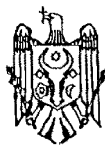




MD/EP 3880654 T2 2022.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3880654 (13) T2

(51) Int. Cl: C07D 207/08 (2006.01.01)

C07D 211/22 (2006.01.01)

C07D 265/30 (2006.01.01)

C07D 279/12 (2006.01.01)

C07D 401/06 (2006.01.01)

C07D 401/10 (2006.01.01)

C07D 403/06 (2006.01.01)

C07D 413/06 (2006.01.01)

C07D 417/06 (2006.01.01)

A61P 7/06 (2006.01.01)

A61K 31/40 (2006.01.01)

A61K 31/4427 (2006.01.01)

A61K 31/445 (2006.01.01)

A61K 31/4523 (2006.01.01)

A61K 31/497 (2006.01.01)

A61K 31/5375 (2006.01.01)

A61K 31/5377 (2006.01.01)

A61K 31/54 (2006.01.01)

A61K 31/541 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0907

(22) Data de depozit: 2019.11.18

(96) Numărul cererii și data de depozit a
cererii de brevet european: 19818401.2,
2019.11.18

(97) Numărul de publicare și data publicării
de către OEB a cererii de brevet
european: 3880654, 2021.09.22

(31) Numărul cererii prioritare:
201862769196 P; 201962821314 P;
201962848773 P; 201962883313 P

(32) Data de depozit a cererii prioritare:
2018.11.19; 2019.03.20; 2019.05.16;
2019.08.06

(33) Țara cererii prioritare: US; US; US; US

(49) Data publicării traducerii fasciculului de
brevet european validat: BOPI nr. 05/2022,
2022.05.31

(80) Data publicării mențiunii acordării de
către OEB: EPB nr. 52/2021, 2021.12.29

(82) Data publicării solicitării de validare a
brevetului european: BOPI nr. 10/2021,
2021.10.31

(71) Solicitant: GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC., US

(72) Inventator: LI Zhe, US

(73) Titular: GLOBAL BLOOD THERAPEUTICS, INC., US

(74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru

(54) Compuși 2-formil-3-hidroxiifeniloximetilici capabili de modularea
hemoglobinei

MD/EP 3880654 T2 2022.05.31

(57) Rezumat:

1
 Prezenta divulgare se referă în general la compuși și compoziții farmaceutice adecvate ca modulatori de hemoglobină, și metode

2
 pentru utilizarea acestora în bolile mediate de hemoglobină.

Revendicări: 36

(54) 2-formyl-3-hydroxyphenyloxymethyl compounds capable of modulating hemoglobin

(57) Abstract:

1
 The present disclosure relates generally to compounds and pharmaceutical compositions suitable as modulators of

2
 hemoglobin, and methods for their use in treating disorders mediated by hemoglobin.

Claims: 36

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****DOMENIUL**

Sunt furnizați aici compuși și compoziții farmaceutice adecvate ca modulatori de hemoglobină, și metode pentru utilizarea lor în tratarea tulburărilor mediate de hemoglobină.

FUNDAL

Boala celulei seceră este o tulburare a celulelor roșii sanguine, găsită în special printre descendenții africani și mediteraneeni. Baza pentru boala celulei seceră este găsită în hemoglobina seceră (HbS), care conține o mutație punctuală față de secvența de peptidă prevalentă de hemoglobină A (HbA).

Hemoglobina (Hb) transportă moleculele de oxigen de la plămâni la diferite țesuturi și organe prin corp. Hemoglobina se leagă și eliberează oxigen prin modificări conformaționale. Hemoglobina seceră (HbS) conține o mutație punctuală unde acidul glutamic este înlocuit cu valină, făcând HbS susceptibilă să polimerizeze sub condiții hipoxice pentru a da HbS conținând celule roșii sanguine cu forma lor caracteristică de seceră. Celulele seceră sunt de asemenea mai rigide decât celule roșii sanguine normale, și lipsa lor de flexibilitate poate conduce la blocarea vaselor de sânge.

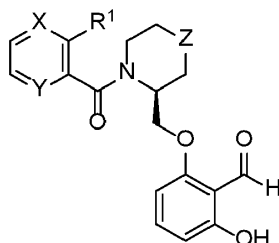
2-hidroxi-6-((2-(1-izopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehida (cunoscută de asemenea ca voxelotor sau GBT440), un modulator de hemoglobină care crește afinitatea hemoglobinei pentru oxigen și în consecință inhibă polimerizarea HbS când este supus la condiții hipoxice, este în prezent în studiile clinice de fază 3 pentru tratamentul bolii celulei seceră (NCT03036813).

WO 2014/150268 descrie modulatori de hemoglobină care sunt înrudiți structural cu compușii divulgați aici.

Există o necesitate pentru compuși care pot trata tulburări care sunt mediate de Hb anormală cum ar fi HbS și metode pentru tratarea unor astfel de tulburări. Compușii care au un profil farmacocinetic îmbunătățit față de modulatorii cunoscuți de hemoglobină în timp ce mențin sau îmbunătățesc eficacitatea sunt de interes particular, ca atare astfel de compuși ar permite regimuri de dozare favorabile (de exemplu, doze mai scăzute și/sau mai puțin frecvente).

REZUMAT

Este furnizat aici un compus cu formula I:



I,

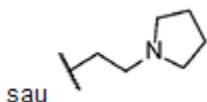
sau un analog îmbunătățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecărui din aceștia, în care:

X este CH sau N;

Y este CH sau N;

Z este absent, CH₂, O, sau S; și

R¹ este mono-hidroxi-(alchil C₁₋₄), di-hidroxi-(alchil C₁₋₄), -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN,



Unele realizări furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus cum s-a descris aici, sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia din aceștia, și un excipient acceptabil farmaceutic. Unele realizări furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus cum s-a descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și un excipient acceptabil farmaceutic. Unele realizări furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus cum s-a descris aici și un excipient acceptabil farmaceutic.

Compușii sau compozițiile farmaceutice revendicate aici pot fi utilizate în metode pentru creșterea afinității oxigenului la hemoglobină (de exemplu, hemoglobină S) la un subiect care are nevoie de aceasta.

Compușii sau compozițiile farmaceutice revendicate aici pot fi utilizate în metode pentru tratarea unei tulburări mediate de hemoglobină la un subiect care are nevoie de aceasta.

De asemenea sunt furnizați aici compuși sau compoziții farmaceutice pentru utilizare în metode pentru tratarea bolii celulei seceră la un subiect care are nevoie de aceasta.

DESCRIERE DETALIATĂ

Definiții

Așa cum s-au utilizat în prezenta descriere, următoarele cuvinte, fraze și simboluri sunt în general intenționate a avea înțelesurile cum s-a stabilit mai jos, cu excepția cazului în care contextul în care sunt utilizate indică altfel.

O liniuță („-“) care nu este între două litere sau simboluri este utilizată pentru a indica un punct de atașare pentru un substituent. De exemplu, $-C(O)NH_2$ este atașat prin atomul de carbon. O liniuță în fața sau la sfârșitul unei grupări chimice este o chestiune de conveniență; grupările chimice pot fi reprezentate cu sau fără una sau mai multe liniuțe fără a-și pierde semnificația lor obișnuită. O linie șerpuită sau o linie întreruptă trasată prin sau perpendicular pe capătul unei linii într-o structură indică un punct specificat de atașare al unei grupări. În afara de cazul când este necesară chimic sau structural, nici o direcționalitate sau stereochemie nu sunt indicate sau implicate prin ordinea în care o grupare chimică este scrisă sau denumită.

Prefixul „C_{u-v}“ indică faptul că următoarea grupare are de la u la v atomi de carbon. De exemplu, „alchil C₁₋₆“ indică faptul că gruparea alchil are de la 1 până la 6 atomi de carbon. Într-un alt exemplu, „alchil C₁₋₄“ indică faptul că gruparea alchil are de la 1 până la 4 atomi de carbon.

Referința la „aproximativ“ o valoare sau parametru include aici (și descrie) realizări care sunt direcționate spre acea valoare sau parametru per se. În anumite realizări, termenul „aproximativ“ include cantitatea indicată $\pm 10\%$. În alte realizări, termenul „aproximativ“ include cantitatea indicată $\pm 5\%$. În anumite alte realizări, termenul „aproximativ“ include cantitatea indicată $\pm 1\%$. De asemenea, termenul „aproximativ x“ include descrierea lui „x“. De asemenea, formele la singular „o“, „un“ și forma articulată include referiri plurale în afara de cazul când contextul dictează clar altfel. Astfel, *de exemplu*, referința la „compus“ include o multitudine de astfel de compuși și referința la „test“ include referința la unul sau mai multe teste și echivalenți ai acestora cunoscuți celor calificați în domeniu.

„Alchil“ se referă la o catenă de hidrocarbură saturată neramificată sau ramificată. Așa cum s-a utilizat în acest document, alchilul are 1 până la 20 atomi de carbon (*adică*, alchil C₁₋₂₀), 1 până la 12 atomi de carbon (*adică*, alchil C₁₋₁₂), 1 până la 8 atomi de carbon (*adică*, alchil C₁₋₈), 1 până la 6 atomi de carbon (*adică*, alchil C₁₋₆) sau 1 până la 4 atomi de carbon (*adică*, alchil C₁₋₄). Exemplele de grupări alchil includ, *de exemplu*, metil, etil, propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izo-butil, terț-butil, pentil, 2-pentil, izopentil, neopentil, hexil, 2-hexil, 3-hexil și 3-metilpentil. Când un reziduu alchil având un număr specific de atomi de carbon este denumit prin denumirea chimică sau identificat prin formula moleculară, pot fi cuprinși toți izomerii poziționali având acel număr de atomi de carbon; astfel, *de exemplu*, „butil“ include n-butil (*adică*, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-butil (*adică*, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), izobutil (*adică*, $-CH_2CH(CH_3)_2$) și terț-butil (*adică*, $-C(CH_3)_3$); și „propil“ include n-propil (*adică*, $-(CH_2)_2CH_3$) și izopropil (*adică*, $-CH(CH_3)_2$).

Pot fi utilizate anumite denumiri chimice alternative utilizate în mod obișnuit. De exemplu, o grupare divalentă cum ar fi o grupare „alchil“ divalentă, o grupare „aril“ divalentă, etc., pot fi de asemenea referite ca o grupare „alchilen“ sau o grupare „alchilenil“, o grupare „arilen“ sau respectiv o grupare „arilenil“. De asemenea, în afara de cazul când s-a indicat explicit altfel, unde combinațiile de grupări sunt referite aici ca un radical, *de exemplu*, arilalchil sau aralchil, ultima grupare menționată conține atomul prin care radicalul este atașat la restul moleculei.

„Alchenil“ se referă la o grupare alchil conținând cel puțin o legătură dublă carbon-carbon și având de la 2 până la 20 atomi de carbon (*adică*, alchenil C₂₋₂₀), 2 până la 8 atomi de carbon (*adică*, alchenil C₂₋₈), 2 până la 6 atomi de carbon (*adică*, alchenil C₂₋₆) sau 2 până la 4 atomi de carbon (*adică*, alchenil C₂₋₄). Exemplele de grupări alchenil includ, *de exemplu*, etenil, propenil, butadienil (incluzând 1,2-butadienil și 1,3-butadienil).

„Alchinil“ se referă la o grupare alchil conținând cel puțin un legătură triplă carbon-carbon și având de la 2 până la 20 atomi de carbon (*adică*, alchinil C₂₋₂₀), 2 până la 8 atomi de carbon (*adică*, alchinil C₂₋₈), 2 până la 6 atomi de carbon (*adică*, alchinil C₂₋₆) sau 2 până la 4 atomi de carbon (*adică*, alchinil C₂₋₄). Termenul „alchinil“ include de asemenea acele grupări care au o legătură triplă și o legătură dublă.

„Alcoxi“ se referă la gruparea „alchil-O-“. Exemplele de grupări alcoxi includ, *de exemplu*, metoxi, etoxi, n-propoxi, izo-propoxi, n-butoxi, terț-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi și 1,2-dimetilbutoxi.

„Alchiltio“ se referă la gruparea „alchil-S-“. „Alchilsulfonil“ se referă la gruparea „alchil-S(O)-“. „Alchilsulfonil“ se referă la gruparea „alchil-S(O)₂-“.

„Acil“ se referă la o grupare -C(O)R^y, în care R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici. Exemplele de acil includ, *de exemplu*, formil, acetil, ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetilcarbonil și benzoi.

„Amido“ se referă atât la o grupare „C-amido“ care se referă la gruparea -C(O)NR^yR^z cât și o grupare „N-amido“ care se referă la gruparea -NR^yC(O)R^z, în care R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici, sau R^y și R^z sunt luate împreună pentru a forma un cicloalchil sau heterociclic; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Amino“ se referă la gruparea -NR^yR^z în care R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Amidino“ se referă la -C(NR^y)(NR^z)₂, în care R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Aril“ se referă la o grupare carbociclică aromatică având un singur inel (de exemplu, monociclic) sau multiple inele (de exemplu, biciclic sau triciclic) incluzând sisteme fuzionate. Așa cum s-a utilizat în acest document, aril are 6 până la 20 atomi în inel de carbon (*adică*, aril C₆₋₂₀), 6 până la 12 atom de carboni în inel (*adică*, aril C₆₋₁₂), sau 6 până la 10 atom de carboni în inel (*adică*, aril C₆₋₁₀). Exemplele de grupări aril includ, *de exemplu*, fenil, naftil, fluorenil și antril. Arilul, totuși, nu cuprinde sau nu se suprapune în nici un fel cu heteroarilul definit mai jos. Dacă una sau mai multe grupări aril sunt fuzionate cu un heteroaril, sistemul inelar rezultat este heteroaril indiferent de punctul de atașare. Dacă una sau mai multe grupări aril sunt fuzionate cu un heterociclic, sistemul inelar rezultat este heterociclic indiferent de punctul de atașare.

„Aralchil“ sau „arilalchil“ se referă la gruparea „aril-alchil-“.

„Carbamoil“ se referă atât la o grupare „O-carbamoil“ care se referă la gruparea -O-C(O)NR^yR^z cât și la gruparea „N-carbamoil“ care se referă la gruparea -NR^yC(O)OR^z, în care R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Ester carboxil“ sau „ester“ se referă la ambele -OC(O)R^x și -C(O)OR^x, în care R^x este alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Cicloalchil“ se referă la o grupare alchil ciclică saturată sau parțial nesaturată având un singur inel sau multiple inele incluzând sisteme inelare fuzionate, în punte și spiro. Termenul „cicloalchil“ include grupări cicloalchenil (*adică*, gruparea ciclică având cel puțin o legătură dublă) și sisteme inelare condensate carbociclice având cel puțin un atom de carbon sp³ (*adică*, cel puțin un inel non-aromatic). Așa cum s-a utilizat în acest document, cicloalchil are de la 3 până la 20 atomi în inel de carbon (*adică*, cicloalchil C₃₋₂₀), 3 până la 12 atomi în inel de carbon (*adică*, cicloalchil C₃₋₁₂), 3 până la 10 atomi în inel de carbon (*adică*, cicloalchil C₃₋₁₀), 3 până la 8 atomi în inel de carbon (*adică*, cicloalchil C₃₋₈), sau 3 până la 6 atomi în inel de carbon (*adică*, cicloalchil C₃₋₆). Grupările monociclice includ, de exemplu, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, cicloheptil și ciclooctil. Grupările policiclice includ, de exemplu, biciclo[2,2,1]heptanil, biciclo[2,2,2]octanil, adamantil, norbornil, decalinil, 7,7-dimetil-biciclo[2,2,1]heptanil și altele asemenea. În plus, termenul cicloalchil este intenționat să cuprindă orice inel non-aromatic care poate fi fuzionat la un inel aril, indiferent de atașarea la restul moleculei. Încă mai mult, cicloalchilul include de asemenea „spirocicloalchil“ când există două poziții pentru substituție pe același atom de carbon, de exemplu spiro[2,5]octanil, spiro[4,5]decanil, sau spiro[5,5]undecanil.

„Cicloalchilalchil“ se referă la gruparea „cicloalchil-alchil-“.

„Guanidino“ se referă la -NR^yC(=NR^z)(NR^yR^z), în care fiecare R^y și R^z sunt în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Imino“ se referă la o grupare -C(NR^y)R^z, în care R^y și R^z sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Imido“ se referă la o grupare -C(O)NR^yC(O)R^z, în care R^y și R^z sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Halogen“ sau „halo“ se referă la atomi care ocupă grupa VIIA din tabelul periodic, cum ar fi fluoro, cloro, bromo sau iodo.

„Haloalchil“ se referă la o grupare alchil neramificată sau ramificată cum s-a definit mai sus, în care unul sau mai mulți (*de exemplu*, 1 până la 6, sau 1 până la 3) atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu un halogen. De exemplu, unde un reziduu este substituit cu mai mult de un halogen, el poate fi referit prin utilizarea unui prefix corespunzător cu numărul de radicali halogen atașați. Dihaloalchil și trihaloalchil se referă la alchil substituit cu doi („di“) sau trei („tri“) grupări halo, care pot fi, dar nu sunt în mod necesar, același halogen. Exemplele de haloalchil includ, de exemplu, trifluorometil, difluorometil, fluorometil, triclorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 1,2-difluoroetil, 3-bromo-2-fluoropropil, 1,2-dibromoetil și altele asemenea.

„Haloalcoxi“ se referă la o grupare alcoxi cum s-a definit mai sus, în care unul sau mai mulți (*de exemplu*, 1 până la 6, sau 1 până la 3) atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu un halogen.

„Hidroxiialchil“ se referă la o grupare alchil cum s-a definit mai sus, în care unul sau mai mulți (*de exemplu*, 1 până la 6, sau 1 până la 3) atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu o grupare hidroxi. Un „mono-hidroxi-(alkil C₁₋₄)“ se referă la o grupare alchil C₁₋₄ cum s-a definit mai sus, în care un atom de hidrogen este înlocuit cu o grupare hidroxi. Un „di-hidroxi-(alkil C₁₋₄)“ se referă la o grupare alchil C₁₋₄ cum s-a definit mai sus, în care doi atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu grupări hidroxi.

„Heteroalchil“ se referă la o grupare alchil în care unul sau mai mulți din atomii de carbon (și orice atomi de hidrogen asociați) sunt fiecare înlocuiți în mod independent cu aceeași sau diferite grupări heteroatomice, asigurând că punctul de atașare la restul moleculei este printr-un atom de carbon. Termenul „heteroalchil“ include catene saturate neramificate sau ramificate având carbon și heteroatomi. Cu titlu de exemplu, 1, 2 sau 3 atomi de carbon pot fi înlocuiți în mod independent cu aceeași sau diferite grupări heteroatomice. Grupările heteroatomice includ, dar nu sunt limitate la, -NR^y, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, și altele asemenea, în care R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicilil, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici. Exemple de heterogrupări alchil includ, *de exemplu*, eteri (*de exemplu*, -CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, etc.), tioeteri (*de exemplu*, -CH₂SCH₃, -CH(CH₃)SCH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂SCH₂CH₂SCH₃, etc.), sulfone (*de exemplu*, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂OCH₃, etc.) și amine (*de exemplu*, -CH₂NR^yCH₃, -CH(CH₃)NR^yCH₃, -CH₂CH₂NR^yCH₃, -CH₂CH₂NR^yCH₂CH₂NR^yCH₃, etc., unde R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterocicilil, aril, heteroalchil, sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici). Așa cum s-a utilizat în acest document, heteroalchil include 1 până la 10 atomi de carbon, 1 până la 8 atomi de carbon, sau 1 până la 4 atomi de carbon; și 1 până la 3 heteroatomi, 1 până la 2 heteroatomi, sau 1 heteroatom.

