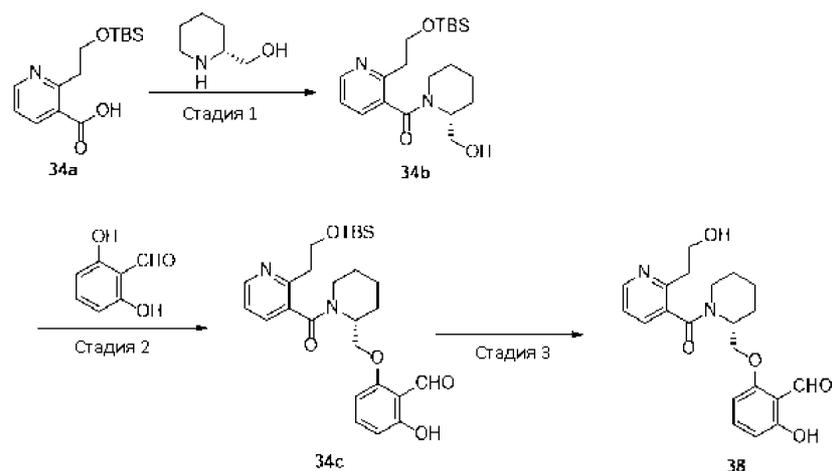
В флакончике объемом 20 мл помещали (R)-2-((4-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид (300 мг, 0,60 ммоль, 1,0 экв.), CH<sub>3</sub>CN (5,0 мл) и HCOOH (1,0 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 часа при 50°C, а затем концентрировали для удаления растворителя. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ при следующих условиях: колонка Kinetex EVO C18, 21,2×150, 5 мкм, подвижная фаза, вода (0,1% муравьиной кислоты) и CH<sub>3</sub>CN (от 10% до 50% фазы В в течение 15 минут), детектор, УФ 254 нм. Получали

2-гидрокси-6-{{(3R)-4-[2-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-карбонил]морфолин-3-ил]метокси}бензальдегид. ЖХМС (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 387,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,74 (широкий с, 1H), 10,33-10,12 (м, 1H), 8,56 (дд, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 7,71-7,29 (м, 3H), 6,78-6,52 (м, 2H), 5,03-4,89 (м, 1H), 4,65-4,34 (м, 3H), 4,11-3,34 (м, 7H), 3,11-2,84 (м, 3H).

Пример 34. 2-Гидрокси-6-{{(2R)-1-[2-(2-гидроксиэтил)пиридин-3-карбонил]пиперидин-2-ил]метокси}бензальдегид, соединение 38.

Соединение 38 синтезировали согласно схеме 34.

Схема 34



Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-[2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил]пиридин-3-карбоновую кислоту (1,00 г, 3,55 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (25,0 мл), (2R)-пиперидин-2-илметанол (491 мг, 4,26 ммоль, 1,20 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (551 мг, 4,26 ммоль, 1,20 экв.). После этого несколькими порциями добавляли 1-[бис-(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (1,62 г, 4,26 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли 30 мл H<sub>2</sub>O и экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 1×50 мл солевого раствора и суши-

ли над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:2) в качестве элюента. Получали [(2R)-1-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)пиперидин-2-ил]метанол. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 379.

#### Стадия 2.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(2R)-1-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)пиперидин-2-ил]метанол (1,20 г, 3,17 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (50,0 мл), 2,6-дигидроксibenзальдегид (525 мг, 3,80 ммоль, 1,20 экв.) и  $PPh_3$  (998 мг, 3,80 ммоль, 1,20 экв.). Затем при перемешивании по каплям добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (769 мг, 3,80 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ (2,00 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:1) в качестве элюента. Получали 2-[[[(2R)-1-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)пиперидин-2-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 499.

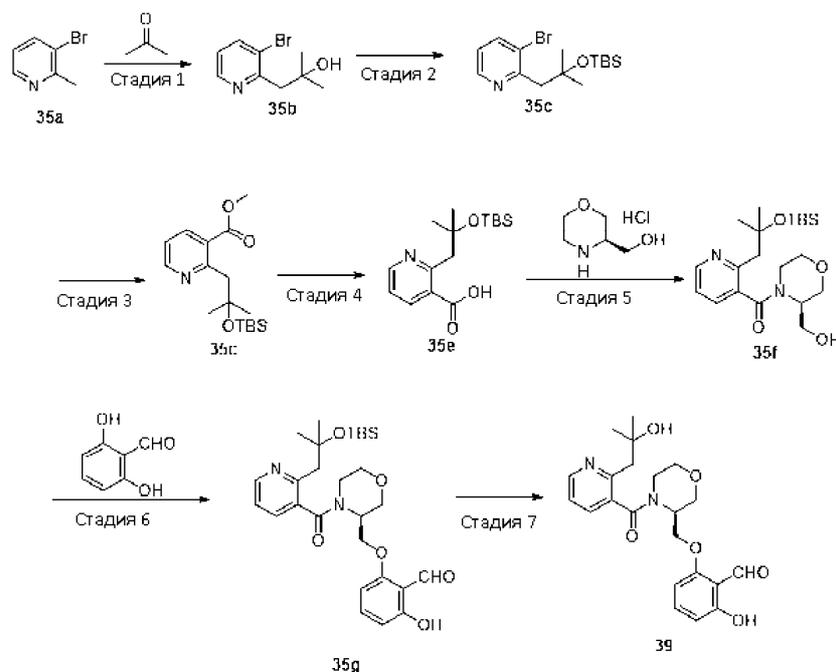
#### Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-[[[(2R)-1-(2-[2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)пиперидин-2-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид (300 мг, 0,60 ммоль, 1,00 экв.),  $CH_3CN$  (5,00 мл) и  $HCOOH$  (1,00 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов при 50°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка: Ascentis Express C18, 50\*3,0 мм, 2,7 мкм, подвижная фаза А: вода/0,05% муравьиной кислоты, подвижная фаза В:  $CH_3CN$ ; скорость потока: 1,5 мл/мин, градиент: от 5% до 100% В в течение 1,2 минуты, удерживание 0,6 минуты. Получали 2-гидрокси-6-[[[(2R)-1-(2-[2-гидроксиэтил]пиридин-3-карбонил)пиперидин-2-ил]метокси]бензальдегид. ЖХМС (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 385.  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ , м.д.):  $\delta$  11,73 (широкий с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,69-7,23 (м, 3H), 6,75 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 5,21-5,20 (м, 1H), 4,65-4,27 (м, 3H), 3,78-3,65 (м, 2H), 3,20-2,68 (м, 4H), 1,95-1,39 (м, 6H).

Пример 35. 2-Гидрокси-6-[[[(3S)-4-[2-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-3-карбонил]морфолин-3-ил]метокси]бензальдегид, соединение 39.

Соединение 39 синтезировали согласно схеме 35.

#### Схема 35



#### Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3-бром-2-метилпиридин (20,0 г, 116,26 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (400 мл). После этого добавляли диизопропиламид лития (2М в ТГФ) (69,8 мл, 139,51 ммоль, 1,2 экв.) при -78°C и перемешивали в течение 0,5 часа. К смеси добавляли ацетон (7,46 г, 128,45 ммоль, 1,1 экв.) при той же температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа при -78°C. Затем реакцию гасили

добавлением  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (водн.) (300 мл) и экстрагировали 3×500 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (15%) в качестве элюента. Получали 1-(3-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропан-2-ол. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 230.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1-(3-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропан-2-ол (4,0 г, 17,38 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутилдиметилсилил хлорид (3,10 г, 20,86 ммоль, 1,2 экв.), ДМФА (40 мл), имидазол (2,38 г, 34,76 ммоль, 2,0 экв.) и 4-диметиламинопиридин (212 мг, 1,74 ммоль, 0,10 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 24 часов при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры реакцию гасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали 2×50 мл солевого раствора и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении; остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/20) в качестве элюента. Получали 3-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)пиридин. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 344.

Стадия 3.

В реактор высокого давления объемом 250 мл помещали 3-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)пиридин (4,18 г, 12,14 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (80 мл), триэтиламин (2,45 г, 24,28 ммоль, 2,0 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (495 мг, 0,61 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали в течение 12 часов при 130°C в атмосфере CO (г) при 30 атм. Смесь концентрировали для удаления растворителя; остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/3) в качестве элюента. Получали метил-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)никотинат. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 324.

Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали метил-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)никотинат (2,0 г, 6,18 ммоль, 1,0 экв.), MeOH (16 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (8 мл). После этого добавляли LiOH (520 мг, 12,26 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры значение pH раствора доводили до 7 с помощью лимонной кислоты. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили под инфракрасной лампой. Получали 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)никотиновую кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 310.

Стадия 5.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)никотиновую кислоту (1,60 г, 5,17 ммоль, 1,0 экв.), (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорид (951 мг, 6,19 ммоль, 1,2 экв.), ДМФА (16 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (2,0 г, 15,48 ммоль, 3,0 экв.). После этого добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (2,36 г, 6,21 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали 3×30 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл×3) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/1) в качестве элюента. Получали (R)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)пиридин-3-ил(3-(гидроксиметил)морфолино)метанон. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 409.

Стадия 6

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали (R)-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)пиридин-3-ил(3-(гидроксиметил)морфолино)метанон (1,0 г, 2,45 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксibenзальдегид (406 мг, 2,94 ммоль, 1,2 экв.),  $\text{PPh}_3$  (770 мг, 2,94 ммоль, 1,2 экв.) и ТГФ (50 мл). После этого добавляли диизопропилазодикарбоксилат (594 мг, 2,94 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/1). Получали (S)-2-((4-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксibenзальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 529.

Стадия 7.

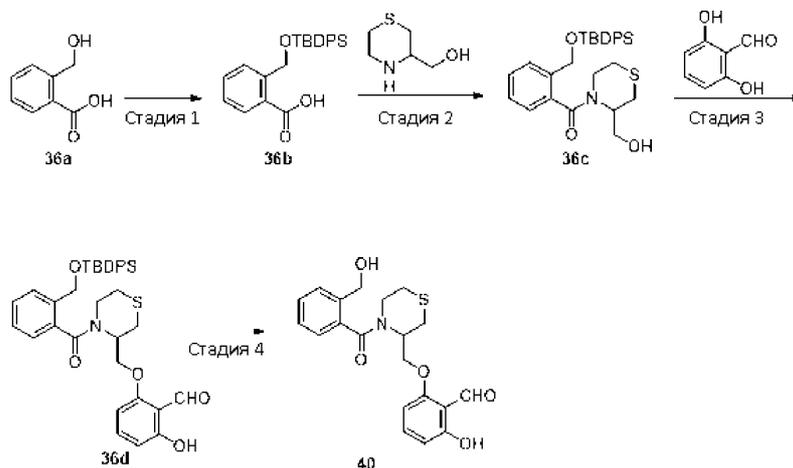
В вialу объемом 20 мл помещали (S)-2-((4-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилпропил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)-6-гидроксibenзальдегид (600 мг, 1,14 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5,0 мл) и  $\text{HCOOH}$  (1,0 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа при 50°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционный раствор очищали непосредственно с помощью препаративной-ВЭЖХ при условиях: колонка, Ascentis Express C18, 50×3,0 мм, 2,7 мкм, подвижная фаза А:

вода/0,05% муравьиной кислоты, подвижная фаза В: CH<sub>3</sub>CN, скорость потока: 1,5 мл/мин, градиент: от 5% до 100% В в течение 1,2 минуты, удерживание 0,6 минуты. Получали (S)-2-гидрокси-6-((4-(2-(2-гидрокси-2-метилпропил)никотиноил)морфолин-3-ил)метокси)бензальдегид. ЖХМС (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 415,2. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,75 (широкий с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,78-7,28 (м, 3H), 6,81-6,53 (м, 2H), 5,19-4,35 (м, 4H), 4,11-3,88 (м, 1H), 3,71-3,35 (м, 4H), 3,15-2,59 (м, 3H), 1,31-0,92 (м, 6H).