„Heteroaril“ se referă la o grupare aromatică având un singur inel, multiple inele sau multiple inele condensate, cu unul sau mai mulți heteroatomi din inel selectați în mod independent dintre azot, oxigen, și sulf. Așa cum s-a utilizat în acest document, heteroaril include 1 până la 20 atomi în inel de carbon (*adică*, heteroaril C₁₋₂₀), 3 până la 12 atomi în inel de carbon (*adică*, heteroaril C₃₋₁₂), sau 3 până la 8 atom de carboni în inel (*adică*, heteroaril C₃₋₈), și 1 până la 5 inel heteroatomi, 1 până la 4 inel heteroatomi, 1 până la 3 inel heteroatomi, 1 până la 2 inel heteroatomi, sau 1 inel heteroatom selectat în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. În anumite cazuri, heteroaril include cu sisteme inelare cu 5-10 membri, sisteme inelare cu 5-7 membri, sau sisteme inelare cu 5-6 membri, fiecare având în mod independent 1 până la 4 heteroatomi în inel, 1 până la 3 heteroatomi în inel, 1 până la 2 heteroatomi în inel, sau 1 heteroatom în inel selectat în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. Exemple de grupări heteroaril includ, *de exemplu*, acridinil, benzimidazolil, benzotiazolil, benzindolil, benzofuranil, benzotiazolil, benzotiadiazolil, benzonafthofuranil, benzoxazolil, benzotienil (benzotiofenil), benzotriazolil, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridil, carbazolil, cinnolinil, dibenzofuranil, dibenzotiofenil, furanil, izotiazolil, imidazolil, indazolil, indolil, indazolil, izoindolil, izochinolil, izoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, oxazolil, 1-oxidopiridinil, 1-oxidopirimidinil, 1-oxidopirazinil, 1-oxidopiridazinil, fenazinil, ftalazinil, pteridinil, purinil, pirolil, pirazolil, piridinil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, chinazolinil, chinoxalinil, chinolinil, chinuclidinil, izochinolinil, tiazolil, tiadiazolil, triazolil, tetrazolil și triazinil. Exemple de inele heteroaril fuzionate includ, dar nu sunt limitate la, benzo[d]tiazolil, chinolinil, izochinolinil, benzo[b]tiofenil, indazolil, benzo[d]imidazolil, pirazolo[1,5-a]piridinil și imidazo[1,5-a]piridinil, unde heteroarilul poate fi legat *prin* orice inel al sistemului fuzionat. Orice inel aromatic, având unu sau multiple inele condensate, conținând cel puțin un heteroatom, este considerat un heteroaril indiferent de atașarea la restul moleculei (*adică*, prin oricare dintre inele condensate). Heteroarilul nu cuprinde sau nu se suprapune cu arilul cum s-a definit mai sus.

„Heteroalilchil“ se referă la gruparea „heteroaril-alchil“.

„Heterocicilil“ se referă la o grupare alchil ciclică saturată sau parțial nesaturată, cu unul sau mai mulți heteroatomi în inel selectați în mod independent dintre azot, oxigen și sulf. Termenul „heterocicilil“ include grupări heterocicloalchenil (*adică*, grupări heterocicilil având cel puțin o legătură dublă), grupări heterocicilil în punte, grupări heterocicilil fuzionate și grupări spiroheterocicilil. Un heterocicilil poate fi un singur inel sau multiple inele în care inelele multiple pot fi fuzionate, în punte sau spiro, și poate cuprinde

unul sau mai mulți radicali (*de exemplu*, 1 până la 3) oxo (=O) sau N-oxid (-O[•]). Orice inel non-aromatic conținând cel puțin un heteroatom este considerat un heterociclic, indiferent de atașare (*adică*, poate fi legat printr-un atom de carbon sau un heteroatom). În plus, termenul heterociclic este intenționat să cuprindă orice inel non-aromatic conținând cel puțin un heteroatom, care inel poate fi fuzionat la un inel aril sau heteroaril, indiferent de atașarea la restul moleculei. Așa cum s-a utilizat în acest document, heterociclic are 2 până la 20 atomi în inel de carbon (*adică*, heterociclic C₂₋₂₀), 2 până la 12 atomi în inel de carbon (*adică*, heterociclic C₂₋₁₂), 2 până la 10 atomi în inel de carbon (*adică*, heterociclic C₂₋₁₀), 2 până la 8 atomi în inel de carbon (*adică*, heterociclic C₂₋₈), 3 până la 12 atomi în inel de carbon (*adică*, heterociclic C₃₋₁₂), 3 până la 8 atomi în inel de carbon (*adică*, heterociclic C₃₋₈), sau 3 până la 6 atomi în inel de carbon (*adică*, heterociclic C₃₋₆); având 1 până la 5 heteroatomi în inel, 1 până la 4 heteroatomi în inel, 1 până la 3 heteroatomi în inel, 1 până la 2 heteroatomi în inel, sau 1 heteroatom în inel selectat în mod independent dintre azot, sulf sau oxigen. Exemple de grupări heterociclic includ, de exemplu, azetidină, azepină, benzodioxolil, benzo[b][1,4]dioxepină, 1,4-benzodioxanil, benzopiranol, benzodioxinil, benzopiranolil, benzofuranonil, dioxolanil, dihidropiranol, hidropiranol, tienil[1,3]ditianil, decahidroizochinolinil, furanonil, imidazolinil, imidazolidinil, indolinil, indolizinil, izoindolinil, izotiazolidinil, izoxazolidinil, morfolinil, octahidroindolil, octahidroizoindolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperidinil, 2-oxopirolidinil, oxazolidinil, oxiranil, oxetanil, fenotiazinil, fenoxazinil, piperidinil, piperazinil, 4-piperidonil, pirolidinil, pirazolidinil, chinuclidinil, tiazolidinil, tetrahidrofuril, tetrahidropiranol, tritanil, tetrahidrochinolinil, tiofenil (*adică*, tienil), tetrahidropiranol, tiomorfolinil, tiamorfolinil, 1-oxo-tiomorfolinil și 1,1-dioxo-tiomorfolinil. Termenul „heterociclic” include de asemenea „spiroheterociclic” când există două poziții pentru substituție pe același atom de carbon. Exemple de inele spiroheterociclic includ, *de exemplu*, sistemele inelare biciclice și triciclice, cum ar fi 2-oxa-7-azaspiro[3,5]nonanil, 2-oxa-6-azaspiro[3,4]octanil și 6-oxa-1-azaspiro[3,3]heptanil. Exemple de inele heterociclic fuzionate includ, dar nu sunt limitate la, 1,2,3,4-tetrahidroizochinolinil, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinil, indolinil și izoindolinil, unde heterociclicul poate fi legat *prin* orice inel al sistemului fuzionat.

„Heterociclicilalchil” se referă la gruparea „heterociclicil-alchil”.

„Oxime” se referă la gruparea -CR^y(=NOH) în care R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

„Sulfonil” se referă la gruparea -S(O)₂R^y, unde R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici. Exemple de sulfonil sunt metilsulfonil, etilsulfonil, fenilsulfonil și toluensulfonil.

„Sulfil” se referă la gruparea -S(O)R^y, unde R^y este hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici. Exemple de sulfil sunt metilsulfil, etilsulfil, fenilsulfil și toluensulfil.

„Sulfonamido” se referă la grupările -SO₂NR^yR^z și -NR^ySO₂R^z, unde R^y și R^z sunt fiecare în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroalchil sau heteroaril; din care fiecare poate fi substituit opțional, cum s-a definit aici.

Termenii „opțional” sau „în mod opțional” înseamnă că evenimentul sau circumstanța descrise ulterior pot sau pot să nu aibă loc și că descrierea include cazuri în care respectivul eveniment sau circumstanță au loc și cazuri în care nu au loc. De asemenea, termenul „substituit opțional” se referă la oricare dintre unul sau mai mulți (*de exemplu*, 1 până la 5, sau 1 până la 3) atomi de hidrogen pe atomul sau gruparea desemnate care pot sau pot să nu fie înlocuiți cu un radical altul decât hidrogen.

Termenul „substituit” utilizat aici înseamnă oricare din grupările de mai sus (*adică*, alchil, alchenil, alchinil, alchilen, alcoxi, haloalchil, haloalcoxi, cicloalchil, aril, heterociclic, heteroaril, și/sau heteroalchil) în care cel puțin un (*de exemplu*, 1 până la 5, sau 1 până la 3) atom de hidrogen este înlocuit cu o legătură la un atom non-hidrogen cum ar fi, dar fără a se limita la alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, alchiltio, acil, amido, amino, amidino, aril, aralchil, azido, carbamoil, carboxil, carboxil ester, ciano, cicloalchil, cicloalchilalchil, guanidino, halo, haloalchil, haloalcoxi, hidroalchil, heteroalchil, heteroaril, heteroarilalchil, heterociclic, heterociclicilalchil, -NHNH₂, =NNH₂, imino, imido, hidroxi, oxo, oxime, nitro, sulfonil, sulfil, alchilsulfonil, alchilsulfil, tiocianat, -S(O)OH, -S(O)₂OH, sulfonamido, tiol, tioxi, N-oxid sau -Si(R^y)₃, în care fiecare R^y este în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, heteroalchil, cicloalchil, aril, heteroaril sau heterociclic.

În anumite realizări, „substituit” include oricare din grupările de mai sus alchil, alchenil, alchinil, cicloalchil, heterociclic, aril sau heteroaril în care unul sau mai mulți (*de exemplu*, 1 până la 5, sau 1 până la 3) atomi de hidrogen sunt înlocuiți în mod independent cu deuteriu, halo, ciano, nitro, azido, oxo, alchil, alchenil, alchinil, haloalchil, cicloalchil, heterociclic, aril, heteroaril, -NR^gR^h, -NR^gC(=O)R^h, -NR^gC(=O)NR^gR^h, -NR^gC(=O)OR^h, -NR^gS(=O)₁₋₂R^h, -C(=O)R^g, -C(=O)OR^g, -OC(=O)OR^g, -OC(=O)R^g, -C(=O)NR^gR^h, -OC(=O)NR^gR^h, -OR^g, -SR^g, -S(=O)R^g, -S(=O)₂R^g, -OS(=O)₁₋₂R^g, -S(=O)₁₋₂OR^g, -NR^gS(=O)₁₋₂NR^gR^h, =NSO₂R^g, =NOR^g, -S(=O)₁₋₂NR^gR^h, -SF₅, -SCF₃ sau -OCF₃. În anumite realizări,

„substituit“ înseamnă de asemenea oricare din grupările de mai sus în care unul sau mai mulți (*de exemplu*, 1 până la 5, sau 1 până la 3) atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu $-C(=O)R^g$, $-C(=O)OR^g$, $-C(=O)NR^gR^h$, $-CH_2SO_2R^g$, sau $-CH_2SO_2NR^gR^h$. În cele anterioare, R^g și R^h sunt aceiași sau diferiți și în mod independent hidrogen, alchil, alchenil, alchinil, alcoxi, tioalchil, aril, aralchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, haloalchil, heterocicilil, heterocicililalchil, heteroaril, și/sau heteroarilalchil. În anumite realizări, „substituit“ înseamnă de asemenea oricare din grupările de mai sus în care unul sau mai mulți (*de exemplu*, 1 până la 5, sau 1 până la 3) atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu o legătură la un amino, ciano, hidroxil, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alchil, alcoxi, alchilamino, tioalchil, aril, aralchil, cicloalchil, cicloalchilalchil, haloalchil, heterocicilil, N-heterocicilil, heterocicililalchil, heteroaril, și/sau heteroarilalchil, sau doi dintre R^g și R^h și R^i sunt luați împreună cu atomii la care ei sunt atașați pentru a forma un inel heterocicilil substituit opțional cu oxo, halo sau alchil substituit opțional cu oxo, halo, amino, hidroxil, sau alcoxi.

Polimerii sau structurile nedefinite similare obținute prin definirea substituenților cu substituenți suplimentari atașați la infinit (*de exemplu*, un aril substituit având un alchil substituit care este el însuși substituit cu o grupare aril substituită, care este mai departe substituită cu o grupare heteroalchil substituită, etc.) nu sunt intenționate să fie incluse aici. În afară de cazul când s-a notat altfel, numărul maxim de substituții seriale în compuși descriși aici este trei. De exemplu, substituțiile seriale ale grupării aril substituie cu două alte grupări aril substituie sunt limitate la aril substituit(aril substituit(aril substituit)). În mod similar, definițiile de mai sus nu sunt intenționate să includă modele de substituție nepermisibile (de exemplu, metil substituit cu 5 fluorine sau grupări heteroaril având doi atomi de oxigen adiacenți în inel). Astfel de modele de substituție nepermisibile sunt bine cunoscute specialistului calificat. Când s-a utilizat pentru a modifica o grupare chimică, termenul „substituit“ poate descrie alte grupări chimice definite aici.

În anumite realizări, așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „unul sau mai mulți“ se referă la unu până la cinci. În anumite realizări, așa cum s-a utilizat în acest document, exprimarea „unul sau mai mulți“ se referă la unu până la trei.

Orice compus sau structură dată aici, este intenționată să reprezintă forme nemarcate precum și forme marcate izotopic (izotopologi) ale compușilor. Aceste forme ale compușilor pot fi la cele la care se face referire de asemenea ca, și includ „analogi îmbogății izotopic“. Compușii marcați izotopic au structurile reprezentate aici, cu excepția faptului că unul sau mai mulți atomi sunt înlocuiți cu un atom având o masă atomică sau număr de masă selectate. Exemple de izotopi care pot fi încorporați în compușii divulgați includ izotopi de hidrogen, carbon, azot, oxigen, fosfor, fluor, clor și iod, cum ar fi 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , și ^{125}I , respectiv. Sunt încorporați diferiți compuși marcați izotopic din prezenta divulgare, de exemplu cei în care sunt încorporați izotopi radioactivi cum ar fi 3H , ^{13}C și ^{14}C . Astfel de compuși marcați izotopic pot fi utili în studiile metabolice, studiile de cinetici ale reacției, tehnici de detecție sau imagistice, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitron (PET) sau tomografia computerizată cu emisia unui singur foton (SPECT) incluzând teste de distribuție a medicamentului sau țesutului substratului sau în tratamentul radioactiv al pacienților.

Termenul „analogi îmbogății izotopic“ include „analogi deuterati“ ai compușilor descriși aici în care unul sau mai mulți hidrogeni este/sunt înlocuiți cu deuteriu, cum ar fi un hidrogen pe un atom de carbon. Astfel de compuși prezintă rezistență crescută la metabolism și sunt astfel utili pentru creșterea perioadei de înjumătățire a oricărui compus când se administrează la un mamifer, în special la un om. Vezi, de exemplu, Foster, „Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism“, Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Astfel de compuși sunt sintetizați prin mijloace bine cunoscute în domeniu, de exemplu prin utilizarea de materii prime în care unul sau mai mulți hidrogeni au fost înlocuiți cu deuteriu.

Compușii terapeutici marcați sau substituiți cu deuteriu din divulgare pot avea proprietăți DMPK (metabolismul medicamentului și farmacocinetici), în legătură cu distribuția, metabolismul și excreția (ADME). Substituția cu izotopi mai grei cum ar fi deuteriul poate acorda anumite avantaje terapeutice care rezultă din stabilitatea metabolică mai mare, de exemplu perioada de înjumătățire crescută *in vivo*, cerințe de dozaj reduse și/sau o îmbunătățire a indicelui terapeutic. Un compus marcat ^{18}F , 3H , ^{11}C poate fi util pentru PET sau SPECT sau alte studii de imagistică. Compușii marcați izotopic ai acestei divulgări pot fi preparați în general prin efectuarea procedurilor divulgate în scheme sau în exemplele și preparările descris mai jos substituind cu ușurință reactivul disponibil marcat izotopic cu un reactiv marcat non-izotopic. Se înțelege că deuteriul în acest context este privit ca substituent într-un compus descris aici.

Concentrația unui astfel de izotop mai greu, specific deuteriul, poate fi definită printr-un factor de îmbogățire izotopică. În compușii acestei divulgări orice atom desemnat nespecific ca izotop particular se înțelege că reprezintă orice izotop stabil al aceluși atom. Dacă nu se afirmă altfel, când o poziție este denumită specific ca „H“ sau „hidrogen“, poziția este înțeleasă ca având hidrogen la compoziția sa izotopică de abundență naturală. Corespunzător, în compușii acestei divulgări orice atom desemnat

specific ca deuteriu (D) se înțelege că reprezintă deuteriu. În plus, în unele realizări, este prevăzut analogul deuterat corespunzător.

În multe cazuri, compușii acestei divulgări sunt capabili să formeze săruri acide și/sau baze în virtutea prezenței grupărilor amino și/sau carboxil sau grupărilor similare acestora.

Sunt furnizate de asemenea o sare acceptabilă farmaceutic, un analog îmbunătățit izotopic, un analog deuterat, izomer (cum ar fi un stereoizomer), și un amestec de izomeri (cum ar fi un amestec de stereoizomeri) ai compușilor descriși aici.

„Acceptabil farmaceutic” sau „acceptabil fiziologic” se referă la compuși, săruri, compoziții, forme de dozare și alte materiale care sunt utile în prepararea unei compoziții farmaceutice care este adecvată pentru utilizare farmaceutică veterinară sau umană.

Termenul „sare acceptabilă farmaceutic” a unui compus dat se referă la săruri care rețin eficacitatea biologică și proprietățile compusului dat și care nu sunt indezirabile biologic sau în alt fel. „Sărurile acceptabile farmaceutic” sau „sărurile acceptabile fiziologic” includ, de exemplu, săruri cu acizi anorganici și săruri cu un acid organic. În plus, dacă compușii descriși aici sunt obținuți ca o sare de adiție a unui acid, baza liberă poate fi obținută prin alcalinizarea unei soluții de sare acidă. Invers, dacă produsul este o bază liberă, o sare de adiție, în special o sare de adiție acceptabilă farmaceutic, poate fi produsă prin dizolvarea bazei libere într-un solvent organic adecvat și tratarea soluției cu un acid, în conformitate cu procedurile convenționale pentru prepararea sărurilor de adiție cu acid din compuși bazici. Cei calificați în domeniu vor recunoaște diferite metodologii sintetice care pot fi utilizate pentru a prepara săruri de adiție nontoxice acceptabile farmaceutic. Sărurile de adiție cu acid acceptabile farmaceutic pot fi preparate din acizi anorganici și organici. Sărurile derivate din acizi anorganici includ, *de exemplu*, acid clorhidric, acid bromhidric, acid sulfuric, acid azotic, acid fosforic și altele asemenea. Sărurile derivate din acizi organici includ, de exemplu, acid acetic, acid propionic, acid gluconic, acid glicolic, acid piruvic, acid oxalic, acid malic, acid malonic, acid succinic, acid maleic, acid fumaric, acid tartric, acid citric, acid benzoic, acid cinamic, acid mandelic, acid metansulfonic, acid etansulfonic, acid p-toluen-sulfonic, acid salicilic și altele asemenea. În mod asemănător, sărurile de adiție ale unei baze acceptabile farmaceutic pot fi preparate din baze anorganice și organice. Sărurile derivate din bazele anorganice includ, numai cu titlu de exemplu, săruri de sodiu, potasiu, litiu, aluminiu, amoniu, calciu și magneziu. Sărurile derivate din bazele organice includ, dar nu sunt limitate la, săruri de amine primare, secundare și terțiare, cum ar fi alchil aminele (*adică*, $\text{NH}_2(\text{alchil})$), dialchil aminele (*adică*, $\text{HN}(\text{alchil})_2$), trialchil aminele (*adică*, $\text{N}(\text{alchil})_3$), aminele alchil substituie (*adică*, $\text{NH}_2(\text{alchil substituie})$), aminele di(alchil substituie) (*adică*, $\text{HN}(\text{alchil substituie})_2$), aminele tri(alchil substituie) (*adică*, $\text{N}(\text{alchil substituie})_3$), aminele alchenil (*adică*, $\text{NH}_2(\text{alchenil})$), aminele dialchenil (*adică*, $\text{HN}(\text{alchenil})_2$), aminele trialchenil (*adică*, $\text{N}(\text{alchenil})_3$), aminele alchenil substituie (*adică*, $\text{NH}_2(\text{alchenil substituie})$), aminele di(alchenil substituie) (*adică*, $\text{HN}(\text{alchenil substituie})_2$), aminele tri(alchenil substituie) (*adică*, $\text{N}(\text{alchenil substituie})_3$), aminele mono-, di- sau tri-cicloalchil (*adică*, $\text{NH}_2(\text{cicloalchil})$, $\text{HN}(\text{cicloalchil})_2$, $\text{N}(\text{cicloalchil})_3$), mono-, di- sau tri-arilamine (*adică*, $\text{NH}_2(\text{aril})$, $\text{HN}(\text{aril})_2$, $\text{N}(\text{aril})_3$) sau aminele amestecate, etc. Exemple specifice de amine adecvate includ, numai cu titlu de exemplu, izopropilamină, trimetil amină, dietil amină, tri(izo-propil) amină, tri(n-propil) amină, etanolamină, 2-dimetilaminoetanol, piperazină, piperidină, morfolină, N-etilpiperidină și altele asemenea. În unele realizări, o sare acceptabilă farmaceutic nu include o sare a unei amine primare.

Termenul „hidrat” se referă la complexul format prin combinarea unui compus descris aici și a apei.

Un „solvat” se referă la o asociere sau complex dintr-una sau mai multe molecule de solvent și un compus al divulgării. Exemple de solvenți care formează solvați includ, dar nu sunt limitate la, apă, izopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfoxid, etilacetat, acid acetic și etanolamină.

Unii compuși există ca tautomeri. Tautomerii sunt în echilibru unul cu celălalt. De exemplu, amida conținând compușii poate exista în echilibru cu tautomerii acidului imidic. Indiferent ce tautomer este prezentat și indiferent de natura echilibrului dintre tautomeri, compușii sunt înțeleși de cineva având calificare obișnuită în domeniu că cuprind atât amida cât și tautomerii acidului imidic. Astfel, amida conținând compușii este înțeleasă că include tautomerii acidului său imidic. În mod asemănător, compușii care conțin acidul imidic sunt înțeleși că includ tautomerii amidei lor.

Compușii invenției, sau sărurile lor acceptabile farmaceutic includ un centru asimetric și astfel pot da naștere la enantiomeri, diastereomeri, și la alte forme stereoizomerice care pot fi definite, în termeni de stereochimie absolută, ca (R)- sau (S)- sau, ca (D)- sau (L)- pentru aminoacizi. Prezența invenției se înțelege că include toți astfel de izomeri posibili, precum și formele lor racemic și optic pure. Izomerii activi optic (+) și (-), (R)- și (S)-, sau (D)- și (L)- pot fi preparați utilizând sintoni chirali sau reactivi chirali, sau rezolvați utilizând tehnicile convenționale, de exemplu, cromatografie și cristalizare fracțională. Tehnicile convenționale pentru prepararea/izolarea enantiomerilor individuali includ sinteza chirală dintr-un precursor optic pur adecvat sau rezoluția racematului (sau racematul unei săruri sau derivat) utilizând, de exemplu, cromatografia chirală de lichide de înaltă performanță (HPLC). Când

compușii descriși aici conțin legături duble olefinice sau alți centri de asimetrie geometrică, și în afară de cazul când este specificat altfel, se intenționează ca compușii să includă ambii izomeri geometrici E și Z.

Un „stereoizomer” se referă la un compus făcut din aceiași atomi legați prin aceleași legături dar având diferite structuri tridimensionale, care nu sunt interschimbabile. Prezentă invenție are în vedere diferiți stereoizomeri și amestecuri ale acestora și include „enantiomeri”, care se referă la doi stereoizomeri ale căror molecule sunt imagini în oglindă nesuprapuse una cu cealaltă.

„Diastereomerii” sunt stereoizomeri care au cel puțin doi atomi asimetrici, dar care nu sunt imaginea în oglindă a unuia cu celălalt.

Centrele relative ale compușilor cum s-au reprezentat aici sunt indicate grafic utilizând stilul de „legătură groasă” (linii bolduite sau paralele) și stereochimia absolută este reprezentată utilizând legături până (linii bolduite sau paralele).

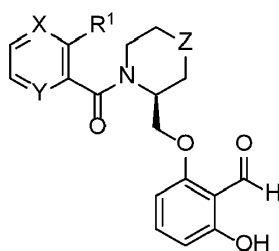
Termenul, „metabolit”, așa cum s-a utilizat în acest document se referă la un produs rezultat format când un compus divulgat aici este metabolizat. Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „metabolizat” se referă la suma proceselor (incluzând dar fără a se limita la, reacții de hidroliză și reacții catalizate de enzime) prin care o substanță particulară, cum ar fi un compus divulgat aici, este modificată de un organism. De exemplu, un radical aldehydă ($-C(O)H$) al compușilor invenției poate fi redus in vivo la un radical $-CH_2OH$.

Termenul „grupare de protecție hidroxi” se referă la un radical chimic care se adaugă la, și mai târziu este îndepărtat de, o funcționalitate hidroxi pentru a obține chimioselectivitate într-o reacție chimică ulterioară. Exemple de grupări de protecție, precum și metodele pentru deprotejare, includ, dar nu sunt limitate la, acetil (Ac) (îndepărtat cu acid sau bază), benzoil (Bz) (îndepărtat cu acid sau bază), benzil (Bn) (îndepărtat prin hidrogenoliză), β -metoxietoximetil eter (MEM) (îndepărtat cu acid), dimetoxitritil sau [bis-(4-metoxifenil)fenilmetil] (DMT) (îndepărtat cu acid slab), eter metoximetil (MOM) (îndepărtat cu acid), metoxitritil sau [(4-metoxifenil)difenilmetil] (MMT) (îndepărtat cu acid și hidrogenoliză), eter p-metoxibenzil (PMB) (îndepărtat cu acid, hidrogenoliză, sau oxidare), eter metiltiometil (îndepărtat cu acid), pivaloil (Piv) (îndepărtat cu acid, bază sau agenți reductanți), tetrahidropirani (THP) (îndepărtat cu acid), tetrahidrofuran (THF) (îndepărtat cu acid), tritil (trifenilmetil, Tr) (îndepărtat cu acid și hidrogenoliză), eter silil (de exemplu, eteri trimetilsilil (TMS), terț-butildimetilsilil (TBDMS), tri-izopropilsililoximetil (TOM), și triizopropilsilil (TIPS)) (îndepărtat cu acid sau ion fluorurat, cum ar fi NaF, TBAF (fluorură de tetra-n-butilamoniu, HF-Py, sau $HF-N(Et)_3$)), eteri metil (îndepărtat prin clivare este cu TMSI în diclorometan sau acetonitril sau cloroform, sau BBr_3 în DCM), eteri etoxietil (EE) (îndepărtat cu acid clorhidric 1N).

Compuși

Sunt furnizați aici compuși care sunt utili ca modulatori de hemoglobină. Este avut în vedere că compușii divulgați aici au un profil farmacocinetic îmbunătățit față de modulatorii cunoscuți de hemoglobină în timp ce mențin sau îmbunătățesc eficacitatea. Este în plus avut în vedere că compușii divulgați aici au un profil farmacologic de siguranță îmbunătățit față de modulatorii cunoscuți de hemoglobină.

Este furnizat aici este un compus cu formula I:



I,

sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia din aceștia, în care X, Y, Z, și R^1 sunt cum s-au definit aici.

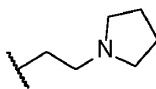
În unele realizări, X este CH sau N. În unele realizări, X este CH. În unele realizări, X este N.

În unele realizări, Y este CH sau N. În unele realizări, Y este CH. În unele realizări, Y este N.

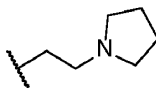
În unele realizări, X este CH sau N; și Y este CH. În unele realizări, X este CH; și Y este CH. În unele realizări, X este N; și Y este CH. În unele realizări, X este CH; și Y este N. În unele realizări, X este N; și Y este N.

În unele realizări, Z este absent, CH_2 , O, sau S. În unele realizări, Z este CH_2 , O, sau S. În unele realizări, Z este O sau S. În unele realizări, Z este absent, CH_2 , sau O. În unele realizări, Z este absent. În unele realizări, Z este CH_2 . În unele realizări, Z este O. În unele realizări, Z este S.

În unele realizări, R^1 este mono-hidroxi-(alchil C_{1-4}), di-hidroxi-(alchil C_{1-4}), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, sau

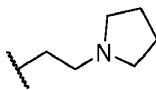


5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, sau

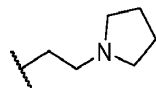


10 În unele realizări, R^1 este mono-hidroxi-(alchil C_{1-4}), di-hidroxi-(alchil C_{1-4}), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. În unele realizări, R^1 este mono-hidroxi-(alchil C_{1-4}), di-hidroxi-(alchil C_{1-4}), sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$.

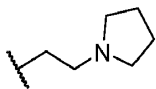
În unele realizări, R^1 este $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, sau



15 În unele realizări, R^1 este $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, sau



20 În unele realizări, R^1 este $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. În unele realizări, R^1 este $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. În unele realizări, R^1 este $-\text{CH}_2\text{OH}$ sau $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. În unele realizări, R^1 este $-\text{CH}_2\text{OH}$. În unele realizări, R^1 este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$. În unele realizări, R^1 este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$. În unele realizări, R^1 este $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$. În unele realizări, R^1 este



25 În unele realizări, R^1 este mono-hidroxi-(alchil C_{1-4}) sau di-hidroxi-(alchil C_{1-4}). În unele realizări, R^1 este mono-hidroxi-(alchil C_{1-4}). În unele realizări, R^1 este di-hidroxi-(alchil C_{2-4}). În unele realizări, R^1 este mono-hidroxi-(alchil C_{1-3}) sau di-hidroxi-(alchil C_{1-3}). În unele realizări, R^1 este mono-hidroxi-(alchil C_{1-3}). În unele realizări, R^1 este di-hidroxi-(alchil C_{2-3}). În unele realizări, R^1 este mono-hidroxi-(alchil C_{1-3}) sau di-hidroxi-(alchil C_{1-2}).

30 În unele realizări, R^1 este hidroximetil, 1-hidroxietyl, 2-hidroxietyl, 1,2-dihidroxietyl, 2-hidroxietyl, 3-hidroxietyl, sau 2-hidroxi-2-metylpropil. În unele realizări, R^1 este hidroximetil, 1-hidroxietyl, 2-hidroxietyl, 1,2-dihidroxietyl, sau 2-hidroxietyl. În unele realizări, R^1 este hidroximetil, 1-hidroxietyl, 2-hidroxietyl, sau 2-hidroxietyl.

În unele realizări, R^1 este hidroximetil (*adică*, $-\text{CH}_2\text{OH}$) sau 2-hidroxietyl (*adică*, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). În unele realizări, R^1 este hidroximetil.

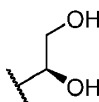
35 În unele realizări, R^1 este 1-hidroxietyl sau 2-hidroxietyl. În unele realizări, R^1 este 1-hidroxietyl. În unele realizări, R^1 este



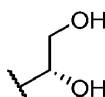
În unele realizări, R^1 este



40 În unele realizări, R^1 este 2-hidroxietyl. În unele realizări, R^1 este 1,2-dihidroxietyl. În unele realizări, R^1 este

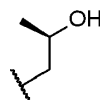


În unele realizări, R^1 este

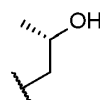


În unele realizări, R^1 este 2-hidroxiopropil. În unele realizări, R^1 este

5



În unele realizări, R^1 este

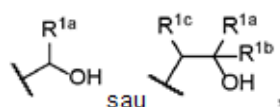


10

În unele realizări, R^1 este 3-hidroxiopropil.

În unele realizări, R^1 este 2-hidroxi-2-metilpropil.

În unele realizări, R^1 este

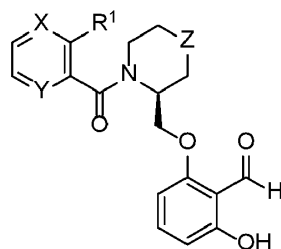


15

în care R^{1a} este hidrogen sau metil; R^{1b} este hidrogen sau metil; și R^{1c} este hidrogen sau hidroxi.

Orice combinații de X, Y, Z, și R^1 sunt cuprinse și furnizate de această divulgare.

Unele realizări asigură un compus cu formula I:



I,

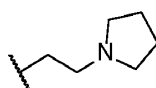
20 sau un analog îmbogățit izotopic, stereoisomer, amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic fiecăruia dintre aceștia, în care:

X este CH sau N;

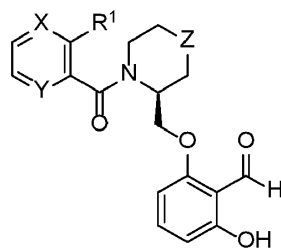
Y este CH sau N;

Z este absent, CH_2 , O, sau S; și

25 R^1 este $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, sau



Unele realizări asigură un compus cu formula I:



I,

30

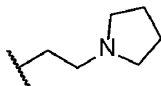
sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia din aceștia, în care:

X este CH sau N;

Y este CH sau N;

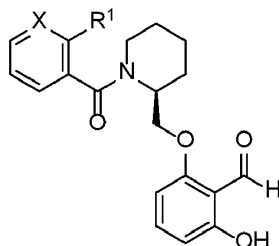
5 Z este absent, CH₂, sau O; și

R¹ este -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, sau



În unele realizări, Y este CH; și Z este CH₂.

10 Unele realizări asigură un compus cu formula Ia:

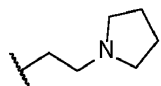


Ia,

sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia din aceștia, în care:

15 X este CH sau N; și

R¹ este -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, sau



În unele realizări, X este CH sau N; Y este CH; Z este CH₂, O, sau S; și R¹ este un radical mono-hidroxi-(alchil C₁₋₄) sau di-hidroxi-alchil C₁₋₄) cum s-a descris aici.

20 În unele realizări, X este CH sau N; Y este CH; Z este CH₂, O, sau S; și R¹ este un radical mono-

hidroxi-(alchil C₁₋₄) cum s-a descris aici.

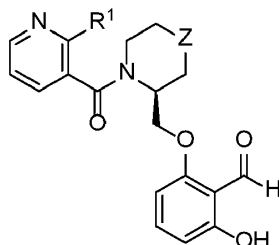
În unele realizări, X este N; Y este CH; Z este CH₂, O, sau S; și R¹ este un radical mono-hidroxi-(alchil C₁₋₄) cum s-a descris aici.

25 În unele realizări, X este N; Y este CH; Z este O sau S; și R¹ este un radical mono-hidroxi-(alchil C₁₋₄) cum s-a descris aici.

În unele realizări, X este N; Y este CH; Z este CH₂, O, sau S; și R¹ este -CH₂OH sau -CH₂CH₂OH. În unele realizări, X este N; Y este CH; Z este O sau S; și R¹ este -CH₂OH sau -CH₂CH₂OH.

30 În unele realizări, X este N; Y este CH; Z este CH₂; și R¹ este -CH₂OH sau -CH₂CH₂OH. În unele realizări, X este N; Y este CH; Z este O; și R¹ este -CH₂OH sau -CH₂CH₂OH. În unele realizări, X este N; Y este CH; Z este S; și R¹ este -CH₂OH sau -CH₂CH₂OH.

Unele realizări asigură un compus cu formula Ib:



Ib,

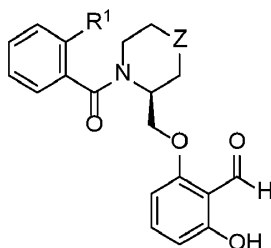
35 sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia din aceștia, în care:

Z este CH₂, O, sau S; și

R¹ este un radical mono-hidroxi-(alchil C₁₋₄) cum s-a descris aici.

În unele realizări, X este CH sau N; Y este CH; Z este CH₂, O, sau S; și R¹ este un radical dihidroxi-(alchil C₂₋₄) cum s-a descris aici. În unele realizări, X este CH; Y este CH; Z este CH₂, O, sau S; și R¹ este un radical dihidroxi-(alchil C₂₋₄) cum s-a descris aici. În unele realizări, X este CH; Y este CH; Z este CH₂; și R¹ este un radical dihidroxi-(alchil C₂₋₄) cum s-a descris aici. În unele realizări, X este CH; Y este CH; Z este O; și R¹ este un radical dihidroxi-(alchil C₂₋₄) cum s-a descris aici. În unele realizări, X este CH; Y este CH; Z este S; și R¹ este un radical dihidroxi-(alchil C₂₋₄) cum s-a descris aici.