Пример 36. 2-Гидрокси-6-({4-[2-(гидроксиметил) бензоил]тиоморфолин-3-ил} метокси) бензальдегид, соединение 40.

Соединение 40 синтезировали согласно схеме 36.

Схема 36



Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-гидроксиметилбензойную кислоту (10,0 г, 65,7 ммоль, 1,00 экв.), имидазол (8,95 г, 131 ммоль, 2,00 экв.) и ДХМ (200 мл). К этому раствору по каплям добавляли трет-бутил(хлор)дифенилсилан (21,6 г, 78,8 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 0-25°C. Затем реакцию гасили добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл ДХМ. Органический слой сушили и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:1) в качестве элюента. Получали 2-[[трет-бутилдифенилсиллил]окси]метил]бензойную кислоту. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 391,2.

Стадия 2.

К раствору 2-[[трет-бутилдифенилсиллил]окси]метил]бензойной кислоты (2,00 г, 5,12 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20,0 мл) по каплям добавляли (COCl)<sub>2</sub> (1,30 г, 10,2 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор нагревали до 40°C в течение 5 часов. Затем реакционную смесь концентрировали, получая остаток. Остаток растворяли в ТГФ (20,0 мл) и добавляли триэтиламин (1,55 г, 15,3 ммоль, 3,00 экв.). К этому раствору порциями добавляли тиоморфолин-3-илметанол (0,68 г, 5,12 ммоль, 1,00 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 0-25°C. Затем реакцию гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:5) в качестве элюента. Получали [4-(2-[[трет-бутилдифенилсиллил]окси]метил]бензоил]тиоморфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 506,7.

Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл в атмосфере N<sub>2</sub> помещали [4-(2-[[трет-бутилдифенилсиллил]окси]метил]бензоил]тиоморфолин-3-ил]метанол (1,80 г, 3,55 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (0,74 г, 5,33 ммоль, 1,50 экв.), PPh<sub>3</sub> (1,40 г, 5,33 ммоль, 1,50 экв.) и ДХМ (30,0 мл). К этому раствору по каплям добавляли раствор ди- трет-бутилазодикарбоксилата (1,23 г, 5,33 ммоль, 1,5,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 часов при 0-25°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:1). Получали 2-[[4-(2-[[трет-бутилдифенилсиллил]окси]метил]бензоил]тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 626,2.

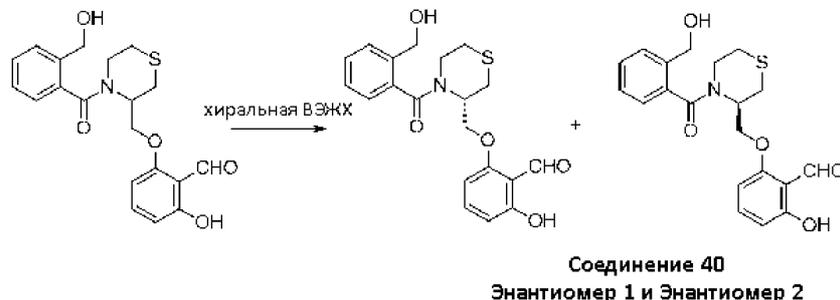
Стадия 4.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[[4-(2-[[трет-бутилдифенилсиллил]окси]метил]бензоил]тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид (1,05 г, 1,67 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (5,00 мл) и фторид тетрабутиламмония (0,33 мл, 0,330 ммоль, 0,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 0-25°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (50:1-1:1) в качестве

ве элюента. Получали 2-гидрокси-6-({4-[2-(гидроксиметил)бензоил]тиоморфолин-3-ил}метокси)бензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+Na]^+$  m/z: 410,1;  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,00 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,51-7,13 (м, 5H), 6,68-6,41 (м, 2H), 5,79-5,48 (м, 1H), 5,01-4,30 (м, 6H), 3,84-2,31 (м, 5H).

Пример 37. 2-Гидрокси-6-{{(3S)-4-[2-(гидроксиметил)бензоил]тиоморфолин-3-ил}метокси}бензальдегид и 2-гидрокси-6-{{(3R)-4-[2-(гидроксиметил)бензоил]тиоморфолин-3-ил}метокси}бензальдегид

Схема 37



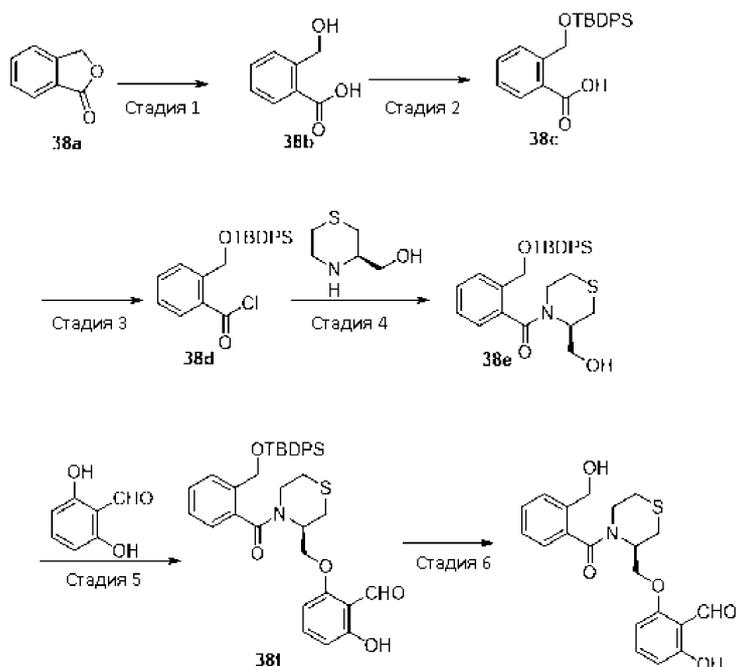
Соединение 40 очищали с помощью хиральной-препаративной-ВЭЖХ (условия: колонка: Lux Cellulose-4, 4,6\*100 мм, 3 мкм; подвижная фаза, А: н-гексан; В: этанол (35% В в течение 18 минут); скорость потока: 30 мл/мин; детектор, 220 нм) и анализировали с помощью аналитической хиральной ВЭЖХ (условия: название прибора: Shimadzu LC-20AD; подвижная фаза А: н-гексан/ДХМ=5/1; подвижная фаза В: этанол; колонка: CHIRALPAK IA-3, 50\*4,6 мм, 3 мкм IA30CC-UL005). Получали энантиомер 1 и энантиомер 2 соединения 40.

Соединение 40, энантиомер 1: время удерживания при аналитической хиральной ВЭЖХ=2,42 мин; ЖХМС (ЭС)  $[M+Na]^+$  m/z: 410,1;  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  11,81-11,70 (м, 1H), 10,32-10,16 (м, 1H), 7,59-7,22 (м, 5H), 6,76 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 6,56 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 5,42- 4,41 (м, 6H), 3,47-3,32 (м, 1H), 3,32-2,90 (м, 2H), 2,63-2,51 (м, 2H), 2,50-2,40 (м, 1H).

Соединение 40, энантиомер 2: время удерживания при аналитической хиральной ВЭЖХ=4,50 мин. ЖХМС (ЭС)  $[M+Na]^+$  m/z: 410,1;  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  11,98-11,87 (м, 1H), 10,36 (широкий с, 1H), 7,54-7,34 (м, 4H), 7,26-7,15 (м, 1H), 6,59-6,52 (м, 2H), 5,71-4,35 (м, 5H), 3,91-3,03 (м, 3H), 3,02-2,33 (м, 4H).

Пример 38. 2-Гидрокси-6-{{(3R)-4-[2-(гидроксиметил)бензоил]тиоморфолин-3-ил}метокси}бензальдегид

Схема 38



Стадия 1.

В круглодонную колбу объемом 1 л помещали фталид (25,0 г, 186,3 ммоль, 1,0 экв.),  $H_2O$  (250 мл) и  $NaOH$  (14,91 г, 372,762 ммоль, 2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 100°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Твердые вещества выпадали в осадок после того, как значение pH раствора довели до 1 с помощью  $HCl$  (12 моль/л). Твердый продукт собирали

фильтратом. Получали 2-гидроксиметилбензойную кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 153,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,88 (широкий с, 1H), 7,85 (дд, J= 1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,72 (дд, J= 1,8, 7,8 Гц, 1H), 7,57 (тд, J= 1,5, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (тд, J= 1,5, 7,8 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H).

Стадия 2.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-гидроксиметилбензойную кислоту (15,0 г, 98,6 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (200 мл) и имидазол (10,0 г, 147,8 ммоль, 1,5 экв.). После охлаждения реакционной смеси до 0°C при перемешивании по каплям добавляли трет-бутил(хлор)дифенилсилан (32,5 г, 118,3 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением 300 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×250 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:1) в качестве элюента. Получали 2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензойную кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 391,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,88 (с, 1H), 7,93 (тд, J= 1,8, 7,8, Гц, 2H), 7,70-7,64 (м, 5H), 7,50-7,37 (м, 7H), 5,15 (с, 2H), 1,06 (с, 9H).

Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-[[трет-бутилдифенил]окси]метил]бензойную кислоту (15,0 г, 38,4 ммоль, 1,0 экв.), ДХМ (250 мл) и две капли ДМФА. После охлаждения реакционной смеси до 0°C при перемешивании по каплям добавляли  $\text{SOCl}_2$  (5,8 г, 46,1 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 40°C. Смесь концентрировали под вакуумом. Получали 2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоилхлорид, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4.

К раствору (3R)-тиоморфолин-3-илметанола (5,3 г, 40,3 ммоль, 1,05 экв.) и триэтиламина (7,8 г, 76,7 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (250 мл) по каплям добавляли 2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоилхлорид (15,7 г, 38,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) при 0°C. После добавления полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 0-25°C. Затем реакцию гасили добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×150 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:5) в качестве элюента. Получали [(3R)-4-(2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоил)тиоморфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 506;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,65-7,63 (м, 5H), 7,62-7,27 (м, 9H), 4,84-4,53 (м, 4H), 3,80-3,52 (м, 3H), 3,30-2,67 (м, 3H), 2,43-1,99 (м, 2H), 1,06 (с, 9H).