Unele realizări asigură un compus cu formula Ic:



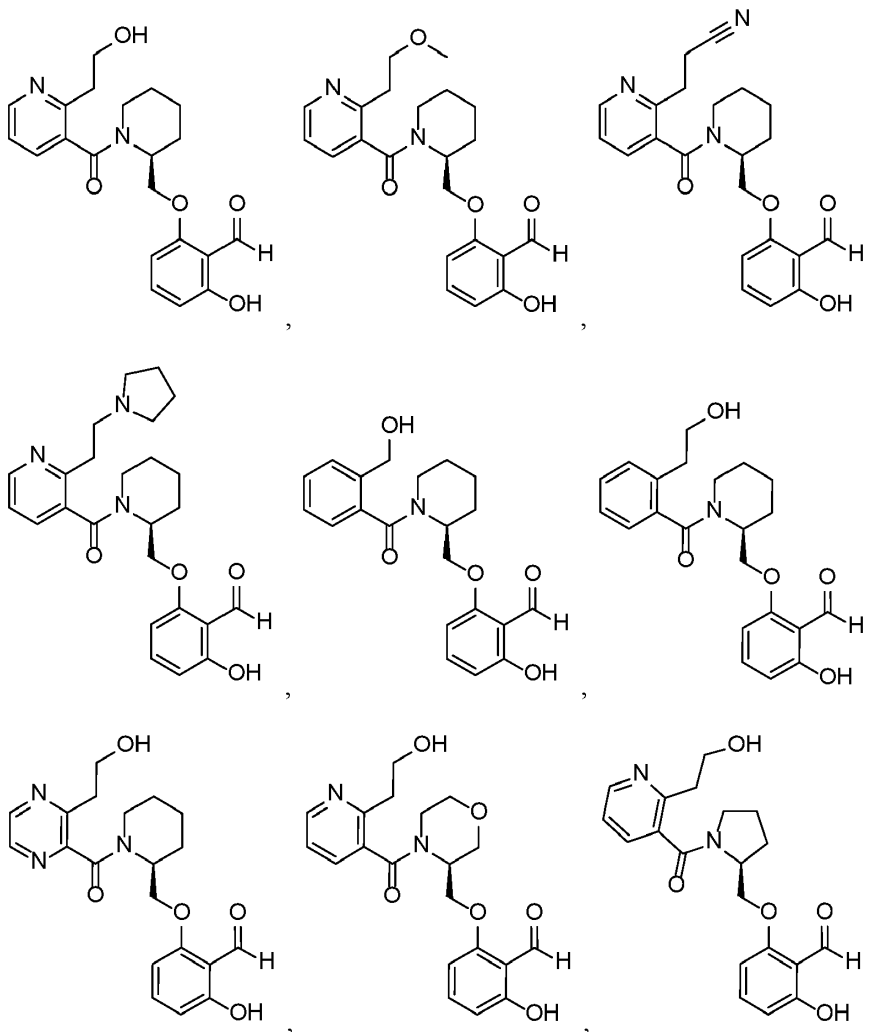
Ic,

sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia din aceștia, în care:

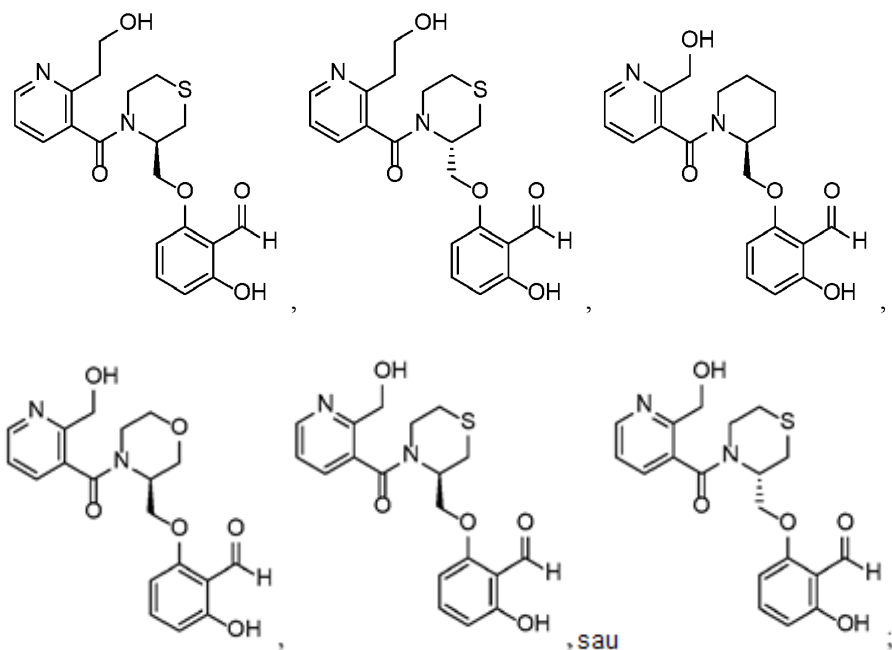
Z este CH₂, O, sau S; și

R¹ este un radical dihidroxi-(alchil C₁₋₄) cum s-a descris aici.

Este furnizat aici este un compus cu formula:



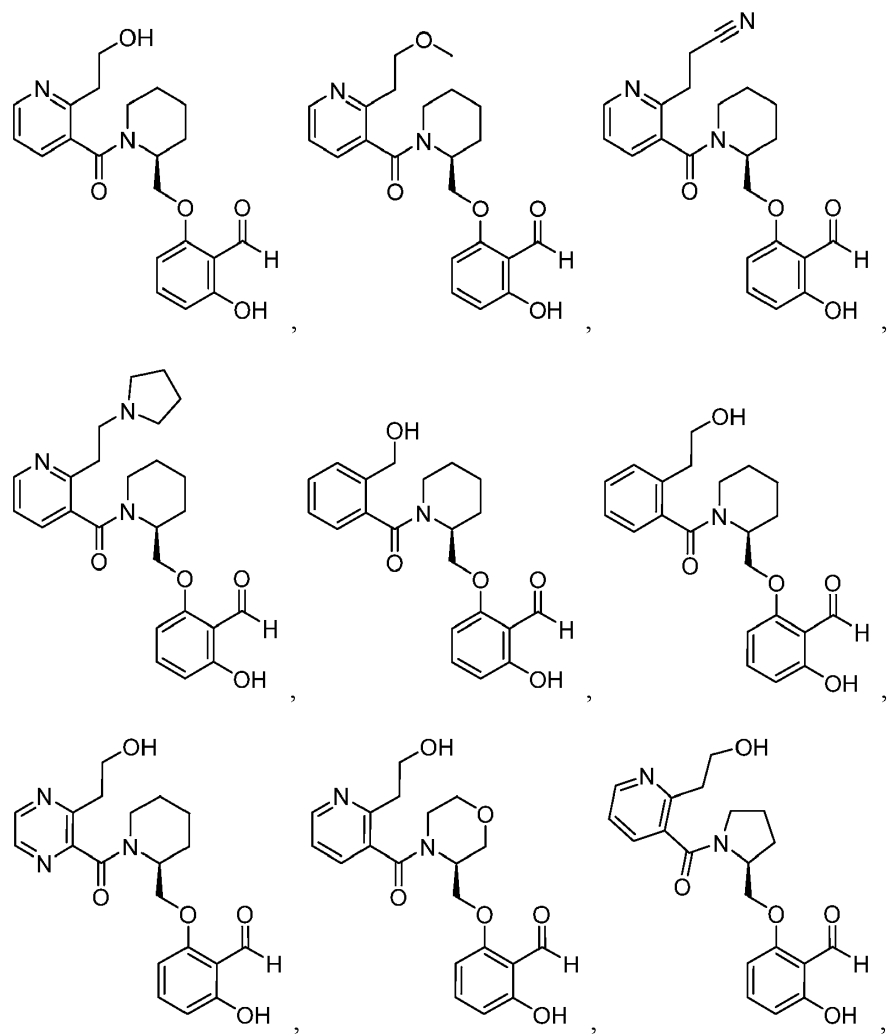
15



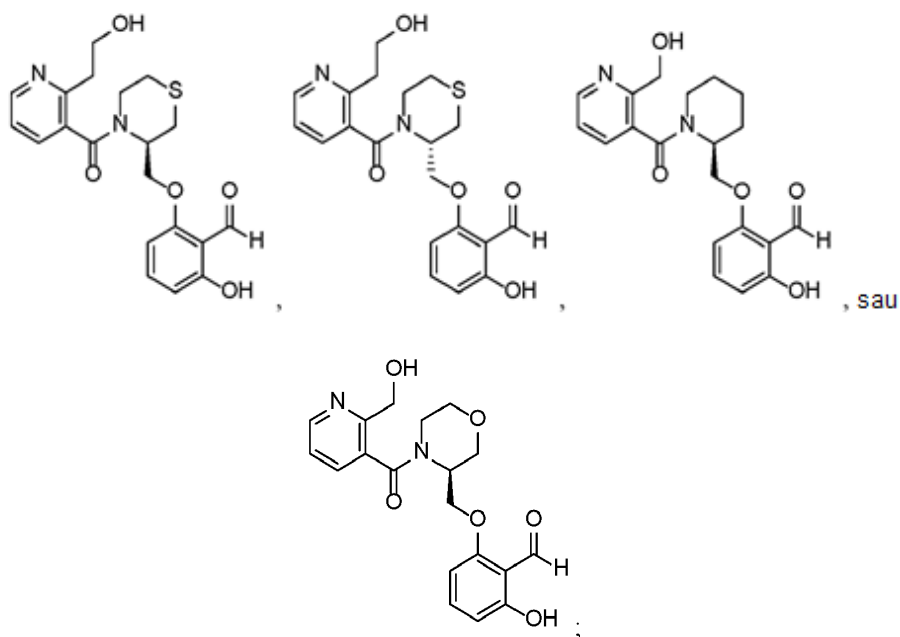
sau un analog îmbunătățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutică a fiecăruia din aceștia.

5

Este furnizat aici este un compus cu formula:



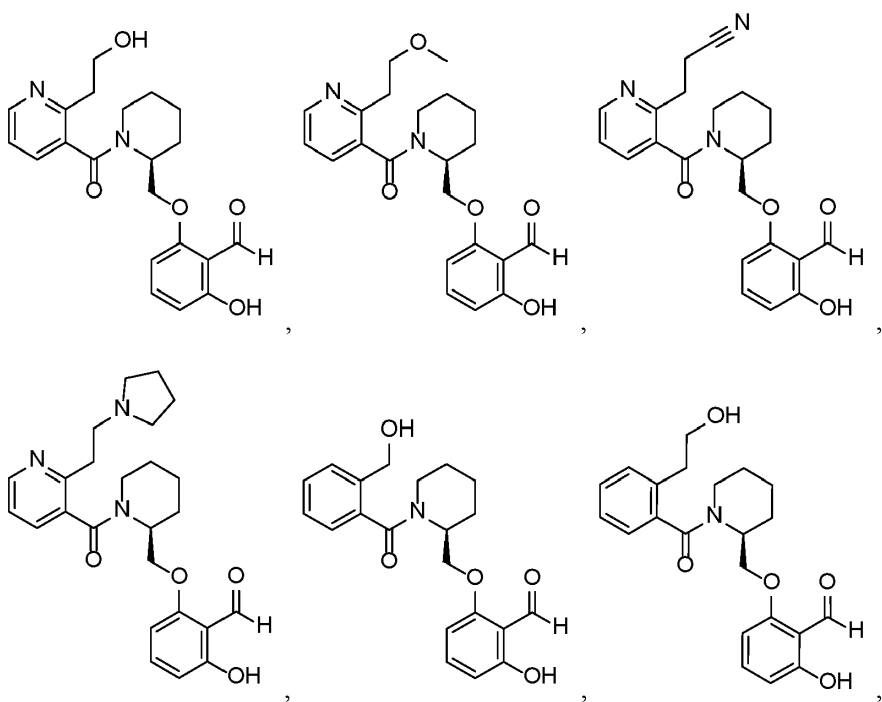
10



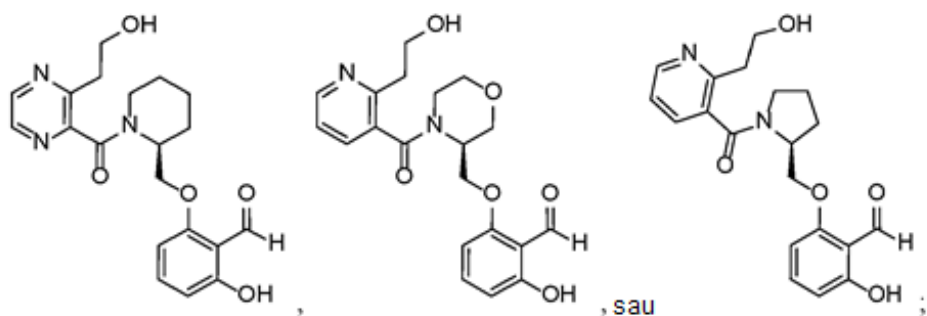
sau un analog îmbogățit izotopic, stereoisomer, amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutică a fiecăruia dintre aceștia.

5

Este furnizat aici este un compus cu formula:

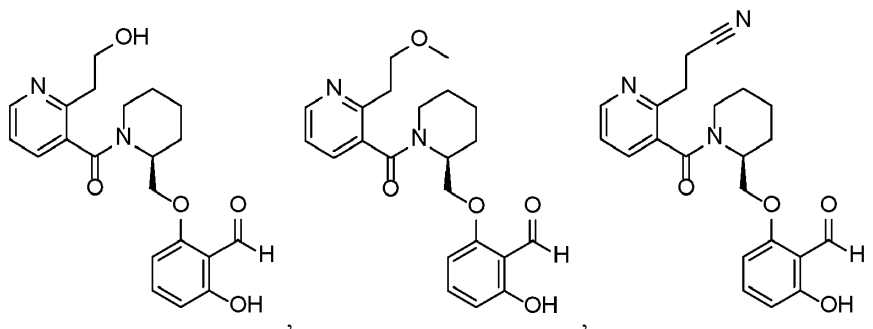


10

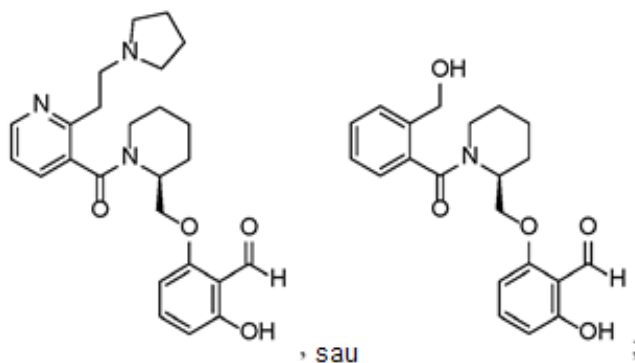


sau un analog îmbogățit izotopic, stereoisomer, amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia.

Este furnizat aici este un compus cu formula:



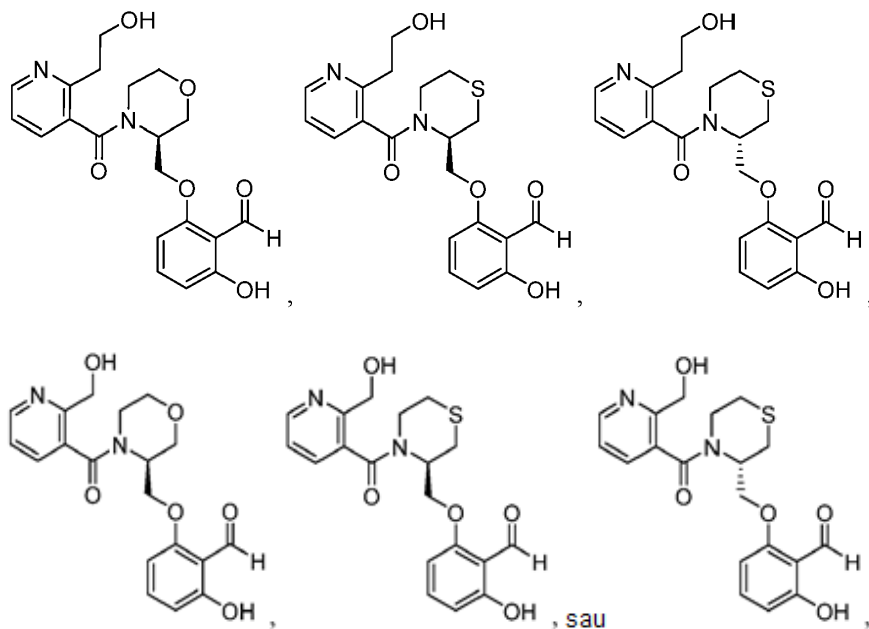
5



sau un analog îmbogățit izotopic, stereoisomer, amestec de stereoisomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia.

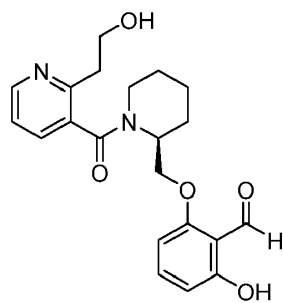
Este furnizat aici un compus cu formula:

10



15 sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia.

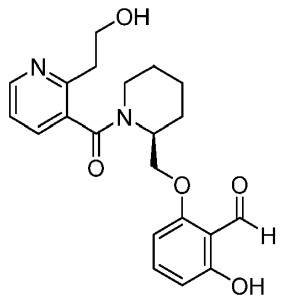
În unele realizări, compusul este:



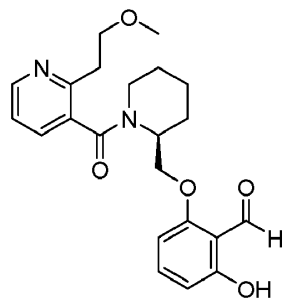
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:

5

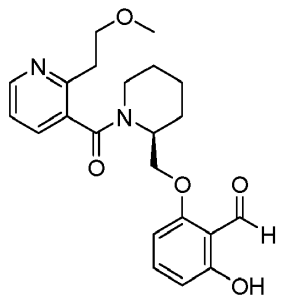


În unele realizări, compusul este:



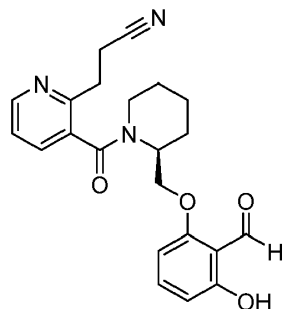
10 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:



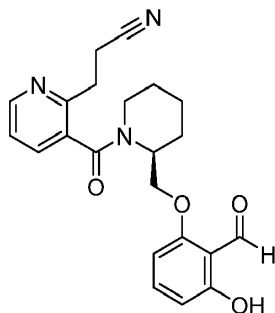
În unele realizări, compusul este:

15



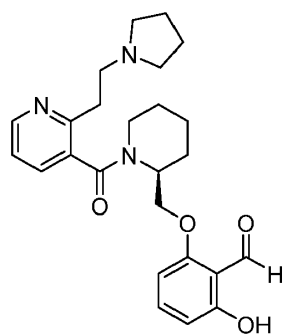
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:



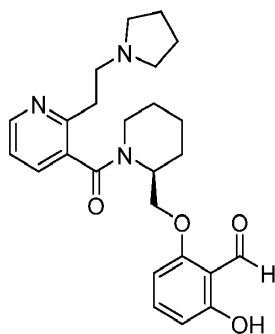
În unele realizări, compusul este:

5



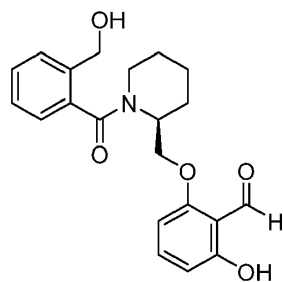
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:



10

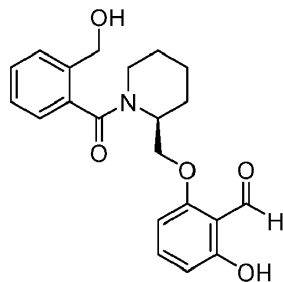
În unele realizări, compusul este:



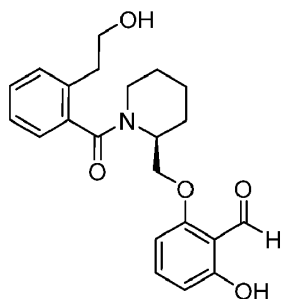
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15

În unele realizări, compusul este:



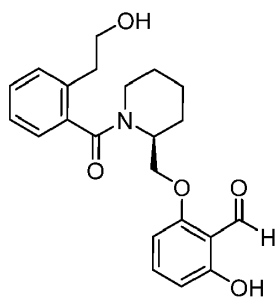
În unele realizări, compusul este:



5

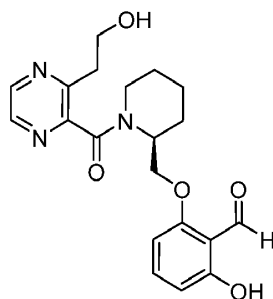
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:



10

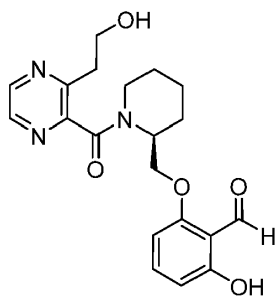
În unele realizări, compusul este:



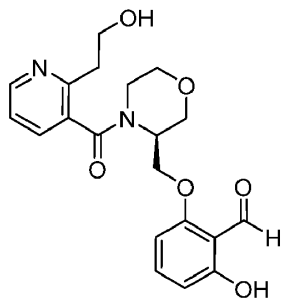
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:

15



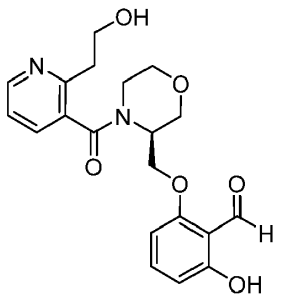
În unele realizări, compusul este:



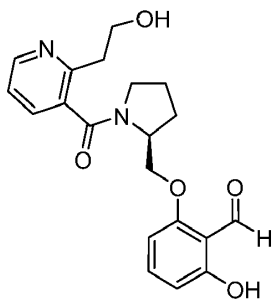
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:

5

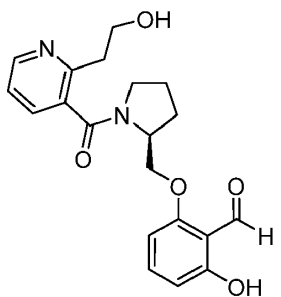


În unele realizări, compusul este:



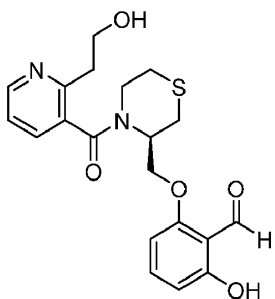
10 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:



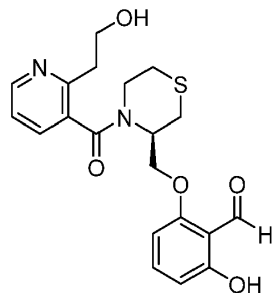
În unele realizări, compusul este:

15

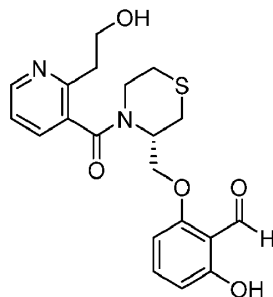


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:



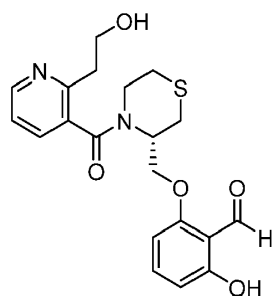
În unele realizări, compusul este:



5

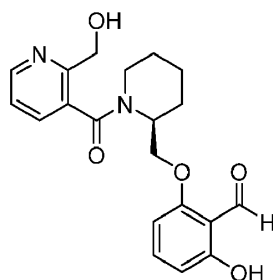
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:



10

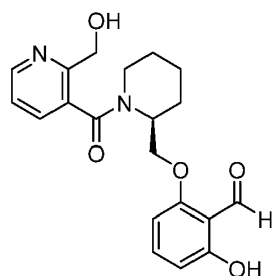
În unele realizări, compusul este:



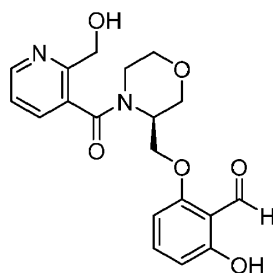
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:

15



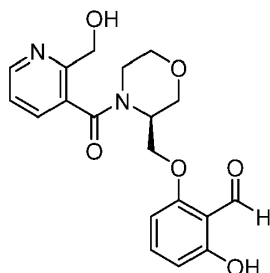
În unele realizări, compusul este:



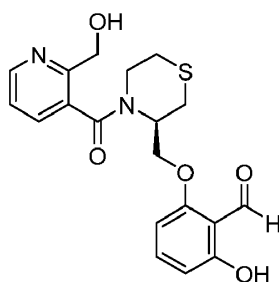
sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:

5

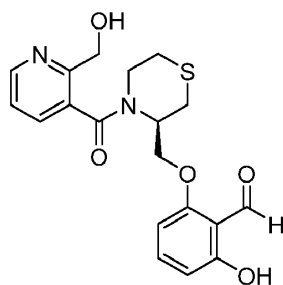


În unele realizări, compusul este:



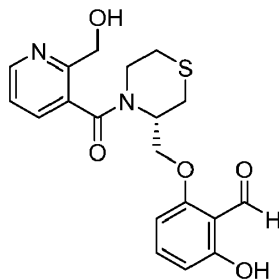
10 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:



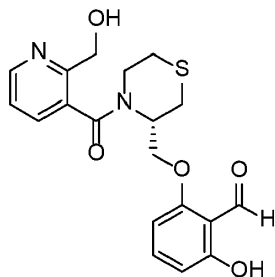
În unele realizări, compusul este:

15



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele realizări, compusul este:



Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 1, sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia. Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 1.

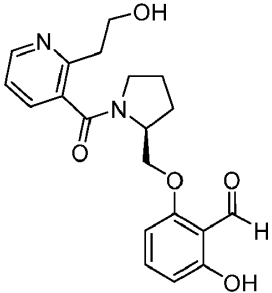
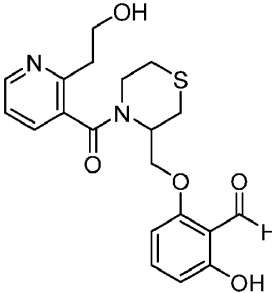
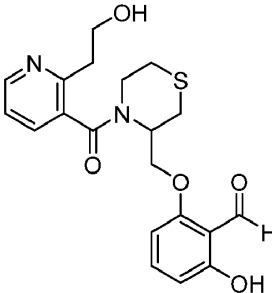
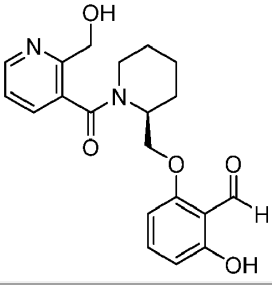
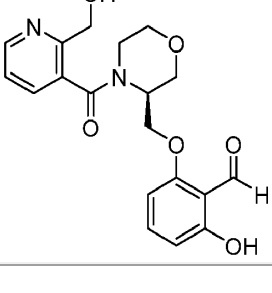
Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 2, sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia din aceștia. Este furnizat aici este un compus selectat din Tabelul 2, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia. Este furnizat aici este un compus selectat din Tabelul 2.

Numerele compușilor și numele IUPAC ale compușilor descriși aici sunt rezumate în **Tabelul 1** și **Tabelul 2**.

Tabelul 1

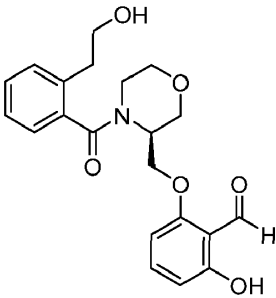
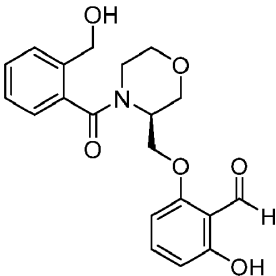
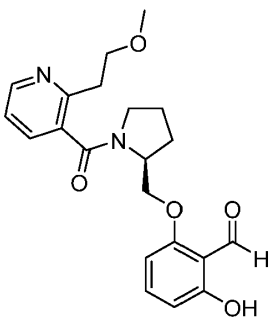
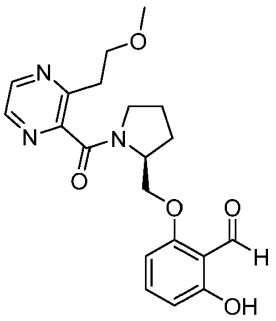
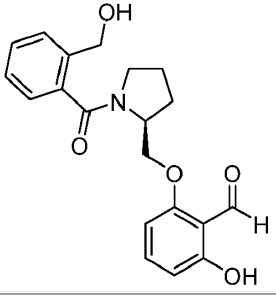
Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
1		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxietil) nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
2		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil) nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
3		(S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxiifenoxi) metil)piperidin-1-carbonil)piridin-2-il) propannitril
4		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il)etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă

Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
5		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxi-1-(2-hidroxi-3-formil-4-hidroxi-fenil)etil)etil)piridin-2-il)metoxi) benzaldehidă
6		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxi-1-(2-hidroxi-3-formil-4-hidroxi-fenil)etil)etil)piridin-2-il)metoxi) benzaldehidă
7		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxi-1-(2-hidroxi-3-formil-4-hidroxi-fenil)etil)etil)piridin-2-il)metoxi) benzaldehidă
8		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-1-(2-hidroxi-3-formil-4-hidroxi-fenil)etil)etil)piridin-2-il)metoxi) benzaldehidă
9		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxi-1-(2-hidroxi-3-formil-4-hidroxi-fenil)etil)etil)piridin-2-il)metoxi) benzaldehidă

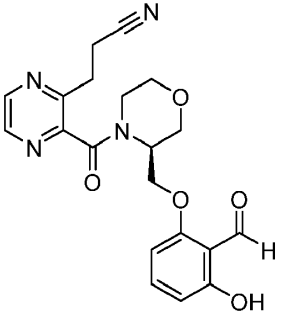
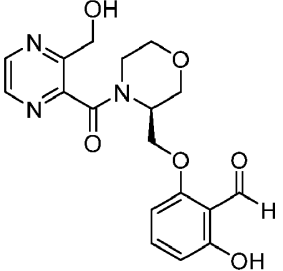
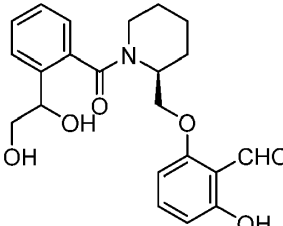
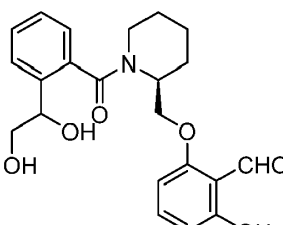
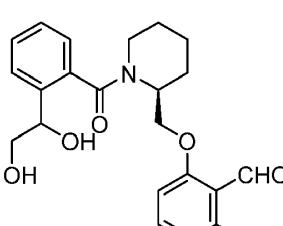
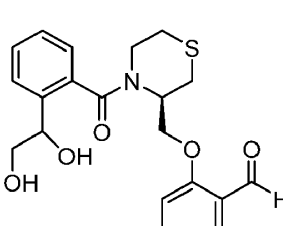
Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
		
10 (Enantiomer 2)		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
10 (Enantiomer 1)		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
11		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă
12		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
13 (Enantiomer 1)		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă

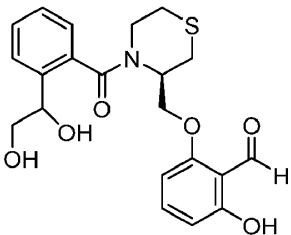
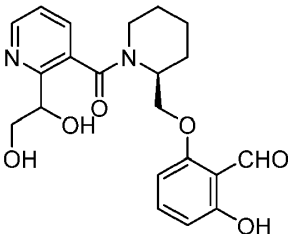
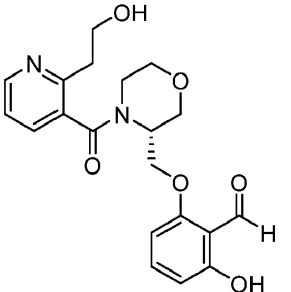
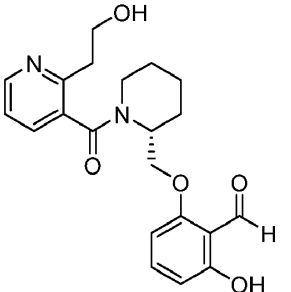
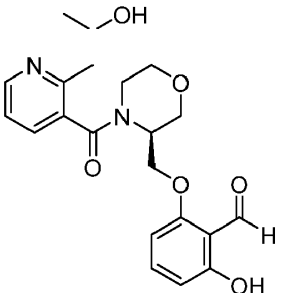
Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
13 (Enantiomer 2)		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
14		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
15		(S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroxiifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)fenil) propannitril
16		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietil)picolinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
17		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il)etil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă

Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
18		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(3-hidroxiampil) nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
19		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietyl) pirazin-2-carbonil)pirolidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
20		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-metoxietil) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
21		(S)-2-hidroxi-6-((4-(3-(2-hidroxietyl) pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
22		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl)

Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
		benzoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
23		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)benzoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
24		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)nicotinoil)pirolidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
25		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil)pirolidin-2-il) metoxi)benzaldehydă
26		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)benzoil)pirolidin-2-il)metoxi)benzaldehydă
27		(S)-2-hidroxi-6-((4-(3-(2-etoxietil)pirazin-carbonil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă

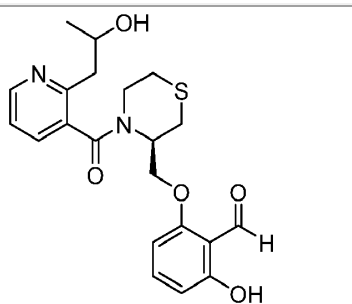
Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
28		(S)-3-(3-(3-((2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)piridin-2-il) propannitril
29		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-metoxietil)benzoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
30		(S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil)pirolidin-1-carbonil)piridin-2-il) propannitril
31		(S)-3-(2-(3-((2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)fenil)propannitril
32		(S)-3-(3-(3-((2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)pirazin-2-il) propannitril

Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
		
33		(S)-2-hidroxi-6-((4-(3-(hidroximetil)pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
34		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehidă
34 (Diastereomer 1)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehidă
34 (Diastereomer 2)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehidă
35 (Diastereomer 1)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehidă
35		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)tiomorfolin-

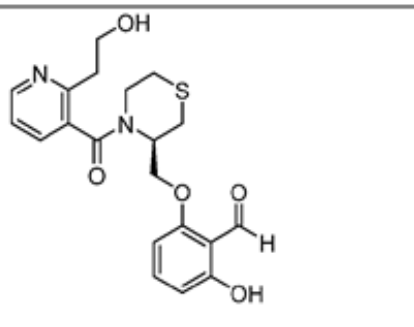
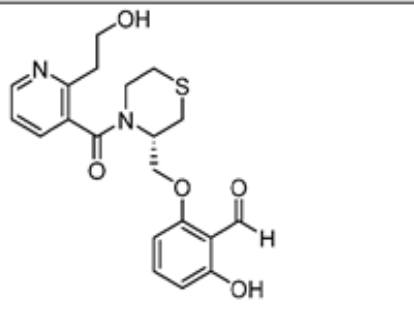
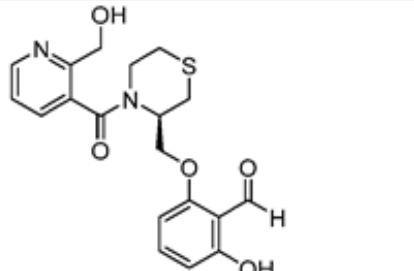
Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
(Diastereomer 2)		3-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehidă
36		2-{{[(2S)-1-[2-(1,2-dihidroxi-etil)]piridin-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi}-6-hidroxi-benzaldehidă
37		(R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-etil) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
38		(R)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxi-etil) nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
39		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
40		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)benzoil) tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă

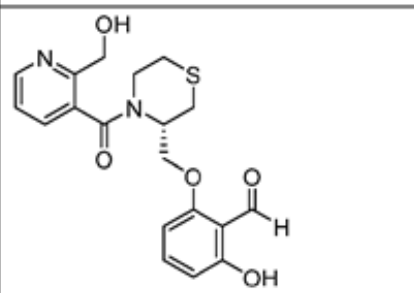
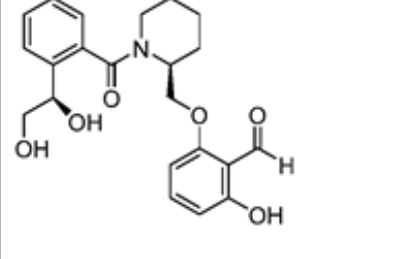
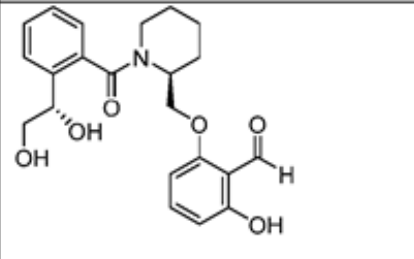
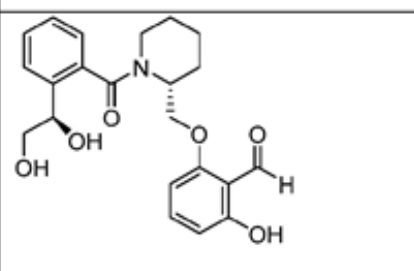
Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
40 (Enantiomer 1)		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)benzoil) tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
40 (Enantiomer 2)		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)benzoil) tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
41 (Diastereomer 1)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(1-hidroxietil) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehydă
41 (Diastereomer 2)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(1-hidroxietil) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehydă
42 (Diastereomer 1)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(2-hidroxiopropil) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehydă

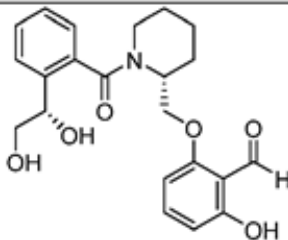
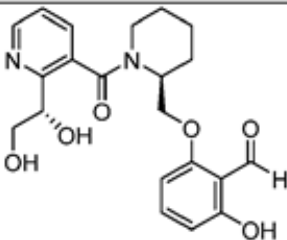
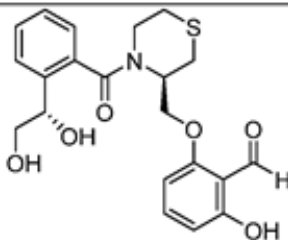
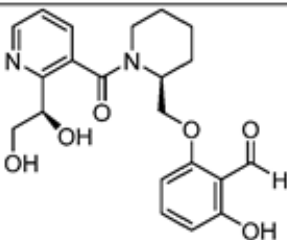
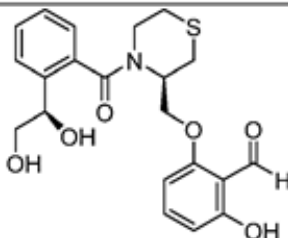
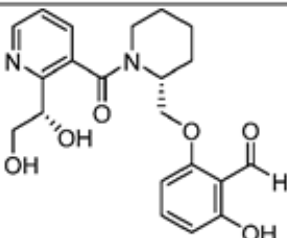
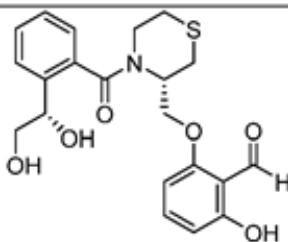
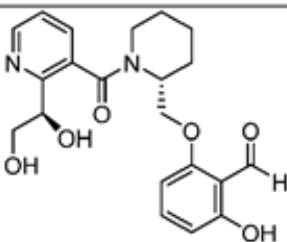
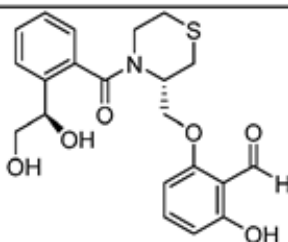
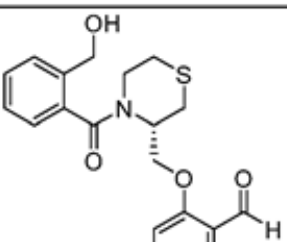
Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
42 (Diastereomer 2)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(2-hidroxiopropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
43 (Diastereomer 1)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(1-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
43 (Diastereomer 2)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(1-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
44 (Diastereomer 1)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(2-hidroxiopropil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
44 (Diastereomer 2)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(2-hidroxiopropil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă

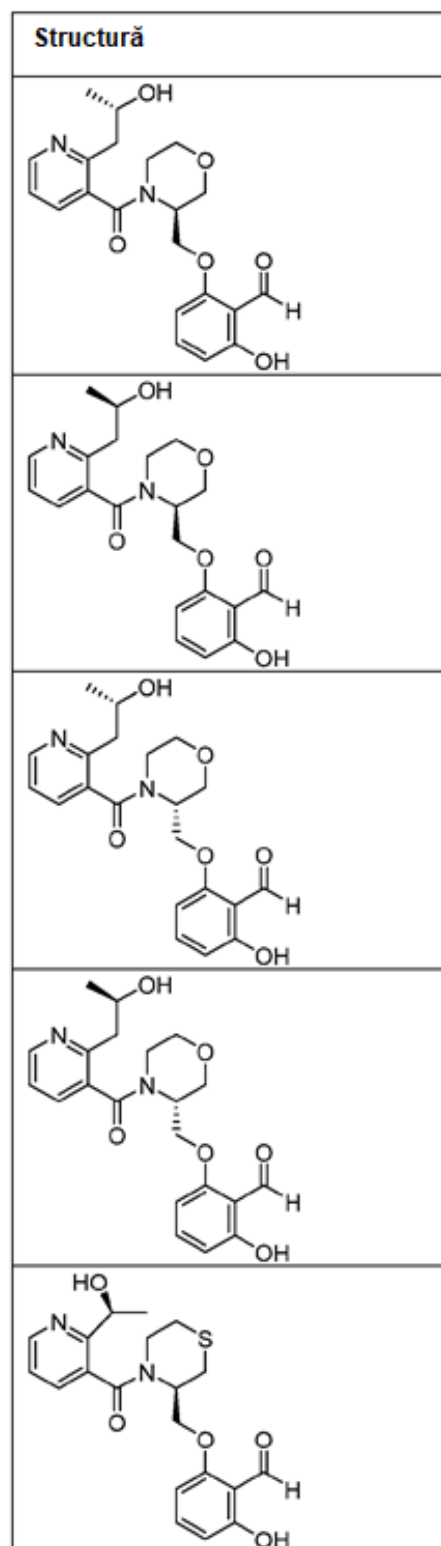
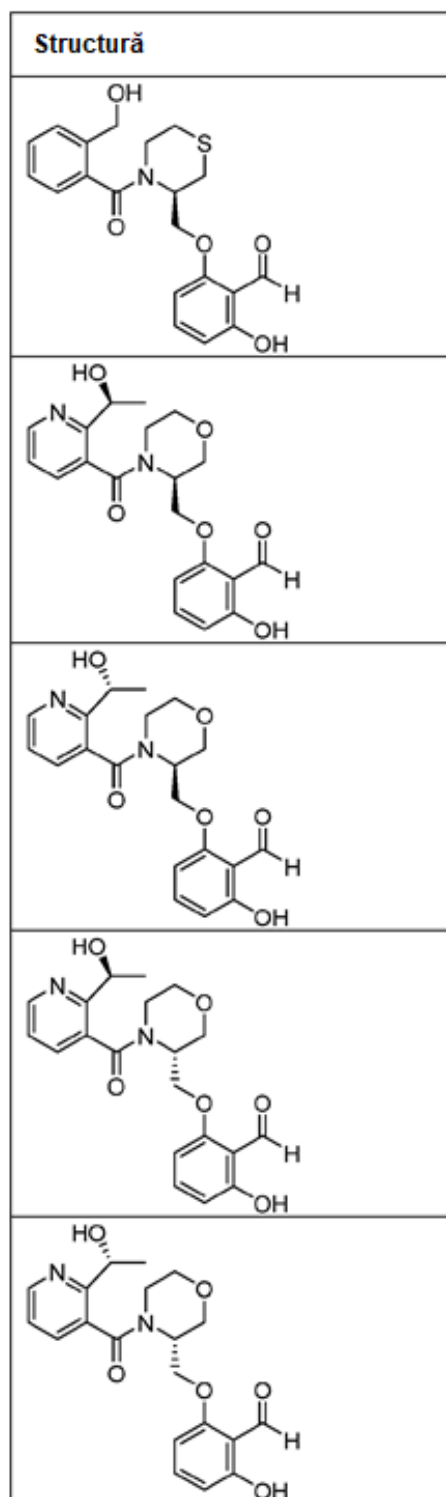
Nr. compus	Structură	Nume IUPAC
		

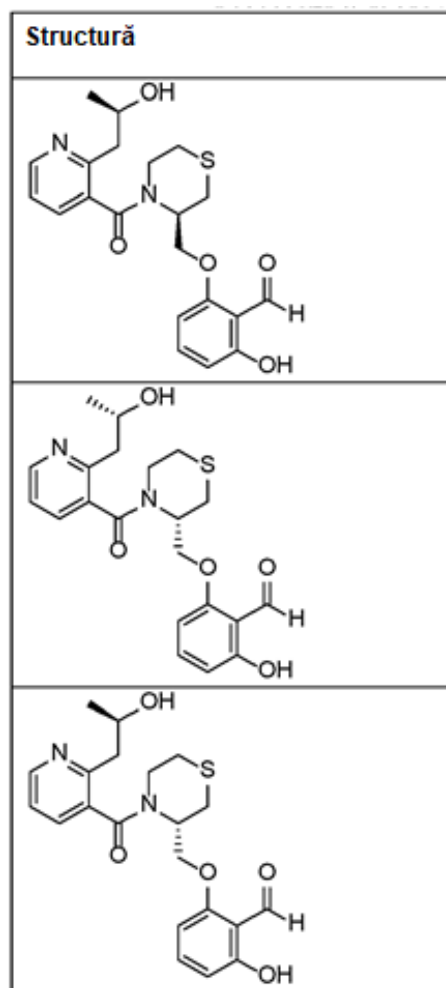
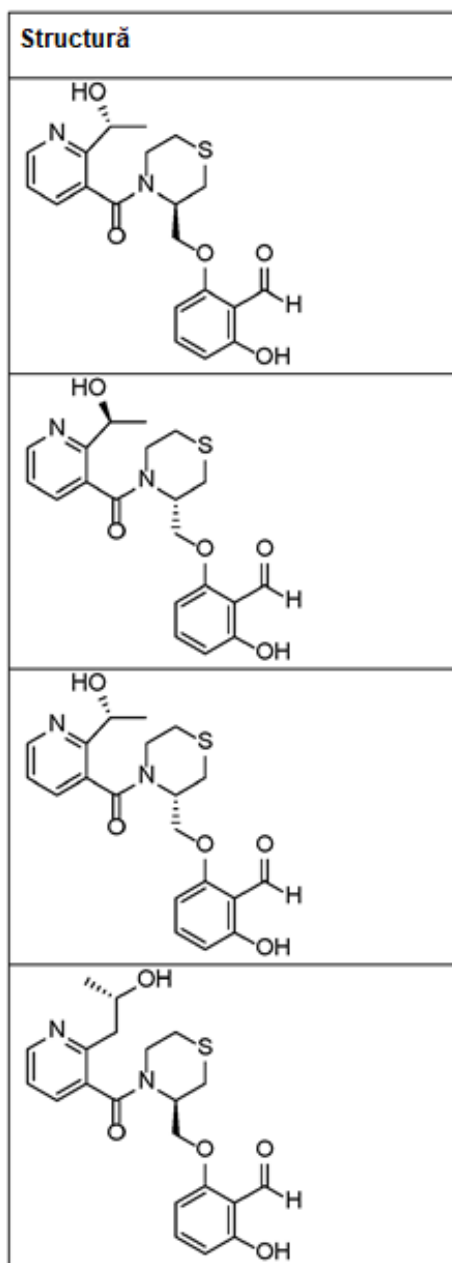
Tabelul 2

Structură




Structură





Structură	Structură
 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCCCC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>	 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCCCC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>
 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCSC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>	 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCSC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>
 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCSC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>	 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCSC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>
 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCSC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>	 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCSC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>
 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCSC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>	 <chem>OCC(O)C(=O)N1CCSC1COc2cc(O)c(C=O)cc2</chem>





Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 6, sau un analog îmbunătățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia, și excluzând compusul de referință A, B, și C. Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 6, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și excluzând compusul de referință A, B, și C. Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 6 și excluzând compusul de referință A, B, și C.

Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 7, sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia din aceștia, și excluzând compusul de referință A și B. Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 7, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, și excluzând compusul de referință A și B. Este furnizat aici un compus selectat din Tabelul 7 și excluzând compusul de referință A și B.

Metode de tratament și utilizări

„Tratamentul” sau „tratarea” este o abordare pentru obținerea rezultatelor benefice sau dorite incluzând rezultatele clinice. Rezultatele clinice benefice sau dorite pot include una sau mai multe din următoarele: a) inhibarea bolii sau afecțiunii (*de exemplu*, scăderea unuia sau mai multor simptome care rezultă din boală sau afecțiune, și/sau diminuarea extinderii bolii sau afecțiunii); b) încetinirea sau oprirea dezvoltării unuia sau mai multor simptome clinice asociate cu boala sau afecțiunea (*de exemplu*, stabilizarea bolii sau afecțiunii, prevenirea sau întârzierea înrăutățirii sau progresului bolii sau afecțiunii, și/sau prevenirea sau întârzierea împrăștierii (*de exemplu*, metastază) bolii sau afecțiunii); și/sau c) ameliorarea bolii, care înseamnă, determinarea regresiei simptomelor clinice (*de exemplu*, ameliorarea

stării de boală, asigurând remisia parțială sau totală a bolii sau afecțiunii, amplificarea efectului unei alte medicații, întârzierea progresului bolii, creșterea calității vieții, și/sau prelungirea supraviețuirii.

„Prevenire” sau „prevenirea” înseamnă orice tratament al unei boli sau afecțiuni care determină ca simptomele clinice ale bolii sau afecțiunii să nu se dezvolte. Compușii pot, în unele realizări, să fie administrați unui subiect (inclusiv un om) care este la risc, sau are un istoric familial al bolii sau afecțiunii.

„Subiectul” se referă la un animal, cum ar fi un mamifer (inclusiv un om), care a fost sau va fi obiect de tratament, observare sau experiment. Metodele descrise aici pot fi utile în terapia umană și/sau aplicații veterinare. În unele realizări, subiectul este un mamifer. Într-o realizare, subiectul este un om.

Termenul „cantitate eficientă terapeutică” sau „cantitate eficientă” dintr-un compus descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic, tautomer, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau analog deuterat al acestuia înseamnă o cantitate suficientă pentru a efectua tratamentul când este administrată unui subiect, pentru a furniza un beneficiu terapeutic cum ar fi ameliorarea simptomelor sau încetinirea progresului bolii. De exemplu, o cantitate eficientă terapeutică poate fi o cantitate suficientă pentru a scădea un simptom al unei boli a celulei seceră. Cantitatea eficientă terapeutică poate varia depinzând de subiect, și de boala sau afecțiunea care este tratată, de greutatea și vârsta subiectului, de severitatea bolii sau afecțiunii, și de maniera administrării, care poate fi cu ușurință determinată de cineva având calificare obișnuită în domeniu.

Metodele descrise aici pot fi aplicate la populații de celule *in vivo* sau *ex vivo*. „*In vivo*” înseamnă într-un individ viu, ca într-un animal sau om. În acest context, metodele descrise aici pot fi utilizate terapeutic la un individ. „*Ex vivo*” înseamnă în afara unui individ viu. Exemple de populații de celule *ex vivo* includ culturi de celule *in vitro* și mostre biologice incluzând mostre de fluid sau de țesut obținute de la indivizi. Astfel de mostre pot fi obținute prin metode bine cunoscute în domeniu. Exemple de mostre biologice fluide includ sânge, fluid cerebrospinal, urină, și salivă. În acest context, compușii și compozițiile descrise aici pot fi utilizate pentru o varietate de scopuri, incluzând scopuri terapeutice și experimentale. De exemplu, compușii și compozițiile descrise aici pot fi utilizate *ex vivo* pentru a determina programul optim și/sau dozarea administrării unui compus din prezenta divulgare pentru o afecțiune dată, tip de celulă, individ, și alți parametri. Informația culeasă dintr-o astfel de utilizare poate fi utilizată în scopuri experimentale sau în clinică pentru a stabili protocoalele pentru tratamentul *in vivo*. Alte utilizări *ex vivo* pentru care compușii și compozițiile descrise aici pot fi adecvate sunt descrise mai jos sau vor deveni evidente celor calificați în domeniu. Compușii selectați pot fi caracterizați în plus pentru a examina siguranța sau toleranța dozajului la subiecții umani sau non-umani. Astfel de proprietăți pot fi examinate utilizând metodele obișnuite cunoscute celor calificați în domeniu.

Termenul „hemoglobină” așa cum s-a utilizat în acest document se referă la orice proteină de hemoglobină, incluzând hemoglobina normală (HbA) și hemoglobina anormală, cum ar fi hemoglobina seceră (HbS).

Termenul „boala celulei seceră” se referă la bolile mediate de hemoglobina seceră (HbS) care rezultă dintr-o singură mutație punctuală în hemoglobină (Hb). Boala celulei seceră include anemia celulei seceră (HbSS), boala SC a hemoglobinei (HbSC), beta-plus-talasemia S de hemoglobină (HbS/β+) și beta-zero-talasemia S de hemoglobină (HbS/β0).

Sunt furnizați aici compuși, sau analogi îmbogățiți izotopic, stereoizomeri, amestecuri de stereoizomeri, sau săruri acceptabile farmaceutic ale fiecăruia dintre aceștia, sau compoziții farmaceutice pentru utilizare în metode pentru tratarea bolii celulei seceră (SCD). Hemoglobina seceră (HbS) conține o mutație punctuală unde acidul glutamic este înlocuit cu valină, făcând HbS susceptibilă să polimerizeze sub condiții hipoxice pentru a da HbS conținând celule roșii sanguine în forma lor caracteristică de seceră. Celulele seceră sunt de asemenea mai rigide decât celulele normale roșii sanguine, și lipsa lor de flexibilitate poate conduce la blocarea vaselor de sânge. Se are în vedere că o abordare terapeutică ar fi menținerea HbS în stare oxigenată, ca polimerizarea să aibă loc numai în stare dezoxigenată sub condiții hipoxice.

Compușii, sau analogii îmbogățiți izotopic, stereoizomerii, amestecurile de stereoizomeri, sau sărurile acceptabile farmaceutic ale fiecăruia dintre aceștia, sau compozițiile farmaceutice revendicate aici pot fi utilizate într-o metodă pentru creșterea afinității de oxigen a hemoglobinei S la un subiect care are nevoie de aceasta. Compușii sau compozițiile farmaceutice revendicate aici pot fi utilizate într-o metodă pentru creșterea afinității de oxigen a hemoglobinei S la un subiect care are nevoie de aceasta.

Compușii, sau analogii îmbogățiți izotopic, stereoizomerii, amestecurile de stereoizomeri, sau sărurile acceptabile farmaceutic ale fiecăruia dintre aceștia, sau compozițiile farmaceutice revendicate aici pot fi utilizate într-o metodă pentru tratarea unei tulburări mediate de hemoglobină la un subiect care are nevoie de aceasta. Compușii sau compozițiile farmaceutice revendicate aici pot fi utilizați într-o metodă pentru tratarea unei tulburări mediate de hemoglobină la un subiect care are nevoie de aceasta. În unele cazuri, tulburarea este o hemoglobinopatie.

În unele cazuri, hemoglobina este hemoglobină seceră.

În unele realizări, este furnizat aici un compus sau compoziție farmaceutică pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea bolii celulei seceră la un subiect care are nevoie de aceasta.

Compoziții farmaceutice și moduri de administrare

Compușii furnizați aici sunt administrați uzual în formă de compoziții farmaceutice. Astfel, sunt de asemenea furnizate aici compoziții farmaceutice care cuprind unul sau mai mulți compuși descriși aici sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic ale fiecăruia dintre aceștia și unul sau mai multe vehicule acceptabile farmaceutic selectate dintre purtători, adjuvanți și excipienți. Vehiculele adecvate acceptabile farmaceutic pot include, de exemplu, diluanți și umpluturi solide inerte, diluanți, incluzând soluție sterilă apoasă și diferiți solvenți organici, amelioratori de permeabilitate, solubilizatori și adjuvanți. Astfel de compoziții sunt preparate într-o manieră bine cunoscută în domeniul farmaceutic. Vezi, de exemplu, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. ed. a 17-a (1985); și Modern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. Ed. a 3-a (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Compozițiile farmaceutice pot fi administrate în doze singure sau multiple. Compoziția farmaceutică poate fi administrată prin diferite metode incluzând, de exemplu, rectală, bucală, intranasală și pe căi transdermale. În anumite realizări, compoziția farmaceutică poate fi administrată prin injecție intraarterială, intravenoasă, intraperitoneală, parenterală, intramusculară, subcutanată, orală, topică, sau ca un inhalant.

Un mod de administrare este parenteral, de exemplu, prin injecție. Formele în care compozițiile farmaceutice descrise aici pot fi încorporate pentru administrare prin injecție includ, de exemplu, suspensii apoase sau uleioase, sau emulsii, cu ulei de susan, ulei de porumb, ulei din semințe de bumbac, sau ulei de arahide, precum și elixire, manitol, dextroză, sau o soluție sterilă apoasă, și vehicule farmaceutice similare.

Administrarea orală poate fi o altă cale de administrare a compușilor descriși aici. Administrarea poate fi prin, de exemplu, capsule sau tablete acoperite enteric. În producția compozițiilor farmaceutice care includ cel puțin un compus descris aici sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic ale fiecăruia dintre aceștia, ingredientul activ este uzual diluat cu un excipient și/sau închis într-un astfel de purtător care poate fi în formă de capsulă, pliculeț, hârtie sau alt recipient. Când excipientul servește ca diluant, el poate fi în forma unui material solid, semi-solid, sau lichid, care acționează ca vehicul, purtător sau mediu pentru ingredientul activ. Astfel, compozițiile pot fi în formă de tablete, pilule, pulberi, pastile, pliculețe, cașete, elixire, suspensii, emulsii, soluții, siropuri, aerosoli (ca un solid sau într-un mediu lichid), unguente conținând, de exemplu, până la 10% din masa compusului activ, capsule de gelatină moi și tari, soluții sterile injectabile, și pulberi sterile ambalate.

Unele exemple de excipienți adecvați includ lactoză, dextroză, zaharoză, sorbitol, manitol, amidonuri, gumă de salcâm, fosfat de calciu, algați, tragacant, gelatină, silicat de calciu, celuloză microcristalină, polivinilpirolidonă, celuloză, apă sterilă, sirop, și metil celuloză. Formulările pot include suplimentar agenți de lubrifiere cum ar fi talc, stearat de magneziu, și ulei mineral; agenți de umectare; agenți de emulsionare și de punere în suspensie; agenți de conservare cum ar fi metil și propilhidroxi-benzoati; agenți de îndulcire; și agenți de aromatizare.

Compozițiile care includ cel puțin un compus descris aici sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic ale fiecăruia dintre aceștia pot fi formulate astfel încât să asigure eliberarea rapidă, susținută sau întârziată a ingredientului activ după administrare către subiect prin utilizarea procedurilor cunoscute în domeniu. Sistemele pentru eliberare controlată de livrare a medicamentului pentru administrare orală includ sistemele cu pompă osmotică și sistemele de dizolvare conținând rezervoare acoperite cu polimer sau formulări matriceale polimerice de medicamente. Exemple de sisteme cu eliberare controlată sunt date în brevetele S.U.A. numerele 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; și 5.616.345. O altă formulare pentru utilizare în metodele divulgate aici utilizează dispozitive de livrare transdermale („plasturi”). Astfel de plasturi transdermali pot fi utilizați pentru a furniza perfuzia continuă sau discontinuă a compușilor descriși aici în cantități controlate. Construcția și utilizarea unor plasturi transdermali pentru livrarea agenților farmaceutici sunt bine cunoscute în domeniu. Vezi, de exemplu, brevetele S.U.A. numerele 5.023.252. 4.992.445 și 5.001.139. Astfel de plasturi pot fi construiți pentru livrarea continuă, pulsatilă, sau la cerere a agenților farmaceutici.