Стадия 5.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2,5 л, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу аргона, помещали [(3R)-4-(2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоил)тиоморфолин-3-ил]метанол (18,0 г, 35,5 ммоль, 1,00 экв.), 2,6-дигидроксibenзальдегид (5,4 г, 39,1 ммоль, 1,1 экв.), ДХМ (900,00 мл) и  $\text{PPh}_3$  (14,0 г, 53,3 ммоль, 1,5 экв.). После этого при перемешивании по каплям добавляли ди- трет-бутилазодикарбоксилат (9,8 г, 42,7 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (100 мл) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 15 часов при 0-25°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:1) в качестве элюента. Получали 2-[[[(3R)-4-(2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 626,2;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,71 (с, 1H), 10,19 (с, 1H), 7,61-7,41 (м, 16H), 6,55 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 5,23-5,19 (м, 1H), 4,69-4,21 (м, 5H), 3,41-3,37 (м, 2H), 3,07-2,85 (м, 2H), 2,16-1,99 (м, 1H), 1,06 (с, 9H).

Стадия 6.

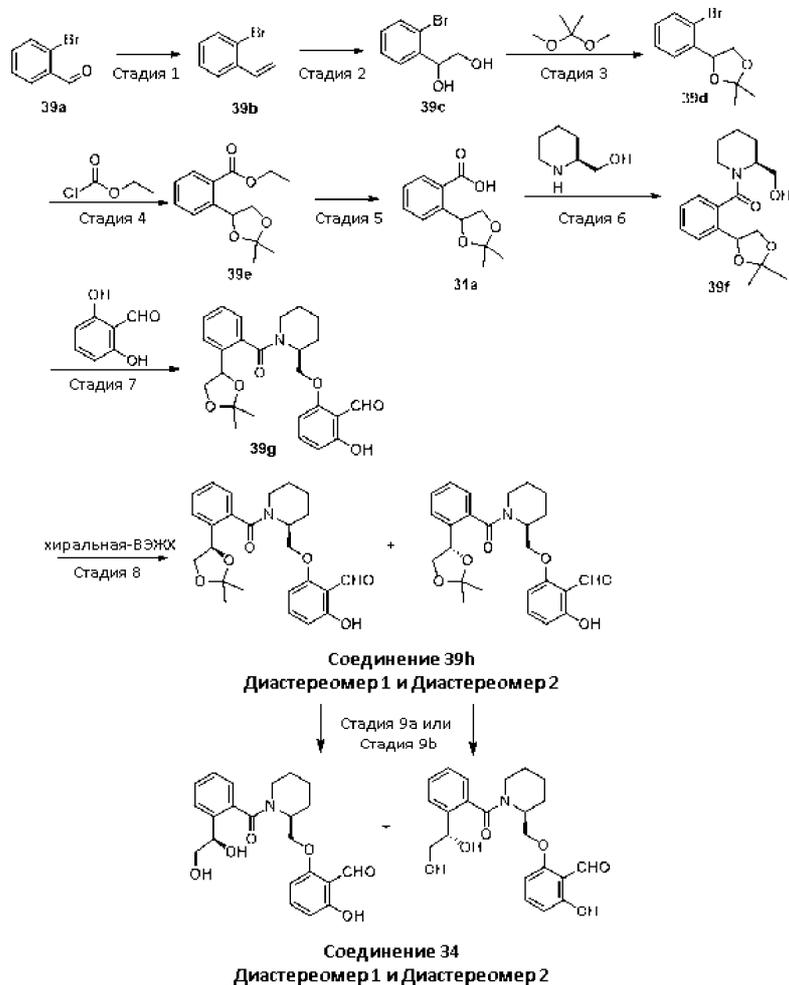
В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-[[[(3R)-4-(2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид (14,0 г, 22,3 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (140 мл). К этому раствору при перемешивании по каплям добавляли раствор фторид тетрабутиламония (4,5 мл, 4,50 ммоль, 0,20 экв, 1M в ТГФ) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 0-25°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (от 1:50 до 1:1) для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (IntelFlash-1): колонка, силикагель C18; подвижная фаза,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}=1:9$ , возрастающая до  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}=1:1$  в пределах 15; детектор, 220. Получали 2-гидрокси-6-[[[(3R)-4-(2-[[трет-бутилдифенилсилил]окси]метил]бензоил)тиоморфолин-3-ил]метокси]бензальдегид, который подвергали аналитической хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: название прибора: Shimadzu LC-20AD; подвижная фаза А: н-гексан/ДХМ=5/1; подвижная фаза В: этанол; колонка: CHIRALPAK IA-3, 50\*4,6 мм, 3 мкм IA30CC-UL005. Время удерживания при аналитической хиральной ВЭЖХ: 4,540 мин. ЖХМС (ЭС, m/z):  $[M+\text{Na}]^+$ : 410,1;  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,81-11,70 (м, 1H), 10,32-10,10 (м, 1H), 7,59-7,22 (м, 5H), 6,77-6,55 (м, 2H), 5,42-4,08 (м, 6H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,21-2,90 (м, 2H), 2,71-2,95 (м, 2H), 2,44-2,40 (м,

ИИ).

На основе продукта схемы 38 определяли, что соединение 40, энантиомер 2 соответствует 2-гидрокси-6-{{(3R)-4-[2-(гидроксиэтил)бензоил]тиоморфолин-3-ил]метокси} бензальдегиду.

Пример 39. 2-{{(2S)-1-[2-[(1R)-1,2-Дигидроксиэтил]бензоил]пиперидин-2-ил]метокси}-6-гидроксибензальдегид и 2-{{(2S)-1-[2-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]бензоил]пиперидин-2-ил]метокси}-6-гидроксибензальдегид

Схема 39



Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 2-бромбензальдегид (10,0 г, 54,05 ммоль, 1,0 экв.), метилтрифенил-лямбда-5-гидробромид (23,20 г, 64,58 ммоль, 1,2 экв.) и ДМФА (100 мл). После этого осторожно добавляли четыре порции NaH (60% в минеральном масле) (9,67 г, 241,69 ммоль, 4,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды/льда (100 мл), экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (80 мл×3) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир (100%) в качестве элюента. Получали 1-бром-2-винилбензол. ГХМС: 182.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1-бром-2-винилбензол (8,50 г, 46,43 ммоль, 1,0 экв.), ацетон (130 мл), H<sub>2</sub>O (13 мл), N-метилморфолин-N-оксид (5,43 г, 46,35 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (730 мг, 2,32 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (15%) в качестве элюента. Получали 1-(2-бромфенил)этан-1,2-диол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 217.

Стадия 3.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 1-(2-бромфенил)этан-1,2-диол (5,10 г, 23,50 ммоль, 1,0 экв.), 2,2-диметоксипропан (4,17 г, 40,04 ммоль, 1,7 экв.), п-толуолсульфоновую кислоту (812 мг, 4,72 ммоль, 0,20 экв.) и ДМФА (75 мл). Реакционный раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали

3×100 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл\*3) и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир (100%) в качестве элюента. Получали 4-(2-бромфенил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан. ГХМС: 256.

#### Стадия 4.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 4-(2-бромфенил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан (2,50 г, 9,72 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (50 мл). После этого добавляли n-BuLi (2,5 М в ТГФ) (4,68 мл, 11,68 ммоль, 1,2 экв.) при -78°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 30 минут при -78°C. К раствору добавляли этилхлорформиат (2,11 г, 19,44 ммоль, 2,0 экв.) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение дополнительного 1 часа при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (60 мл) и экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1:10) в качестве элюента. Получали этил-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)бензоат. ГХМС: 250.

#### Стадия 5.

В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали этил-2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил) бензоат (1,60 г, 6,39 ммоль, 1,0 экв.), EtOH (10,0 мл), H<sub>2</sub>O (50,0 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (538 мг, 12,82 ммоль, 2,0 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали для удаления растворителя и значение pH остатка довели до 4 с помощью 2 N HCl. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили под инфракрасной лампой. Получали 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)бензойную кислоту. ЖХМС (ЭС) [M-1]<sup>+</sup> m/z: 221.

#### Стадия 6.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)бензойную кислоту (865 мг, 3,89 ммоль, 1,0 экв.), (2S)-пиперидин-2-илметанол (537 мг, 4,66 ммоль, 1,2 экв.), ДМФА (20 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (1,0 г, 7,74 ммоль, 2,0 экв.). После этого добавляли 1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (1,78 г, 4,68 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды (30 мл) и экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/3) в качестве элюента. Получали 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)фенил((S)-2-(гидроксиетил)пиперидин-1-ил)метанон. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 320.

#### Стадия 7 и стадия 8.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 2-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)фенил((S)-2-(гидроксиетил)пиперидин-1-ил)метанон (900 мг, 2,82 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегид (467 мг, 3,38 ммоль, 1,2 экв.), PPh<sub>3</sub> (887 мг, 3,38 ммоль, 1,2 экв.) и ТГФ (60 мл). После этого добавляли диизопропилазодикарбоксилат (684 мг, 3,38 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После добавления реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь концентрировали для удаления растворителя и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/1) в качестве элюента.

Собранный рацемат разделяли с помощью хиральной-препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: подвижная фаза: А: н-гексан, В: этанол, скорость потока: 20 мл/мин, колонка: CHIRALPAK IC-3, 4,6×50. мм, 3 мкм, градиент: 30% В в течение 18 минут, 220 нм.

Разделенные энантиомеры подвергали аналитической хиральной ВЭЖХ (название прибора: Shimadzu LC-20AD; подвижная фаза А: н-гексан; подвижная фаза В: этанол; колонка: CHIRALPAK IC-3, 50×4,6 мм, 3 мкм IC30CC-SC002). Получали соединение 39h, диастереомер 1 (условия аналитической хиральной ВЭЖХ: Rt=2,03 мин) и соединение 39h, диастереомер 2 (условия аналитической хиральной ВЭЖХ: Rt=2,89 мин). ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 440.

#### Стадия 9а.

В виалу объемом 25 мл помещали соединение 39h, диастереомер 1 (288 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.), CH<sub>3</sub>CN (8,0 мл) и Yb(OTf)<sub>3</sub> (203 мг, 0,33 ммоль, 0,50 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали непосредственно с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (SHIMADZU (HPLC-01): колонка, XBridge C18 OBD Prep Column, 10 мкм, 19 мм × 250 мм, подвижная фаза, вода (0,1% муравьиной кислоты) и CH<sub>3</sub>CN (от 5% до 50% фазы В в течение 12 минут), детектор, УФ 254 нм. Получали соединение 34, диастереомер 1. ЖХМС (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 400. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,83-11,73 (м, 1H), 10,30-10,19 (м, 1H), 7,57-7,21 (м, 5H), 6,79-6,53 (м, 2H), 5,25-4,56 (м, 6H), 3,47-2,88 (м, 4H), 1,93-1,37 (м, 6H).

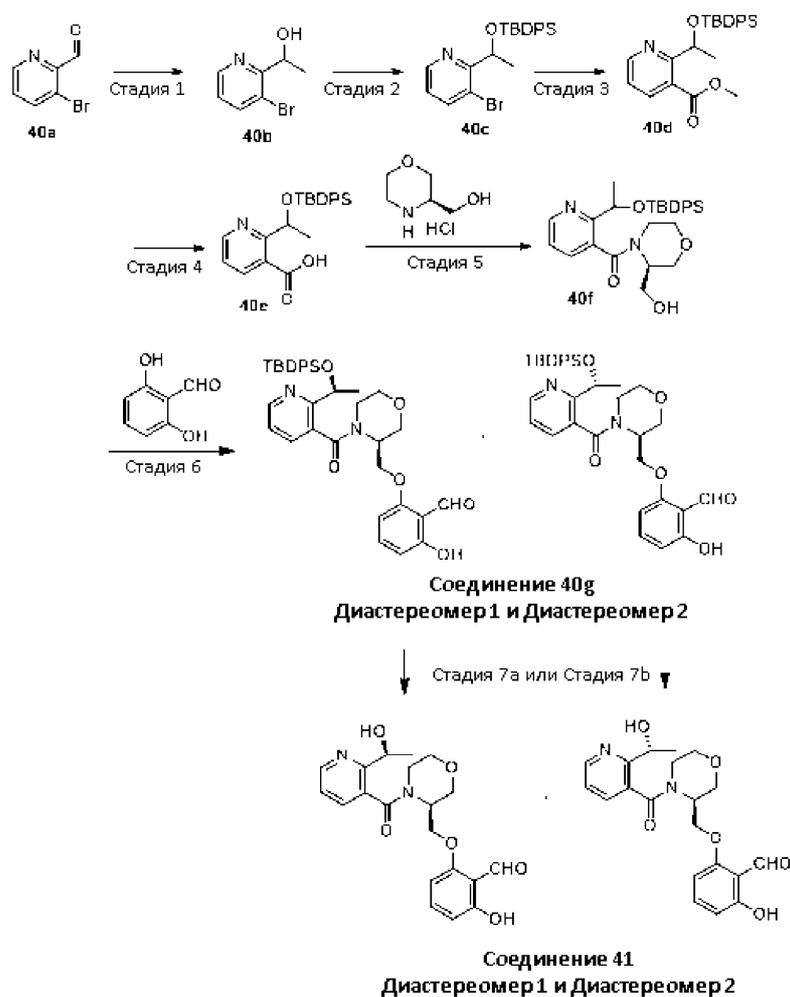
Стадия 9b.

В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали соединение 39h, диастереомер 2 (307 мг, 0,70 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8,0 мл),  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  (203 мг, 0,35 ммоль, 0,50 экв.). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционный раствор очищали непосредственно с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях (SHIMADZU (HPLC-01): колонка, XBridge C18 OBD Prep Column, 10 мкм, 19 мм × 250 мм, подвижная фаза, вода (0,1% муравьиной кислоты) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (от 5% до 50% фазы В в течение 12 минут), детектор, УФ 254 нм. Получили соединение 34, диастереомер 2. ЖХМС (ЭС, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 400.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ , м.д.):  $\delta$  11,83-11,73 (м, 1H), 10,33-10,10 (м, 1H), 7,59-7,20 (м, 5H), 6,79-6,53 (м, 2H), 5,25-4,56 (м, 6H), 3,47-2,88 (м, 4H), 1,94-1,37 (м, 6H).

Пример 40. 2-Гидрокси-6-{{(3S)-4-{2-[(1S)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-карбонил}морфолин-3-ил}метокси}бенальдегид и 2-гидрокси-6-{{(3S)-4-{2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-карбонил}морфолин-3-ил}метокси}бенальдегид

Соединение 41, диастереомер 1 и соединение 41, диастереомер 2 синтезировали согласно схеме 40.

Схема 40



Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали смесь 3-бромпиридин-2-карбальдегида (10,0 г, 53,7 ммоль, 1,00 экв.) и тетрагидрофурана (150 мл) и добавляли по каплям бром(метил)магний (35,8 мл, 2,0 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 30 минут при  $-78^\circ\text{C}$ , а затем оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 30 минут. Затем реакцию гасили добавлением 100 мл. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 1×100 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Получали 1-(3-бромпиридин-2-ил)этанол. ЖХМС (ЭС)  $[\text{M}+1]^+$  m/z: 202.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали смесь 1-(3-бромпиридин-2-ил)этанола (8,00 г, 39,5 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (80,0 мл), трет-бутил(хлор)дифенилсилана (16,3 г, 59,3 ммоль, 1,50 экв.) и имидазола (5,39 г, 79,1 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 500 мл воды. Полученный раствор экстра-

гировали 3×150 мл этилацетата. Полученную смесь промывали 1×150 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1/9). Получали 3-бром-2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 440,1.

Стадия 3.

В реактор высокого давления объемом 1000 мл помещали смесь 3-бром-2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридина (14,0 г, 31,7 ммоль, 1,00 экв.), метанола (200 мл), Et<sub>3</sub>N (6,43 г, 63,5 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,33 г, 3,18 ммоль, 0,10 экв.). Из реактора откачивали воздух и реактор трижды продували азотом с последующей продувкой 30 атм СО. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 110°C. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (2/23) в качестве элюента. Получали метил-2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 420,2.

Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали смесь метил-2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбоксилата (10,0 г, 23,8 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (100 мл) и LiOH (1,71 г, 71,4 ммоль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 50°C. Полученную смесь концентрировали. Полученный раствор разбавляли 100 мл H<sub>2</sub>O. Значение pH раствора доводили до 3 с помощью HCl (2 моль/л). Твердые вещества собирали фильтрацией. Получали 2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбоновую кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 406,2.

Стадия 5.

В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали смесь 2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбоновой кислоты (7,00 г, 17,6 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (100 мл), (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорид (3,45 г, 22,4 ммоль, 1,30 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (6,69 г, 51,7 ммоль, 3,0 экв.) и 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (7,88 г, 20,7 ммоль, 1,2 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (3/2) в качестве элюента. Получали [(3R)-4-(2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)морфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 505,3.

Стадия 6.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали смесь [(3R)-4-[2-[(1S)-1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил]морфолин-3-ил]метанола (2,0 г, 3,96 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (100 мл), 2,6-дигидроксибензальдегида (0,71 г, 5,15 ммоль, 1,30 экв.) и PPh<sub>3</sub> (1,56 г, 5,94 ммоль, 1,50 экв.). По каплям добавляли ди-трет-бутилазодикарбоксилат (1,00 г, 4,35 ммоль, 1,10 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (1/1) в качестве элюента.

Получали соединение 40g, диастереомер 1 (время удерживания при ЖХМС: 1,896 мин) и соединения 40g, диастереомер 2 (время удерживания при ЖХМС: 1,872 мин, (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 625,2). Условия анализа ЖХМС: прибор: Shimadzu LC2020; колонка: Kinetex XB-C18, 50×3,0 мм, размер частиц 2,6 мкм; подвижная фаза А: вода/0,05% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил/0,05% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-100% В в течение 3 минут.

Стадия 7А.

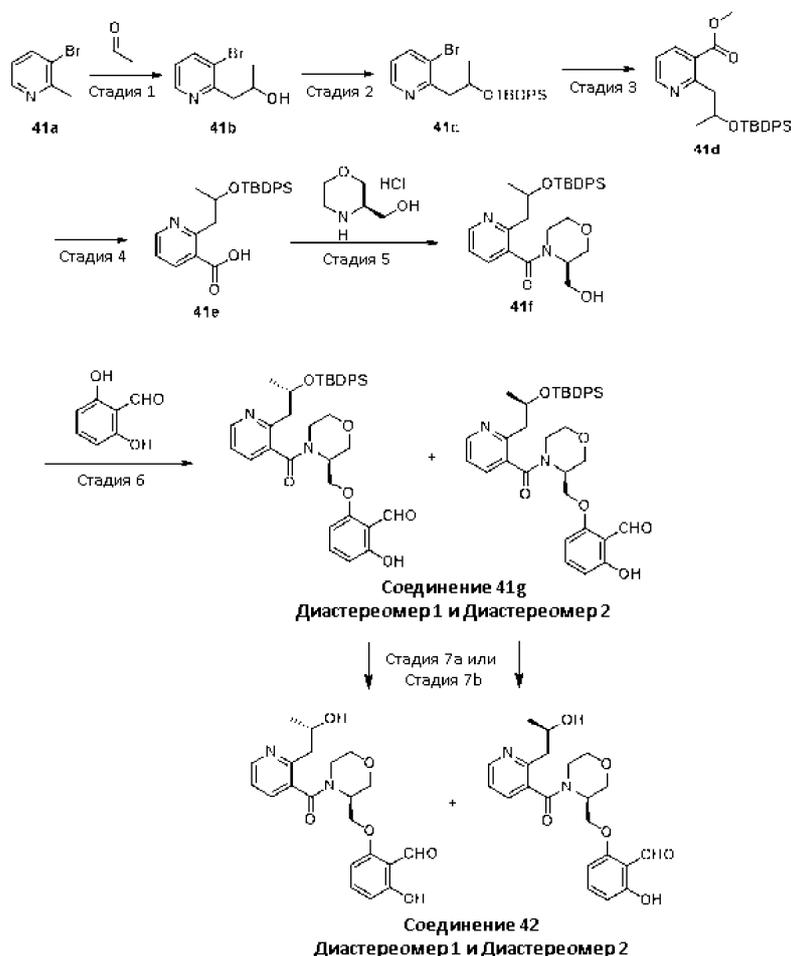
В виалу объемом 20 мл помещали раствор Соединения 40g, диастереомера 1 (400 мг, 0,640 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (4,00 мл) и фторида тетрабутиламмония/ТГФ (3,21 мл, 3,20 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 45°C. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (99/1~9). Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (XB-C18, 50-250 мм, 10 мМ; градиентное элюирование от 10% MeCN в воде до 45% MeCN в воде в течение 20-минутного периода, где оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты), и продукт анализировали с помощью аналитической хиральной ВЭЖХ (прибор: Shimadzu LC-20AD; подвижная фаза А: n-гексан (0,1% трифторуксусной кислоты); подвижная фаза В: EtOH/MeOH=1/1; концентрация фазы В: 20,0%; колонка: CHIRALPAK IC-3, 50\*4,6 мм, 3 мкм IC30CC-SC002; идентификатор колонки: AY30CC-SK001; скорость потока: 1,000 мл/мин). Получали соединение 41, диастереомер 1. Время удерживания при аналитической хиральной ВЭЖХ=5,801 мин. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 387,1. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,84-11,69 (м, 1H), 10,35-10,14 (м, 1H), 8,58-8,54 (м, 1H), 7,69-7,32 (м, 3H), 6,75-6,54 (м, 2H), 5,33-4,21 (м, 5H), 4,20-3,63 (м, 4H), 3,60-3,35 (м, 1H), 3,23-2,91 (м, 1H), 1,51-1,25 (м, 3H).

Стадия 7В.