Pentru prepararea compozițiilor solide cum ar fi tabletele, ingredientul activ principal poate fi amestecat cu un excipient farmaceutic pentru a forma o compoziție preformată solidă conținând un amestec omogen dintr-un compus descris aici sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic ale fiecăruia dintre aceștia. Când se face referire la aceste compoziții preformulate ca omogene, ingredientul activ poate fi dispersat uniform prin compoziție astfel încât compoziția poate fi cu ușurință subdivizată în mod forme de dozare unitare eficiente egale cum ar fi tabletele, pilulele și capsulele.

Tabletele sau pilulele compușilor descriși aici pot fi acoperite sau altfel compuse pentru a furniza o formă de dozare care conferă avantajul acțiunii prelungite, sau protejării de condițiile acide ale stomacului. De exemplu, tableta sau pilula poate include o componentă de dozaj interior și una de dozaj exterior, cea din urmă fiind sub forma unei anvelope peste prima. Cele două componente pot fi separate printr-un strat enteric care servește să reziste la dezintegrarea din stomac și să permită componentei interioare să treacă intactă în duoden sau să fie eliberată întârziat. O varietate de materiale poate fi utilizată pentru astfel de straturi enterice sau acoperiri, astfel de materiale incluzând un număr de acizi polimerici și amestecuri de acizi polimerici cu astfel de materiale ca șelac, alcool cetilic, și acetat de celuloză.

Compozițiile pentru inhalare sau insuflare pot include soluții și suspensii în solvenți apoși sau organici acceptabili farmaceutic, sau amestecuri ale acestora, și pulberi. Compozițiile lichide sau solide pot conține excipienți acceptabili farmaceutic adecvați cum s-a descris aici. În unele realizări, compozițiile sunt administrate pe calea respiratorie orală sau nazală pentru efect local sau sistemic. În alte realizări, compozițiile în solvenți acceptabili farmaceutic pot fi nebulizate prin utilizarea gazului inert. Soluțiile nebulizate pot fi inhalate direct din dispozitivul de nebulizare sau dispozitivul de nebulizare poate fi atașat la o cagulă a măștii de față, sau la o mașină de respirat cu presiune pozitivă intermitentă. Compozițiile soluție, suspensie, sau pulbere pot fi administrate, preferabil oral sau nazal, din dispozitive care livrează formularea într-o manieră adecvată.

Dozare

Nivelul de dozare specific al unui compus din prezenta cerere de brevet pentru orice subiect particular va depinde de o varietate de factori incluzând activitatea compusului specific utilizat, vârsta, greutatea corporală, sănătatea generală, sexul, dieta, timpul administrării, calea de administrare, și rata de excreție, combinația de medicamente și severitatea bolii particulare la subiectul care este supus la terapie. De exemplu, un dozaj poate fi exprimat ca număr de miligrame dintr-un compus descris aici pe kilogram de greutate corporală al subiectului (mg/kg). Dozajele între aproximativ 0,1 și 150 mg/kg pot fi adecvate. În unele realizări, aproximativ 0,1 și 100 mg/kg pot fi adecvate. În alte realizări un dozaj între 0,5 și 60 mg/kg poate fi adecvat. Normalizarea în conformitate cu greutatea corporală a subiectului este în special utilă când se ajustează dozajele între subiecți de dimensiuni larg disparate, cum se întâmplă când se utilizează medicamentul atât la copii cât și la oameni adulți sau când se transformă un dozaj eficient la un subiect non-uman cum ar fi câinele la un dozaj adecvat pentru un subiect uman.

Sinteza compușilor

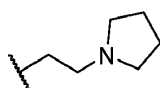
Compușii pot fi preparați utilizând metodele divulgate aici și modificări de rutină ale acestora, care vor fi evidente dată fiind divulgarea de aici și metodele bine cunoscute în domeniu. Metodele sintetice convenționale și bine cunoscute pot fi utilizate în plus față de învățăturile de aici. Sinteza compușilor tipici descriși aici poate fi realizată cum s-a descris în următoarele exemple. Dacă sunt disponibili, reactivii pot fi cumpărați comercial, de exemplu, de la Sigma Aldrich sau alți furnizori chimici.

Sinteză generală

Realizările tipice ale compușilor descriși aici pot fi sintetizate utilizând schemele generale de reacție descrise mai jos. Va fi evident dată fiind descrierea de aici că schemele generale pot fi modificate prin substituția materiilor prime cu alte materiale având structuri similare pentru a conduce la produse care sunt corespunzător diferite. Descrierile sintezelor urmează să furnizeze numeroase exemple de cum pot varia materiile prime pentru a furniza produsele corespunzătoare. Dat fiind un produs dorit pentru care sunt definite grupările substituente, materiile prime necesare pot fi determinate în general prin inspecție. Materiile prime sunt de obicei obținute din surse comerciale sau sintetizate utilizând metodele publicate. Pentru sintetizarea compușilor care sunt realizări descrise în prezenta divulgare, inspecția structurii compusului ce urmează a fi sintetizat va furniza identitatea fiecărei grupări substituente. Identitatea produsului final va face în general evidentă identitatea materiilor prime necesare printr-un simplu proces de inspecție, date fiind exemplele de aici. În general, compușii descriși aici sunt de obicei stabili și izolabili la temperatura camerei și presiune.

În unele realizări, un compus cu formula I poate fi sintetizat prin căi sintetice exemplificative așa cum se arată în Scheme A și B.

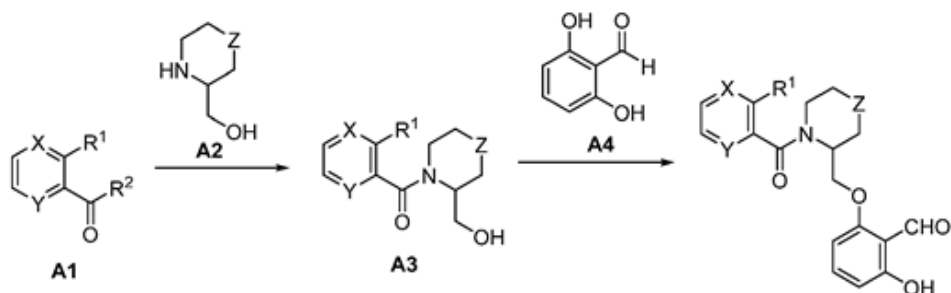
În unele realizări din Schema A, R^2 poate fi hidroxil sau cloro; R^1 poate fi monohidroxi-(alchil C_{1-4}), $CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CN$, sau



1 și X, Y, și Z sunt cum s-au descris aici. Așa cum se arată în Schema A, compusul **A1** și compusul **A2** sunt cuplați mai întâi utilizând condiții de cuplare standard pentru a da compusul **A3**, care poate fi apoi asamblat pe 2,6-dihidroxibenzaldehidă **A4** pentru a produce compusul cu formula I. În unele

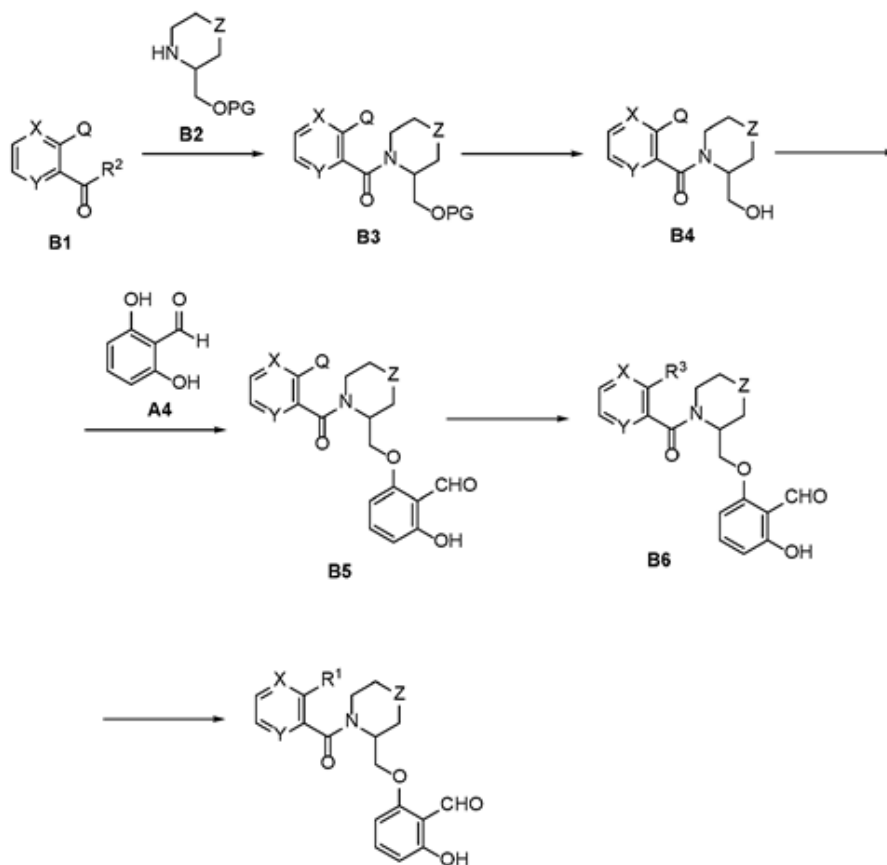
realizări, când R^1 este mono-hidroxi-(alchil C_{1-4}) dintr-un compus cu formula I, gruparea hidroxi a radicalului R^1 al **A1** include o grupare hidroxi de protecție cunoscută în domeniu; gruparea de protecție poate fi ulterior îndepărtată după cuplarea lui **A3** la **A4** utilizând proceduri standard, producând prin urmare un compus cu formula I.

Schema A



În unele realizări din Schema B, R^3 poate fi o alchenă C_{2-4} ; R^2 poate fi hidroxi sau cloro; R^1 poate fi di-hidroxi-(alchil C_{2-4}); Q este un halo; PG este o grupare de protecție hidroxi; și X , Y , și Z sunt cum s-au descris aici. Așa cum se arată în Schema B, compusul **B1** și compusul **B2** sunt cuplați mai întâi utilizând condiții de cuplare standard pentru a da compusul **B3**. Procedurile de deprotejare standard furnizează compusul **B4**, care poate fi apoi asamblat pe 2,6-dihidroxi-benzaldehidă **A4** pentru a produce compusul **B5**. Introducerea alchenei (de exemplu prin cuplare Stille) furnizează compusul **B6**, care poate fi apoi convertit la un compus cu formula I prin proceduri de dihidroxilare cunoscute în domeniu.

Schema B



15 EXAMPLE

Următoarele exemple sunt incluse pentru a demonstra realizările specifice din divulgare. Ar trebui să se aprecieze de către cei calificați în domeniu că tehnicile divulgate în exemplele care urmează reprezintă tehnici de bună funcționare în practica divulgării, și astfel se poate considera că constituie moduri specifice pentru practica acesteia. Totuși, cei calificați în domeniu ar trebui să, în lumina prezentei

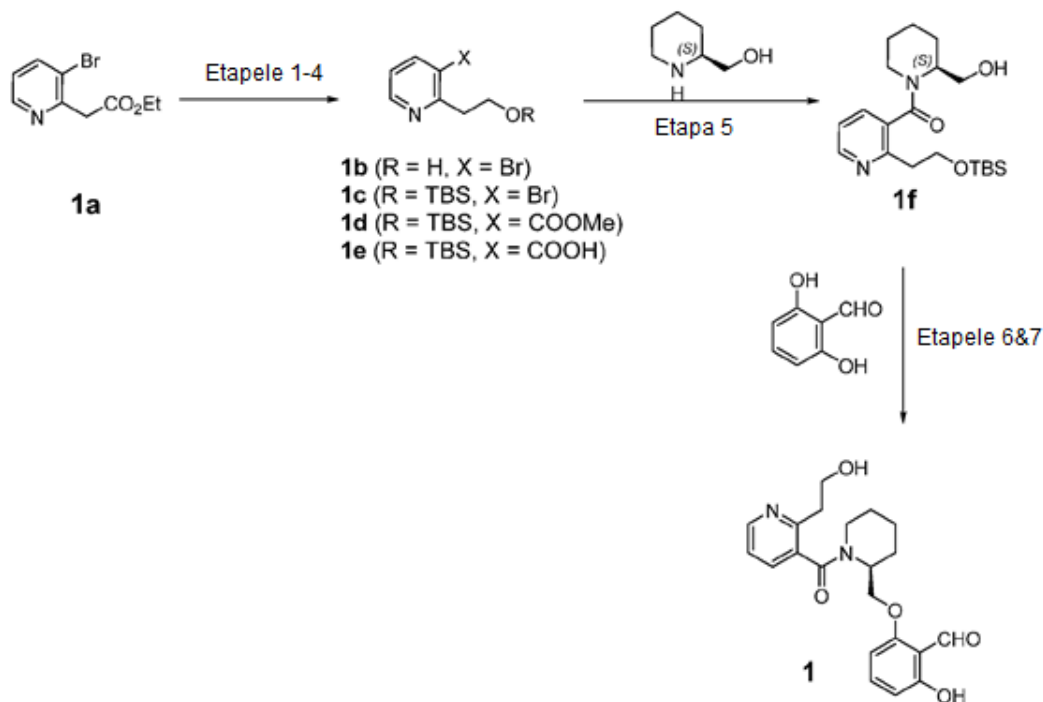
divulgări, aprecieze că pot fi făcute multe modificări în realizările specifice care sunt divulgate și încă obținând rezultate asemănătoare sau similare fără îndepărtarea de domeniul de aplicare al revendicărilor.

Exemple sintetice

Exemplul 1. Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă, Compusul 1

Compusul 1 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 1A.

Schema 1A



Etapa 1: Sinteză de 2-(3-bromopiridin-2-il)etan-1-ol (1b).

Într-un balon de 100-mL cu 3 gâturi cu fund rotund, a fost plasată o soluție de etil 2-(3-bromopiridin-2-il)acetat (**1a**) (4 g, 16,39 mmol, 1 echiv) în tetrahidrofuran („THF“) (40 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de hidruă de diizobutilaluminu („DIBAL-H“) în THF (16 mL, 32,00 mmol, 1,95 echiv) în picătură cu agitare la -78°C. Amestecul rezultat a fost lăsat să se încălzească la rt și a fost agitat timp de 3 ore suplimentare la 25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de NH₄Cl saturată. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3×100 mL acetat de etil și straturile organice combinate, spălate cu 2×100 mL de saramură. Stratul organic separat a fost uscat pe Na₂SO₄, carbon activ, filtrat și apoi concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu și eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1:3) pentru a furniza compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 202,0.

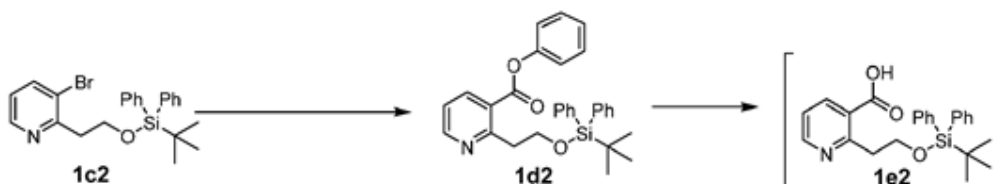
Etapa 2: Sinteză de 3-bromo-2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)piridină (1c).

Într-un flacon de 100-mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 2-(3-bromopiridin-2-il)etan-1-ol (1,9 g, 9,40 mmol, 1 echiv) în dimetilformamidă („DMF“) (20 mL), 1H-imidazol (1,3 g, 18,81 mmol, 2 echiv), 4-dimetilaminopiridină („DMAP“) (0,1 g, 0,94 mmol, 0,1 echiv), terț-butil(cloro)dimetilsilan (2,8 g, 18,81 mmol, 2 echiv). Soluția rezultată a fost încălzită la 50°C și agitată timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit și extras cu 2x50 mL de acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu 2x50 mL de saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu și eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1:3) pentru a furniza compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 316,1.

Alternativ, o grupare de protecție terț-butildifenilsilil (TBDPS) poate fi utilizată în loc de terț-butil(cloro)dimetilsilil (TBS). În condiții tipice, s-au adăugat imidazol (1,5 până la 4 echiv) și terț-butil(cloro)difenilsilan (TBDPSCI (aproximativ 1 echiv.) la o soluție de alcool **1b** (1 echiv) în DCM (3 până la 15 V). Amestecul de reacție a fost agitat la RT timp de 1 până la 48 ore. Acest lucru a dat produsul (**1c2**) după prelucrarea și purificarea normală. Gruparea TBDPS poate fi îndepărtată utilizând TBAF (1-3 echiv) urmând condițiile tipice din literatură. Compușii 8 și 12 pot fi sintetizați utilizând TBDPS ca grupare de protecție.

Etapă 3: Sinteză de 2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinat de metil (1d).

Într-un tub etanșat de 250 mL, a fost plasată o soluție de 3-bromo-2-[2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil]piridină (2,0 g, 6,32 mmol, 1 echiv) în metanol („MeOH“, 100 mL), trietilamină („TEA“, 1,3 g, 12,65 mmol, 2 echiv), și [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]dicloropaladiu(II) („Pd(dppf)Cl₂“, 0,5 g, 0,63 mmol, 0,1 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 100°C sub atmosferă de CO (10 atm). După răcire la rt, amestecul de reacție a fost filtrat și filtratul a fost concentrat. Reziduul rezultat a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu și eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1:3) pentru a furniza compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 296,2.

Sinteză alternativă: Schema 1B**Schema 1B**

Alternativ, fenilul format poate fi utilizat pentru a înlocui gazul CO ca sursă carbonil, în prezența trietilaminei (2 echiv), cantități catalitice de acetat de paladiu (de exemplu, 0,02 echiv) și tetrafluoroborat de tri-terț-butilfosfoniu (de exemplu, 0,08 echiv), pentru a transforma bromura **1c2** în carboxilat **1d2** în acetonitril (3 până la 10 V) sub încălzire (80°C) timp de 2 până la 48 ore, și apoi direct în acid carboxilic **1e2** prin hidroliza esterului sub condiții apoase bazice (K₂CO₃ 2-8 echiv în 3 până la 10 V apă; 50 până la 80°C timp de până la 48 ore).

Etapă 4: Sinteză de acid 2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinic (1e).

Într-un flacon de 100-mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 2-[2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil]piridin-3-carboxilat de metil (1,7 g, 5,75 mmol, 1 echiv) în MeOH (20 mL), și o soluție de LiOH (275,6 mg, 11,51 mmol, 2 echiv) în H₂O (5 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la 25°C. S-a adăugat apă (10ml) la amestecul de reacție, produsul brut ca precipitat a fost colectat prin filtrare. Produsul brut a fost apoi purificat prin HPLC Prep rapidă utilizând următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană, C18 gel de siliciu; fază mobilă, H₂O:acetonitril („ACN“)=10:1 creștere la H₂O:ACN=3:1 în 10 min pentru a furniza compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 282,1.