В виалу объемом 20 мл помещали раствор Соединения 40g, диастереомера 2 (500 мг, 0,800 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (5,00 мл) и фторида тетрабутиламмония (4,01 мл, 4,00 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при 45°C. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (99/1~1/9). Неочищенную реакционную смесь фильтровали и подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (ХВ-С18, 50-250 мм, 10 мМ; градиентное элюирование от 10% MeCN в воде до 45% MeCN в воде в течение 20-минутного периода, когда оба растворителя содержали 0,1% муравьиной кислоты), и продукт анализировали с помощью аналитической хиральной ВЭЖХ (прибор: Shimadzu LC-20AD; подвижная фаза А: н-гексан (0,1% трифторуксусной кислоты); подвижная фаза В: EtOH/MeOH=1/1; конц. фазы В: 20,0%; колонка: CHIRALPAK IC-3, 50\*4,6 мм, 3 мкм IC30СС-SC002; идентификатор колонки: AY30СС-SK001; скорость потока: 1,000 мл/мин). Получали соединение 41, диастереомер 2. Время удерживания при аналитической хиральной ВЭЖХ=4,128 мин. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 387,1.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,84-11,20 (широкий с, 1H), 10,38-10,15 (м, 1H), 8,58-8,53 (м, 1H), 7,70-7,30 (м, 3H), 6,77-6,51 (м, 2H), 5,33-4,75 (м, 3H), 4,55-3,63 (м, 7H), 3,21-3,02 (м, 1H), 1,51-1,10 (м, 3H).

Пример 41. 2-Гидрокси-6-{{(3S)-4-{2-[(2S)-2-гидроксипропил]пиридин-3-карбонил}морфолин-3-ил}метокси}бешальдегид и 2-гидрокси-6-{{(3S)-4-{2-[(2R)-2-гидроксипропил]пиридин-3-карбонил}морфолин-3-ил}метокси}бешальдегид.

Соединение 42, диастереомер 1 и соединение 42, диастереомер 2 синтезировали согласно схеме 41. Схема 41



Стадия 1.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали 3-бром-2-метилпиридин (25 г, 145,33 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (500,00 мл). После этого при перемешивании по каплям добавляли диизопропиламид лития (87,20 мл, 174,40 ммоль, 1,20 экв.) при -78°C.

Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при -78°C. К этой смеси при перемешивании по каплям добавляли ацетальдегид (7,04 г, 159,81 ммоль, 1,10 экв.) при -78°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при -78°C. Затем реакцию гасили добавлением 300 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученную смесь экстрагировали 3×300 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (20%) в качестве элюента, для получе-

ния 1-(3-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ола. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 216.

Стадия 2.

В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали 1-(3-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ол (15,00 г, 69,42 ммоль, 1,00 экв.), имидазол (9,45 г, 138,81 ммоль, 2,00 экв.), ДМФА (300,00 мл), 4-диметиламинопиридин (0,85 г, 6,94 ммоль, 0,1 экв.) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (22,90 г, 83,30 ммоль, 1,20 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 60°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем реакцию гасили добавлением 300 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×300 мл этилацетата, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (5%), для получения 3-бром-2-[2-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]пропил]пиридина. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 454.

Стадия 3.

В реактор под давлением объемом 2000 мл помещали 3-бром-2-[2-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]пропил]пиридин (25,00 г, 55,00 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (800,00 мл), триэтиламин (11,13 г, 110,01 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,02 г, 5,49 ммоль, 0,10 экв.). Из реактора откачивали воздух и реактор трижды продували азотом с последующей продувкой 30 атм CO. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (7%), для получения метил-2-[2-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]пропил]пиридин-3-карбоксилат. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 434.

Стадия 4.

В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали метил-2-[2-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]пропил]пиридин-3-карбоксилат (20,00 г, 46,12 ммоль, 1,00 экв.), MeOH (400 мл), H<sub>2</sub>O (200 мл) и LiOH·H<sub>2</sub>O (3,87 г, 92,22 ммоль, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при 50°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали. Полученный раствор экстрагировали 200 мл этилацетата и водные слои объединяли. Значение pH раствора доводили до 4-5 с помощью HCl (1 моль/л). Полученные осадки собирали фильтрованием и сушили в инфракрасном свете. Получали 2-[2-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]пропил]пиридин-3-карбоновую кислоту. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 420.

Стадия 5.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2-[2-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]пропил]пиридин-3-карбоновую кислоту (4,00 г, 9,53 ммоль, 1,00 экв.), (3R)-морфолин-3-илметанол гидрохлорид (1,76 г, 11,46 ммоль, 1,20 экв.), ДХМ (100,00 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (3,70 г, 28,59 ммоль, 3,00 экв.). После этого порциями добавляли 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (4,35 г, 11,44 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 100 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл дихлорметана, органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (25%) в качестве элюента, для получения [(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдифенил)окси]пропил]пиридин-3-карбонил)морфолин-3-ил]метанола. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 519.

Стадия 6.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 2,6-дигидроксибензальдегид (0,96 г, 6,94 ммоль, 1,20 экв.), [(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдифенилсилан)окси]пропил]пиридин-3-карбонил)морфолин-3-ил] метанол (3,00 г, 5,78 ммоль, 1,00 экв.), PPh<sub>3</sub> (1,82 г, 6,94 ммоль, 1,20 экв.) и ДХМ (100,00 мл). Затем при перемешивании по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (1,40 г, 6,92 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя ТГФ/петролейный эфир (30%) в качестве элюента, для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Welch XB-C18 50×250 мм, 10 мкм, подвижная фаза, вода (0,1% трифторуксусной кислоты) и ацетонитрил (50% в течение 100 минут); детектор, 254. Получали соединение 41g, диастереомер 1 (время удерживания=70 мин) и соединение 41g, диастереомер 2 (время удерживания=90 минут). ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 639.

Стадия 7А.

В вialу объемом 40 мл помещали соединение 41g, диастереомер 1 (1,2 г, 1,88 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (9,00 мл) и фторид тетрабутиламмония/ТГФ (9,39 мл, 9,39 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 45°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% HCOOH) и ацетонитрил (от 5% до 55% в течение 15 минут); детектор, 254. Получали соединение 42, диастереомер 1. Конеч-

ное соединение анализировали с помощью хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: прибор: SHIMADZU LC-20AT; подвижная фаза А: н-гексан; подвижная фаза В: подвижная фаза В; конц. фазы В: 50,0%, скорости потока в колонке: 1,000 мл/мин: CHIRALPAK AY-3, 4,6\*50 мм, 3 мкм; идентификатор колонки: AY30CC-SK001; время удерживания=3,35 мин. ЖХМС: (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 401. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,80-11,67 (м, 1H), 10,34-10,23 (м, 1H), 8,58 (дд, J= 4,9, 1,7 Гц, 1H), 7,75 (д, J= 7,9 Гц, 1H), 7,57 (т, J= 8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, J= 5,7 Гц, 1H), 6,75 (д, J= 8,1 Гц, 1H), 6,55 (дд, J= 8,5, 4,9 Гц, 1H), 5,04-4,89 (м, 1H), 4,49-4,29 (м, 4H), 4,09 (д, J= 12,1 Гц, 1H), 3,99-3,63 (м, 3H), 3,57-3,07 (м, 3H), 2,94-2,60 (м, 1H), 1,19-0,81 (м, 3H).

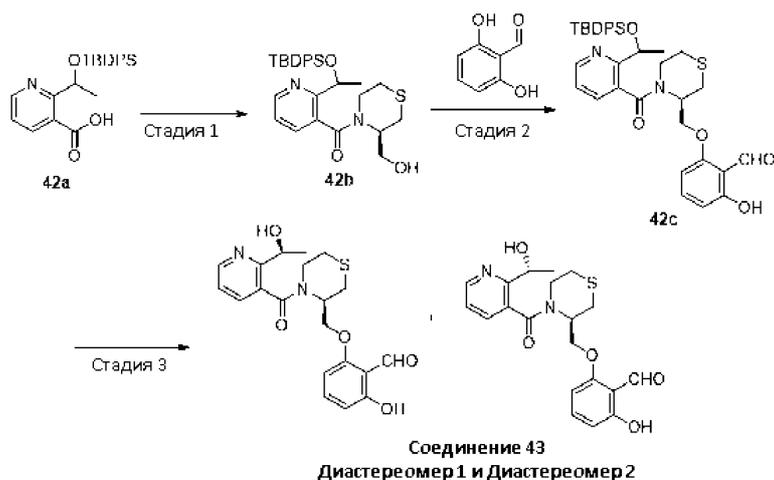
Стадия 7В.

В виалу объемом 40 мл помещали соединение 41g, диастереомер 2 (1,20 г, 1,88 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (9,00 мл) и фторид тетрабутиламмония (9,39 мл, 9,39 ммоль, 5,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 45°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 19 см, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% HCOOH) и ацетонитрил (от 5% до 55% в течение 15 минут); детектор, 254. Получали соединение 42, диастереомер 2. Конечное соединение анализировали с помощью хиральной ВЭЖХ при следующих условиях: прибор: SHIMADZU LC-20AT; подвижная фаза А: н-гексан; подвижная фаза В: подвижная фаза В; конц. фазы В: 50,0%; скоростью потока в колонке: 1,000 мл/мин: CHIRALPAK AY-3, 4,6\*50 мм, 3 мкм; идентификатор колонки: AY30CC-SK001; время удерживания=1,91 мин. ЖХМС: (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup>: 401. <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 11,82-11,69 (м, 1H), 10,33-10,23 (м, 1H), 8,58 (дд, J= 4,9, 1,8 Гц, 1H), 7,84-7,26 (м, 3H), 6,76 (д, J= 8,3 Гц, 1H), 6,56 (д, J= 8,4 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,45-4,15 (м, 4H), 4,09-3,61 (м, 4H), 3,46-3,12 (м, 3H), 2,95-2,66 (м, 1H), 1,20-0,83 (м, 3H).

Пример 42. 2-Гидрокси-6-{{(3R)-4-{2-[(1S)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-карбонил}тиоморфолин-3-ил}метокси}бензальдегид и 2-гидрокси-6-{{(3R)-4-2-[(1R)-1-гидроксиэтил]пиридин-3-карбонил}тиоморфолин-3-ил}метокси}бензальдегид.

Соединение 43, диастереомер 1 и соединение 43, диастереомер 2 синтезировали согласно схеме 42.

Схема 42



Стадия 1.

К раствору 2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 4,93 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20,0 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,27 г, 9,8 ммоль, 2,0 экв.) и 1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридин-3-оксид-гексафторфосфат (2,25 г, 5,9 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 20 минут порциями добавляли (3R)-тиоморфолин-3-илметанол (720 мг, 5,42 ммоль, 1,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×80 мл этилацетата. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:1) в качестве элюента. Получали [(3R)-4-(2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС) [M+1]<sup>+</sup> m/z: 521,2; <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.д.): δ 8,75 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,71-7,26 (м, 11H), 4,98-4,44 (м, 3H), 4,07-3,54 (м, 2H), 3,12-2,97 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,74-2,70 (м, 1H), 2,38-2,33 (м, 1H), 1,79-1,69 (м, 1H), 1,59-1,10 (м, 3H), 0,92 (с, 9H).

Стадия 2.

Раствор [(3R)-4-(2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанола (1,3 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксибензальдегида (380 мг, 2,72 ммоль, 1,1 экв.) и PPh<sub>3</sub> (980 мг, 3,75 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (200 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. По каплям до-

бавляли раствор ди- трет-бутилазодикарбоксилат (690 мг, 3,0 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (30 мл). После добавления полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при 0-25°C. Реакцию концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:5) в качестве элюента. Получали 2-[[[(3R)-4-(2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 641,2;  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ , м.д.):  $\delta$  11,96 (с, 1H), 10,25 (широкий с, 1H), 8,89-8,78 (м, 1H), 7,81-7,19 (м, 13H), 6,63-6,28 (м, 2H), 5,21-4,89 (м, 2H), 4,45-4,13 (м, 2H), 3,71-3,66 (м, 1H), 3,18-2,92 (м, 2H), 2,75-2,35 (м, 3H), 1,74 -1,50 (м, 3H), 0,92 (с, 9H).

Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[[[(3R)-4-(2-[1-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]этил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксибензальдегид (2,0 г, 3,12 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (10 мл). После охлаждения реакционной смеси до 0°C порциями добавляли фторид тетрабутиламмония (1,63 г, 6,24 ммоль, 2,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 45°C. Полученный раствор гасили  $NH_4Cl$  (20 мл, 2 Н) и экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 3); органические слои объединяли и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат=от 100:1 до 1:1, для получения рацемата, который очищали с помощью препаративной хиральной-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка: Lux Amylose-1, 50\*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: н-гексан; В: этанол; скорость потока: 90 мл/мин; градиент: 50% В в течение 50 минут; 220 нм. Выделенные диастереомеры анализировали с помощью аналитической ВЭЖХ при следующих условиях: прибор: SHIMADZU LC-20AT; подвижная фаза А: н-гексан; подвижная фаза В: этанол; конц. фазы В: 50,0%; скорость потока: 1,000 мл/мин; колонка: Lux Amylose-1, 4,6\*100 мм, 3 мкм; идентификатор колонки: H18-344853. Получали соединение 43, диастереомер 1 и соединение 43, диастереомер 2.

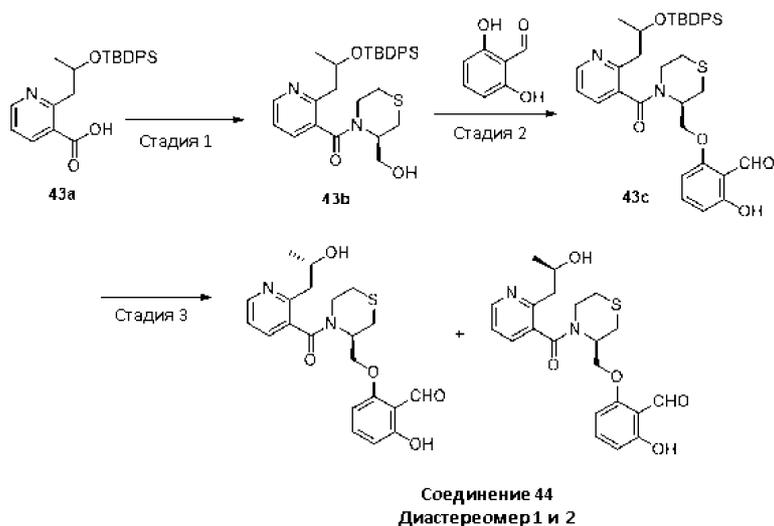
Данные для соединения 43, диастереомера 1: время удерживания при хиральной ВЭЖХ 8,31 мин; ЖХМС (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 403,1;  $^1H$  ЯМР: (300 МГц,  $DMCO-d_6$ , м.д.):  $\delta$  11,85 (широкий с, 1H), 10,35-10,16 (м, 1H), 8,57-8,53 (м, 1H), 7,75-7,32 (м, 3H), 6,77-6,55 (м, 2H), 5,42-5,27 (м, 2H), 4,88-4,03 (м, 3H), 3,47-3,44 (м, 2H), 3,21-2,73 (м, 3H), 2,50-2,44 (м, 1H), 1,43-1,34 (м, 3H).

Данные для соединения 43, диастереомера 2: время удерживания при хиральной ВЭЖХ 5,30 мин; ЖХМС (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 403,1;  $^1H$  ЯМР: (300 МГц,  $DMCO-d_6$ , м.д.):  $\delta$  11,79 (широкий с, 1H), 10,32-10,16 (м, 1H), 8,60-8,53 (м, 1H), 7,77-7,28 (м, 3H), 6,77-6,55 (м, 2H), 5,43-5,5,33 (м, 2H), 4,88-4,06 (м, 3H), 3,50-3,34 (м, 2H), 3,15-2,36 (м, 4H), 1,46-1,34 (м, 3H).

Пример 43. 2-Гидрокси-6-[[[(3R)-4-{2-[(2S)-2-гидроксипропил]пиридин-3-карбонил}тиоморфолин-3-ил]метокси}бензальдегид и 2-гидрокси-6-[[[(3R)-4-{2-[(2R)-2-гидроксипропил]пиридин-3-карбонил}тиоморфолин-3-ил]метокси}бензальдегид.

Соединение 44, диастереомер 1 и соединение 44, диастереомер 2 синтезировали согласно схеме 43.

Схема 43



Стадия 1.

К раствору 2-[2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропил]пиридин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 4,76 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20,0 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,23 г, 9,5 ммоль, 2 экв.) и 1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-в]пиридиний-3-оксид-гексафторфосфат (2,17 г, 5,720 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. После перемешивания реакционной смеси при 0°C в течение 20 минут порциями добавляли (3R)-тиоморфолин-3-илметанол (0,70 г, 5,243 ммоль, 1,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Затем реакцию гасили добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3 $\times$ 80 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия и концентриро-

вали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:1) в качестве элюента. Получали [(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанол. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 535,2.

#### Стадия 2.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которую продували и внутри которой поддерживали инертную атмосферу азота, помещали [(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метанол (1,5 г, 2,8 ммоль, 1,0 экв.), 2,6-дигидроксibenзальдегид (0,43 г, 3,1 ммоль, 1,1 экв.), ДХМ (150,00 мл) и  $PPh_3$  (1,1 г, 4,2 ммоль, 1,5 экв.). После охлаждения реакционной смеси до 0°C по каплям добавляли раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (0,78 г, 3,36 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 часов при температуре от 0 до 25°C. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя этилацетат/петролейный эфир (от 1:100 до 1:5) в качестве элюента. Получали 1-[(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид. ЖХМС (ЭС)  $[M+1]^+$  m/z: 655,2;  $^1H$  ЯМР: (300 МГц,  $DMCO-d_6$ , м.д.):  $\delta$  11,76 (широкий с, 1H), 10,39 (широкий с, 1H), 8,54-8,48 (м, 1H), 7,86-7,27 (м, 13H), 6,78-6,55 (м, 2H), 5,41 (широкий с, 1H), 4,83-4,44 (м, 3H), 3,39-3,14 (м, 4H), 3,10-2,70 (м, 3H), 2,41-2,11 (м, 1H), 1,02-0,81 (м, 12H).

#### Стадия 3.

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-[(3R)-4-(2-[2-[(трет-бутилдифенилсилил)окси]пропил]пиридин-3-карбонил)тиоморфолин-3-ил]метокси]-6-гидроксibenзальдегид (1,0 г, 1,52 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (10 мл). После охлаждения реакционной смеси до 0°C по каплям добавляли раствор триэтиламинтригидрофторида (1,0 г, 80,9 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 45°C. Значение pH раствора доводили до 8 с помощью  $NaHCO_3$  (2 моль/л). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3), органические слои объединяли и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, используя петролейный эфир/этилацетат=от 100:1 до 1:1, для получения рацемата.

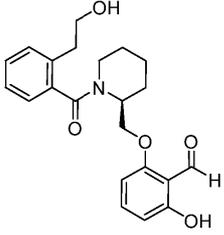
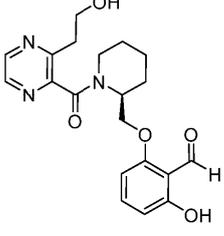
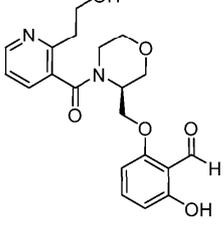
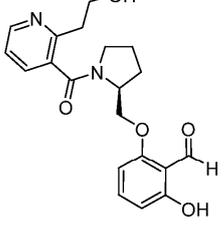
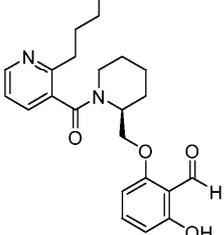
Рацемат очищали с помощью хиральной-ВЭЖХ (условия: колонка: Lux Amylose-1, 50\*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: н-гексан В: этанол; скорость потока: 90 мл/мин; градиент: 50% В в течение 36 минут; 220 нм) и анализировали с помощью аналитической ВЭЖХ (Условия: прибор: SHIMADZU LC-20AT; подвижная фаза А: н-гексан; подвижная фаза В: этанол; концентрация фазы В: 50,0%; скорость потока: 1,000 мл/мин; колонка: Lux Amylose-1, 4,6\*100 мм, 3 мкм; идентификатор колонки: H18-344853). Получали соединение 44, диастереомер 1 и соединение 44, диастереомер 2.

Данные для соединения 44, диастереомера 1: время удерживания при хиральной ВЭЖХ=4,85 мин; ЖХМС (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 417,2;  $^1H$  ЯМР: (300 МГц,  $DMCO-d_6$ , м.д.):  $\delta$  11,77 (широкий с, 1H), 10,33 (с, 1H), 8,56 (дд, J= 1,8, 4,8 Гц, 1H), 7,76-7,29 (м, 3H), 6,75-6,55 (м, 2H), 5,43-5,41 (м, 1H), 4,81-4,13 (м, 4H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,11-2,41 (м, 6H), 1,08-0,92 (м, 3H).

Данные для соединения 44, диастереомера 2: время удерживания при хиральной ВЭЖХ 6,94 мин; ЖХМС (ЭС, m/z):  $[M+H]^+$ : 417,2;  $^1H$  ЯМР: (300 МГц,  $DMCO-d_6$ , м.д.):  $\delta$  10,33 (с, 1H), 8,57-8,48 (м, 1H), 7,80-7,27 (м, 3H), 6,75-6,54 (м, 2H), 5,53-4,1 (м, 1H), 4,56-4,06 (м, 4H), 3,58-3,40 (м, 2H), 3,15-2,67 (м, 5H), 2,43-2,38 (м, 1H), 1,14-0,89 (м, 3H).

Соединения 6-9 и 18 в табл. 3 синтезировали в соответствии со способами, указанными в настоящем описании, и их соответствующими модификациями.

Таблица 3

Номер Соединения	Структура	Данные Масс-Спектрометрии
6		384,1 (MH <sup>+</sup> )
7		386,2 (MH <sup>+</sup> )
8		387,1 (MH <sup>+</sup> )
9		371,1 (MH <sup>+</sup> )
18		ЖХМС (ЭС) [M+1] <sup>+</sup> m/z 399,2

Биологические анализы.

Анализ цельной крови.

Кривые кислородного равновесия (Oxygen equilibrium curves, OEC) получали с использованием анализатора TCS Hemox (TCS Scientific Company, New Hope, PA, USA) для измерения изменений связывающей способности O<sub>2</sub> в отношении гемоглобина. Цельную кровь инкубировали в течение 1 часа при 37°C с указанными соединениями в эквимолярном отношении гемоглобина к соединению и разбавляли смесью TES (2-[[1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил]амино]этансульфоновая кислота)/буферный физиологический раствор перед измерениями. Например, для цельной крови с гематокритом [Hct] 20%, что соответствует 1 мМ раствору гемоглобина, использовали концентрацию соединения 1 мМ (например, для соединений 1-5), а инкубированный образец разбавляли от 50 до 100 раз. Концентрацию соединений 6-44 (Диастереомеры 1 и 2) варьировали, но она оставалась в эквимолярном отношении к гемоглобину. Затем разбавленные образцы насыщали кислородом с помощью сжатого воздуха в анализаторе Hemox и получали кривые кислородного равновесия во время деоксигенации, как описано ранее (Guarnone et al, Haematologica, 1995, 80, 426-430). Значения p50 (парциальное давление O<sub>2</sub>, при котором гемоглобин насыщен O<sub>2</sub> на 50%) получали с использованием анализа методом нелинейной регрессии.

Процентное изменение р50 [ $\Delta p50$  (%)] рассчитывали следующим образом:  $\Delta p50$  (%) = [(р50 контрольного соединения)-р50 соединения]/р50 контрольного соединения]  $\times$  100. Полученные данные приведены в табл. 4. Энантиомер 1 и энантиомер 2 соединения 13 также имеет  $\Delta p50$  от примерно 61,0% до примерно 80,6%.

Таблица 4

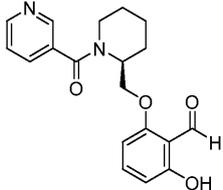
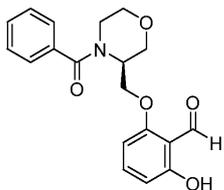
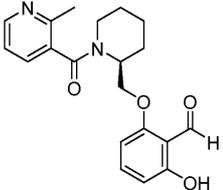
Номер Соединения	Delta-p50 (%)
1	77,3
2	84,4
3	85,8
4	75,5
5	81,0
6	74,5
7	62,7
8	79,8
9	62,2
10 (Энантиомер 1)	65,6
10 (Энантиомер 2)	87,3
11	79,3
12	76,7
13 (Энантиомер 1)	80,6
13 (Энантиомер 2)	61,0
14	74,56
15	80,5
16	49,55
17	27,09
18	79,67
19	54,67
20	78,32
21	60,21
22	70,32
23	70,92
24	65,51
25	53,36
26	51,72
27	66,58
28	83,35
29	78,79
30	74,19
31	74,03
32	60,55
33	49,03
34	79,46
34 (Диастереомер 1)	80,43
34 (Диастереомер 2)	81,59
35 (Диастереомер 1)	81,35
35 (Диастереомер 2)	83,1
36	77,04
37	60,58
38	60,85
39	77,98
40	72,82
40 (Энантиомер 1)	64,31
40 (Энантиомер 2)	83,36
41 (Диастереомер 1)	66,71
41 (Диастереомер 2)	53,94
42 (Диастереомер 1)	76,39
42 (Диастереомер 2)	75,05
43 (Диастереомер 1)	64,50
43 (Диастереомер 2)	64,56
44 (Диастереомер 1)	66,57
44 (Диастереомер 2)	54,34

Анализ определения активности ферментов цитохрома P450 (CYP) (прегнан-Х-рецептора, PXR): высевали активатор ядерного прегнан-Х-рецептора с использованием стабильно трансфицированных клеточных линий гепатомы человека (DPX2) в 96-луночном планшете. Через 24 часа после высевания клетки обрабатывали выбранными концентрациями соединений в дублированных лунках, а затем клетки возвращали в инкубатор на дополнительные 24 часа. В конце данного периода инкубации число жизнеспособных клеток на лунку определяли с использованием анализа цитотоксичности Promega's Cell Titer

Fluor. Дополнительно добавляли Promega's ONE-Glo в те же лунки и оценивали активность репортерного гена. Средние значения единиц люминесценции для каждой дозы соединения для двух параллельных опытов делили на среднее значение для контроля растворителя типа ДМСО, чтобы определить кратность индукции. В соответствии с отраслевым стандартом, порог  $\geq 2,5$  раза использовали для маркировки соединений, которые имеют риск индукции ферментов цитохрома P450 *in vivo*.

Структуры сравнительных соединений (соединение А, соединение В и соединение С) приведены ниже в табл. 5.

Таблица 5

	Сравнительное соединение А	Сравнительное соединение В	Сравнительное соединение С
Структура			

Результаты для различных соединений, раскрытых в настоящем описании, и выбранных сравнительных соединений сведены в табл. 6.

Таблица 6

Соединение	Маркер фермента цитохрома P450 (прегнан-Х-рецептора)
Сравнительное соединение А	Y
Сравнительное соединение В	Y
Сравнительное соединение С	Y <sup>1</sup>
1	N <sup>1</sup>
8	N
12	N
Соединение 13 (Энантиомер 1)	N

<sup>1</sup> При 25 мкМ.

Маркер фермента цитохрома P450 (прегнан-Х-рецептора), основанный на кратной активации прегнан-Х-рецептора (человек, при 30 мкМ): Y, активация прегнан-Х-рецептора  $\geq 2,5$  раза; N, активация прегнан-Х-рецептора  $< 2,5$  раза.

Фармакокинетика (Pharmacokinetics, PK) крысы: группе голодающих самцов крыс вида Sprague-Dawley через желудочный зонд вводили испытуемые препараты с дозировкой 10 мг/кг, полученные в 0,5% суспензии метилцеллюлозы. Образцы крови собирали через яремную вену в заранее выбранные моменты времени. Образцы крови получали осаждением белка с помощью ацетонитрила, встряхивали, а затем центрифугировали перед переносом супернатантов для биоанализа. Концентрации испытуемого препарата измеряли с помощью ВЭЖХ-МС-МС. Фармакокинетические параметры рассчитывали с использованием некомпартментного анализа. Соотношение кровь/плазма рассчитывали путем деления  $AUC_{last}$  (т.е. площади под кривой, рассчитанной от  $t=0$  до последнего определяемого контрольного момента времени) в крови на  $AUC_{last}$  в плазме.  $T_{1/2}$  рассчитывали посредством линейной регрессии профиля концентрации в крови от времени в конечной фазе.

Результаты для различных соединений, указанных в настоящем описании, и выбранных сравнительных соединений (соединение А и соединение В) сведены в табл. 7.

Таблица 7

Соединение	T <sub>1/2</sub> (ч)	Соотношение кровь/плазма
Сравнительное соединение А	29	75
Сравнительное соединение В	29,8	98
1	58	162
8	69	105
10 (Энантиомер 2)	112	212
11	55	126
12	58	131
20	65	45
23	62	59
36	56	115
39	52	52
40 (Энантиомер 2)	117	424
13 (Энантиомер 1)	88	230
35 (Диастереомер 1)	102	493
35 (Диастереомер 2)	89	636

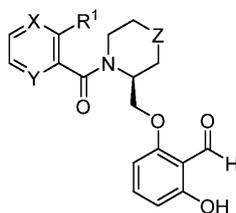
Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют общепринятое значение, которое понимает специалист в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение.

Настоящие изобретения, указанные в настоящем описании в качестве иллюстрации, могут быть подходящим образом реализованы на практике при отсутствии какого-либо элемента или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не раскрытых в настоящем описании. Таким образом, например, термины "состоящий", "включающий", "содержащий" и т.д. следует читать как открытые и неограничивающие. Дополнительно, термины и выражения, используемые в настоящем описании, использовали в качестве терминов описания, а не ограничения, и при использовании таких терминов и выражений отсутствует намерение исключить любые эквиваленты показанных и описанных характеристик или их частей, но следует понимать, что возможны различные модификации в пределах объема заявленного изобретения.

Содержание всех публикаций, заявок на патенты, патентов и других ссылок, упомянутых в настоящем описании, прямо включено посредством ссылки во всей своей полноте в той же степени, как если бы содержание каждой было включено посредством ссылки по отдельности. В случае противоречий преимущественную силу имеет настоящее описание, включая определения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы I



I,

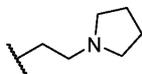
или его фармацевтически приемлемая соль,

где X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой связь, CH<sub>2</sub>, O или S и

R<sup>1</sup> представляет собой моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил), дигидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN или

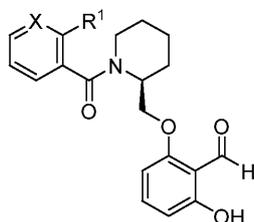


2. Соединение по п.1, в котором X представляет собой CH.

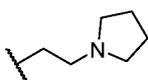
3. Соединение по п.1, в котором X представляет собой N.

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором Y представляет собой CH.

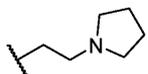
5. Соединение по любому из пп.1-3, в котором Y представляет собой N.
6. Соединение по любому из пп.1-5, в котором Z представляет собой связь, CH<sub>2</sub> или O.
7. Соединение по любому из пп.1-5, в котором Z представляет собой связь.
8. Соединение по любому из пп.1-5, в котором Z представляет собой CH<sub>2</sub>.
9. Соединение по любому из пп.1-5, в котором Z представляет собой O.
10. Соединение по любому из пп.1-5, в котором Z представляет собой S.
11. Соединение по п.1 формулы Ia



где X представляет собой CH или N и  
 R<sup>1</sup> представляет собой моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил), дигидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN или



12. Соединение по любому из пп.1-11, в котором R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN или

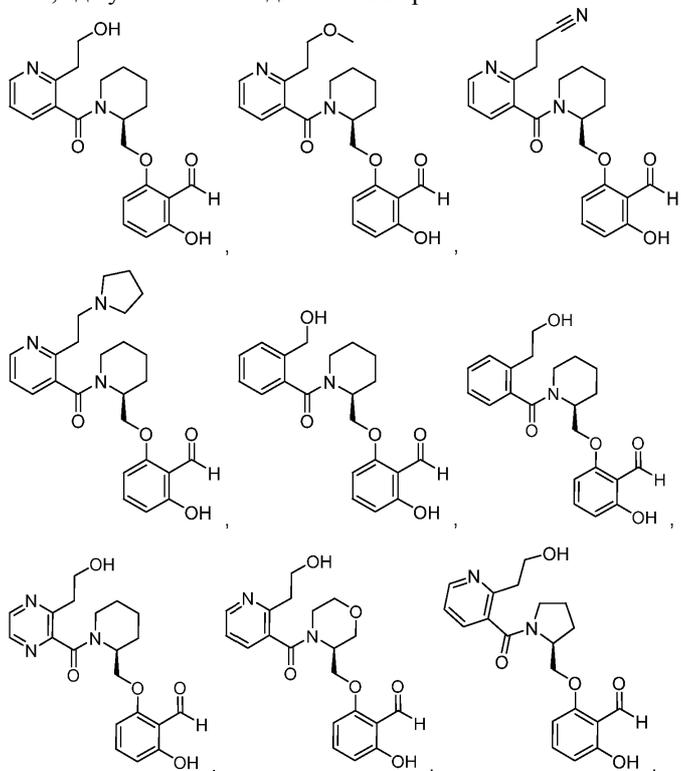


13. Соединение по любому из пп.1-11, в котором R<sup>1</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>OH или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

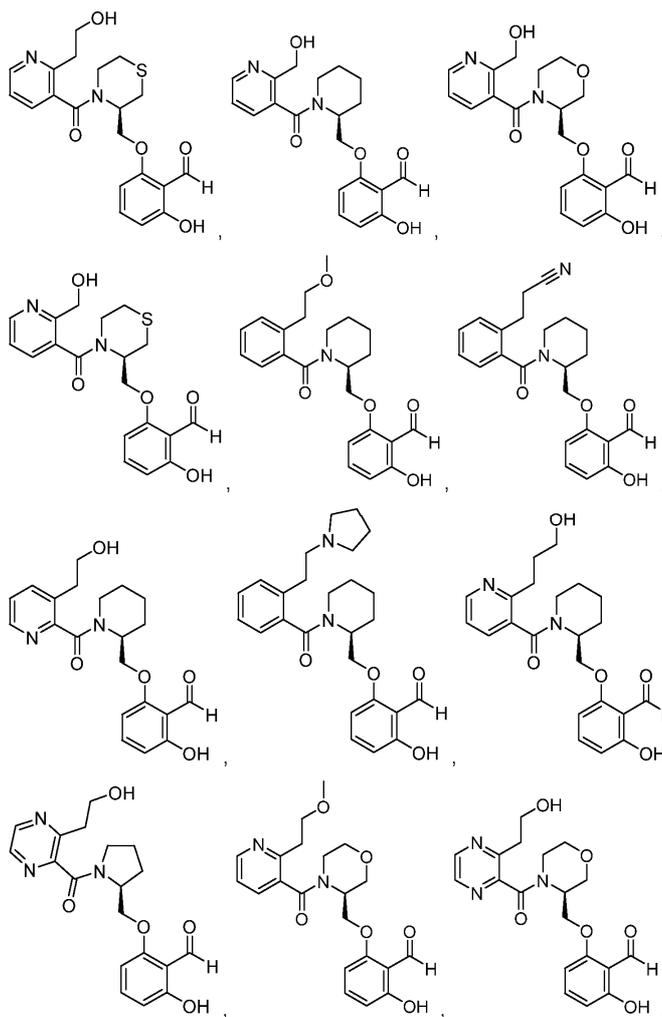
14. Соединение по любому из пп.1-11, в котором R<sup>1</sup> представляет собой моногидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил)  
 или дигидрокси-(C<sub>1-4</sub>алкил).

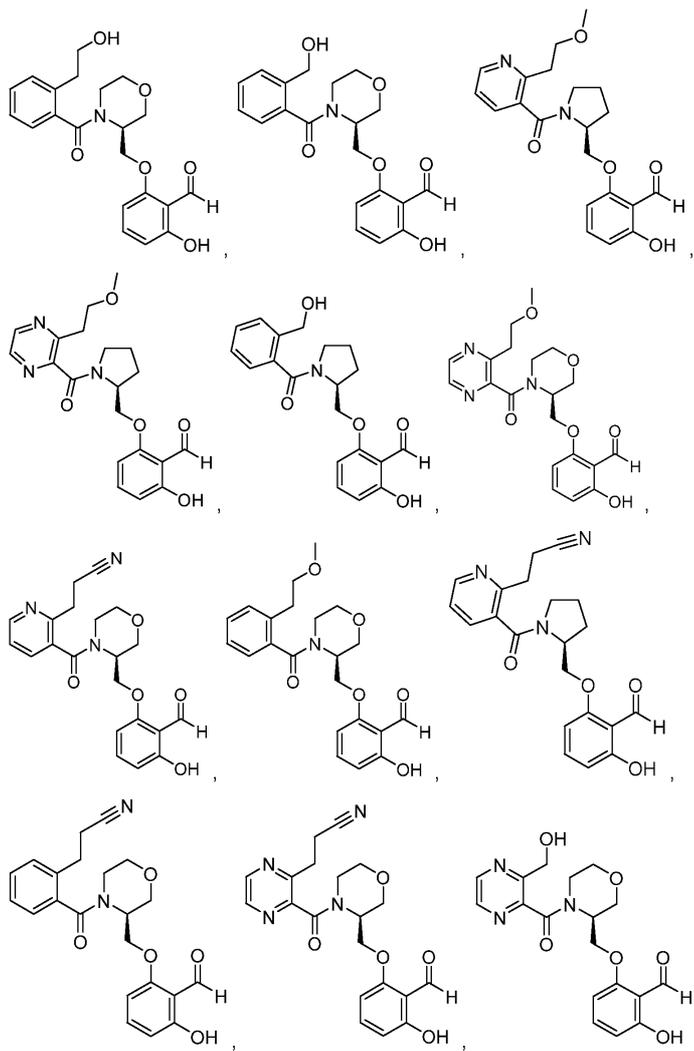
15. Соединение по любому из пп.1-11, в котором R<sup>1</sup> представляет собой гидроксиметил, 1-  
 гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1,2-дигидроксипропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил или 2-  
 гидроксипропил-2-метилпропил.

16. Соединение по п.1, где указанное соединение выбрано из



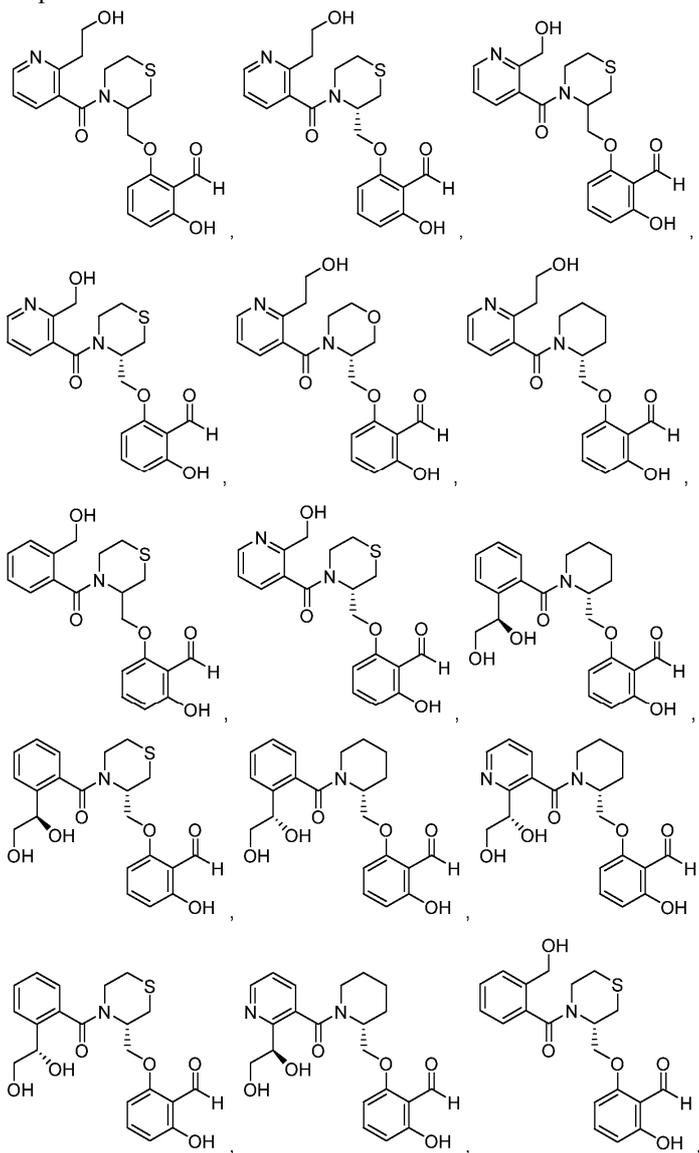
045055

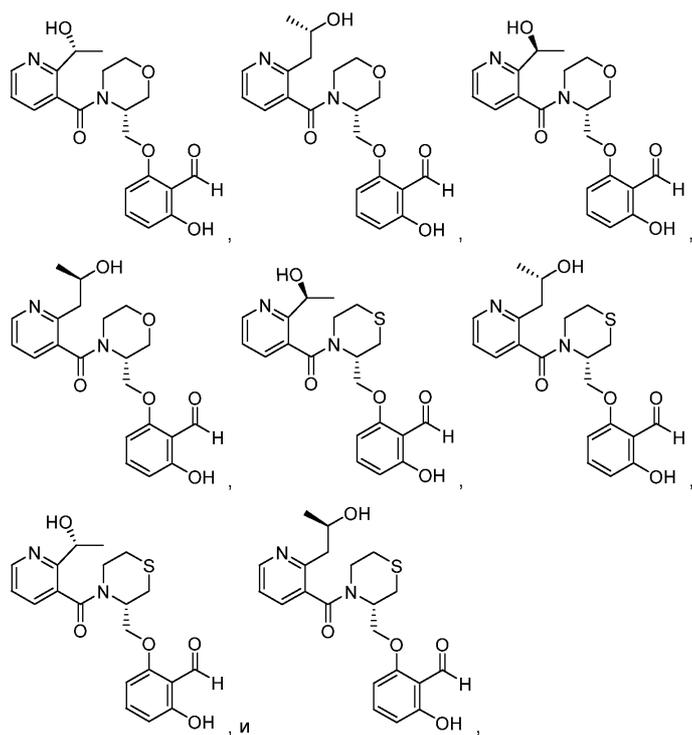






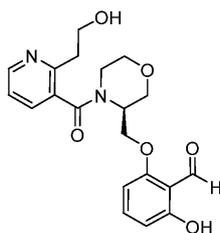
## 17. Соединение, выбранное из





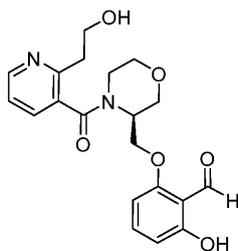
или фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

18. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение формулы



20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.19 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

22. Способ увеличения сродства гемоглобина типа S к кислороду у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.20.

23. Способ увеличения сродства гемоглобина типа S к кислороду у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по п.19 или фармацевтической композиции по п.21.

24. Способ лечения расстройства, опосредованного гемоглином, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.20.

25. Способ лечения расстройства, опосредованного гемоглином, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по п.19 или фармацевтической композиции по п.21.

26. Способ по п.24 или 25, в котором гемоглином представляет собой серповидный гемоглином.

27. Способ лечения серповидно-клеточной болезни у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п.20.

28. Способ лечения серповидно-клеточной болезни у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по п.19 или фармацевтической композиции по п.21.