Etapă 5. Sinteză de (S)-2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanonă (1f).

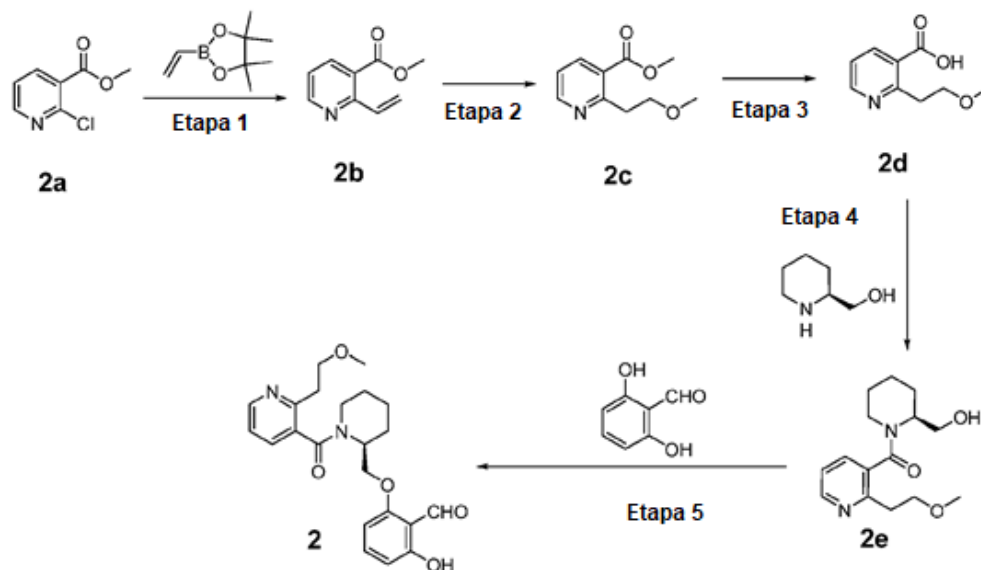
Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasat acid 2-[2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil]piridin-3-carboxilic (1,4 g, 4,97 mmol, 1 echiv), [(2S)-piperidin-2-il]metanol (0,9 g, 7,46 mmol, 1,5 echiv), N,N-diizopropiletilamină („DIEA“, 1,3 g, 9,95 mmol, 2 echiv), 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinium 3-oxid hexafluorofosfat („HATU“, 2,8 g, 7,46 mmol, 1,5 echiv) și 30 mL de diclorometan („DCM“). Amestecul de reacție rezultat a fost agitat timp de 2 ore la 25°C și apoi diluat cu 60 mL de H₂O. Faza organică a fost extrasă cu 3x50 mL de acetat de etil. Straturile organice combinate au fost uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu și eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1:3) pentru a furniza compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 379,2.

Etapele 6 & 7: Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxi)etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă (Compusul 1).

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de [(2S)-1-(2-[2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil]piridin-3-carbonil)piperidin-2-il]metanol (900 mg, 2,38 mmol, 1 echiv) în DCM (8 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (656,7 mg, 4,75 mmol, 2 echiv), și trifenilfosfină („PPh₃“, 1247,0 mg, 4,75 mmol, 2 echiv). Aceasta a fost urmată de adăugarea de o soluție de di-terț-butil azodicarboxilat („DBAD“, 1094,8 mg, 4,75 mmol, 2 echiv) în DCM (2 mL) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Amestecul de reacție a fost concentrat și dizolvat în 20 mL THF. La acesta s-a adăugat fluorură de tetrabutilamoniu („TBAF“, 1243,1 mg, 4,75 mmol, 2 echiv). Amestecul rezultat a fost lăsat să se agite timp de 2 ore la 25°C. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a da un produs brut, care a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiții (Prep-HPLC-006): Coloană, XBridge Prep C18 OBD Coloană, 19mm x 150mm 5um; fază mobilă, apă (10 mmol/L NH₄HCO₃+0,1%NH₃.H₂O) și ACN (14% Fază B până la 35% în 8 min, menținut 95% în 1 min, scăzut până la 14% în 1 min, menținut 14% în 1 min); Detector, UV 254 nm. Acest lucru a furnizat compusul din titlu. ¹HTEM RMN (300 MHz, 353K, dimetilsulfoxid („DMSO“-d₆): δ 11,36 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,51 (dd, J= 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,23 (m, 3H), 6,7-6,5 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,59 - 3,98 (m, 3H), 3,78 (br, 2H), 3,17-2,86 (m, 4H), 1,83-1,37 (m, 6H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 385,2.

Exemplul 2: (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă, Compusul 2

Compusul 2 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 2.

Schema 2**Etapa 1: Sinteză de 2-etenilpiridin-3-carboxilat de metil (2b).**

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasat un amestec de 2-cloropiridin-3-carboxilat de metil (3 g, 17,48 mmol, 1,00 echiv), dioxan (40 mL), apă (4 mL), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (5,39 g, 34,99 mmol, 2,00 echiv), Cs_2CO_3 (11,40 g, 34,99 mmol, 2,00 echiv) și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) („Pd(PPh₃)₄“, 2,02 g, 1,75 mmol, 0,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 100°C sub N₂. Amestecul de reacție a fost răcit, filtrat, și concentrat sub vid. Reziduul rezultat a fost purificat printr-o coloană cu gel de siliciu prin eluare cu acetat de etil/eter de petrol (1/2) pentru a da 2-etenilpiridin-3-carboxilat de 2 metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 164,1.

Etapa 2: Sinteză de 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilat de metil (2c).

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 2-etenilpiridin-3-carboxilat de metil (1,5 g, 9,19 mmol, 1,00 echiv), metanol (20 mL) și acid clorhidric apos (36%, 2 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 48 ore la 60°C. Amestecul a fost răcit și apoi concentrat sub vid pentru a da 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 196,1.

Etapa 3: Sinteză de acid 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilic (2d).

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilat de metil (2,50 g, 12,81 mmol, 1,00 echiv), metanol (30 mL), H₂O (6 mL) și NaOH (2,56 g, 64,00 mmol, 5,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 50°C. Reacția a fost răcită, pH-ul ajustat până la 6 cu adăugarea de acid clorhidric apos (2 M). Amestecul a fost extras cu 3x50 mL de DCM/MeOH (10/1). Straturile organice combinate au fost spălate cu 1x100 mL de saramură, uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate sub vid pentru a produce acidul 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilic (brut). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 182,1.

Etapa 4: Sinteză de [(2S)-1-[[2-(2-metoxietil)piridin-3-il]carbonil]piperidin-2-il] metanol (2e).

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de acid 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilic (600 mg, 3,31 mmol, 1,00 echiv), diclorometan (30 mL), (2S)-piperidin-2-ilmetanol (762 mg, 6,62 mmol, 2,00 echiv), DIEA (855 mg, 6,62 mmol, 2,00 echiv) și HATU (1,89 g, 4,97 mmol, 1,50 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la rt. Amestecul de reacție brut a fost filtrat și concentrat. Reziduul rezultat a fost purificat prin HPLC preparativă inversă (Prep-C18, 20-45 μM, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; eluare gradient de 15% CH₃CN în apă până la 40% CH₃CN în apă pe o perioadă de 12 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% amoniac) pentru a furniza [(2S)-1-[[2-(2-metoxietil)piridin-3-il]carbonil]piperidin-2-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 279,1.

Etapa 5: (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă (Compusul 2).

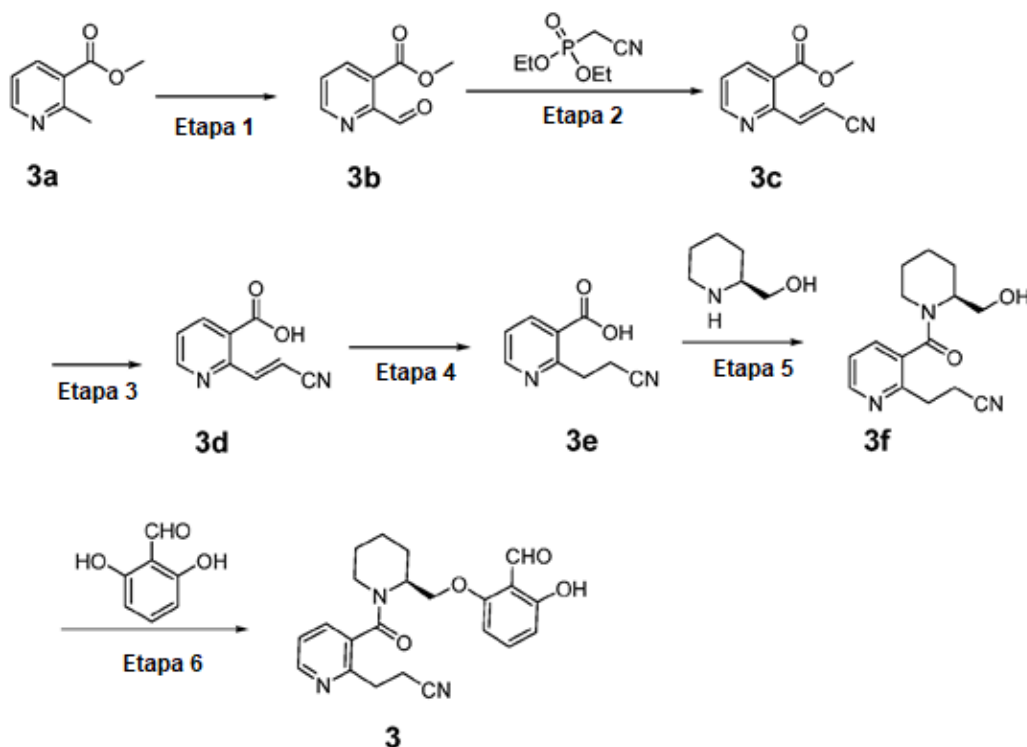
Într-un flacon de 50 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, a fost plasată o soluție de [(2S)-1-[[2-(2-metoxietil)piridin-3-il]carbonil]piperidin-2-il]metanol (265 mg, 0,95 mmol, 1,00 echiv), diclorometan (10 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (263 mg, 1,90 mmol, 2,00 echiv) și PPh₃ (499 mg, 1,90 mmol, 2,00 echiv). La aceasta s-a adăugat soluția de dibenzil azodicarboxilat („DBAD“) (438 mg, 1,90 mmol, 2,00 echiv) în DCM (5 mL) sub N₂ la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei.

Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat printr-o coloană cu gel de siliciu eluată cu acetat de etil/eter de petrol (1/1). Amestecul de reacție brut a fost filtrat și supus la HPLC preparativă inversă (Prep-C18, 5 mM coloană XBridge, 19 × 150 mm, apă; eluare gradient de 22% CH₃CN în apă până la 42% CH₃CN în apă pe o perioadă de 6 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% acid trifluoroacetic („TFA“)) pentru a furniza 2-hidroxi-6-[(1-[hidroxi[2-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil]piperidin-2-il)metoxi]ciclohexan-1-carbaldehidă. ¹HTEM RMN (300 MHz, 353 K, DMSO-*d*₆) δ 11,64(s, 1H), 10,28(s, 1H), 8,56(dd, J=5,1 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,78-7,59(m, 1H), 7,52(t, J=8,1 Hz, 1H), 7,39-7,21(m, 1H), 6,72(s, 1H), 6,55(d, J=8,4 Hz, 1H), 5,19(s, 1H), 4,33-4,21(m, 3H), 3,83-3,57(m, 2H), 3,30-3,08(m, 4H), 3,04-2,84(m, 2H), 2,01-1,82(m, 1H), 1,82-1,55(m, 4H), 1,55-1,28(m, 1H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 399,1.

Exemplul 3: (S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)piridin-2-il)propannitril, Compusul 3

Compusul 3 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 3.

Schema 3



Etapa 1: Sinteză de 2-formilnicotinat de metil (3b).

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 2-metilpiridin-3-carboxilat de metil (5 g, 33,08 mmol, 1 echiv) în dioxan (50 mL), (oxo-lambda4-selaniliden)oxidan (dioxid de seleniu) (5,5 g, 49,61 mmol, 1,5 echiv). După agitare timp de 16 ore la 110°C amestecul de reacție a fost răcit la rt, concentrat, și diluat cu 100 mL de H₂O. El a fost apoi extras cu 4x100 mL de acetat de etil și straturile organice combinate. Straturile organice au fost spălate cu 200 mL de saramură, uscate pe Na₂SO₄ și concentrate. Reziduul rezultat a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu și eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1:5) pentru a furniza compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 166,0.

Etapa 2: Sinteză de (E)-2-(2-cianovinil)nicotinat de metil (3c).

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 2-formilpiridin-3-carboxilat de metil (2,5 g, 15,14 mmol, 1 echiv) în THF (30 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de dietil (cianometil)fosfonat (3,2 g, 18,17 mmol, 1,2 echiv) la 0°C și (terț-butoxi)potasiu (2,5 g, 22,71 mmol, 1,5 echiv), în porții la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 ore la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate afară. Filtratul a fost diluat cu 100 mL de H₂O și extras cu 2x80 mL de acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu 2x100 mL de saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul rezultat a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu și eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1:5) pentru a furniza compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 189,1.

Etapa 3: Sinteză de acid (E)-2-(2-cianovinil)nicotinic (3d).

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 2-[(1E)-2-cianoeth-1-en-1-il]piridin-3-carboxilat de metil (1,4 g, 7,44 mmol, 1 echiv) în MeOH (20 mL), o soluție de NaOH (0,6 g, 14,88 mmol, 2 echiv) în H₂O (4 mL). După agitare timp de 2 ore la temperatura camerei, reacția a fost

diluată cu 10 mL of H₂O, pH-ul ajustat până la 6-7 cu HCl (2 mol/L), și apoi concentrată. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană, C18 gel de siliciu; fază mobilă, H₂O:ACN=10:1 creștere la H₂O:ACN=1:1 cu 10 min. Acest lucru a furnizat compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 175,0.

5 **Etapă 4: Sinteză de acid 2-(2-cianoetil)nicotinic (3e).**

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de acid 2-[(1E)-2-cianoeth-1-en-1-il]piridin-3-carboxilic (600 mg, 3,45 mmol, 1 echiv) în MeOH (20 mL), paladiu pe carbon („Pd/C“, 120 mg, 1,13 mmol, 0,33 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei sub atmosferă de H₂ (20 atm). Solidele au fost filtrat afară. Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul brut. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 177,1.

10 **Etapă 5: Sinteză de (S)-3-(3-(2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil)piridin-2-il) propannitril (3f).**

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de acid 2-[(1E)-2-cianoeth-1-en-1-il]piridin-3-carboxilic (550 mg, 3,16 mmol, 1 echiv) în DMF (6 mL), [(2S)-piperidin-2-il]metanol (545,6 mg, 4,74 mmol, 1,5 echiv), DIEA (816,3 mg, 6,32 mmol, 2 echiv), HATU (1801,2 mg, 4,74 mmol, 1,5 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Amestecul a fost diluat cu 40 mL de H₂O și extras cu 3x30 mL de acetat de etil. Straturile organice combinate au fost spălate cu 30x30 mL de saramură, uscate pe Na₂SO₄, filtrate și concentrate. Reziduul rezultat a fost purificat prin HPLC Prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană, C18 gel de siliciu; fază mobilă, H₂O:ACN=10:1 creștere la H₂O:ACN=1:1 cu 10 min. Acest lucru a furnizat compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 274,1.

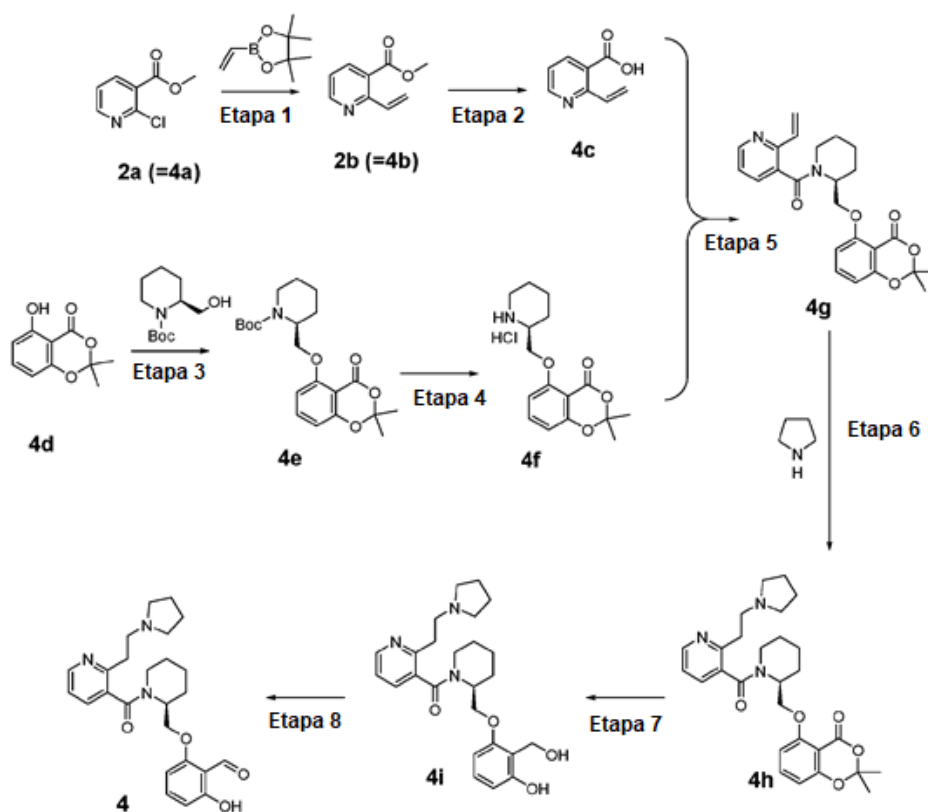
20 **Etapă 6: Sinteză de (S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)piridin-2-il)propannitril (Compusul 3).**

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 3-[3-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il]propannitril (200 mg, 0,73 mmol, 1 echiv) în DCM (3 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (202,1 mg, 1,46 mmol, 2 echiv), PPh₃ (383,8 mg, 1,46 mmol, 2 echiv). Aceasta a fost urmată de adăugarea de DBAD (337,0 mg, 1,46 mmol, 2 echiv) la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei și apoi concentrat sub vid; reziduul a fost diluat cu 5 mL de ACN și filtrat. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții (Prep-HPLC-007): Coloană, coloană SunFire Prep C18 OBD, 150mm 5um 10nm; fază mobilă, apă (0,1% acid formic) și MeOH (40% fază B până la 55% în 7 min, menținut 95% în 1 min, coborât până la 40% în 1 min, menținut 40% în 1 min); Detector, UV. Acest lucru a furnizat compusul din titlu. ¹HTEM RMN (300 MHz, 353K, DMSO-*d*₆): δ 11,60 (br, 1H), 10,27 (br, 1H), 8,60 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,49 (br, 1H), 4,32 (dd, *J* = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 3,21 -2,89 (m, 6H), 1,91-1,46 (m, 6H). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 394,1.

35 **Exemplul 4: (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il)etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă, Compusul 4**

Compusul 4 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 4.

Schema 4

**Etapa 1: Sinteză de 2-etenilpiridin-3-carboxilat de metil (4b).**

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasat un amestec de 2-cloropiridin-3-carboxilat de metil (3 g, 17,48 mmol, 1,00 echiv), dioxan (40 mL), apă (4 mL), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (5,39 g, 34,99 mmol, 2,00 echiv), Cs_2CO_3 (11,40 g, 34,99 mmol, 2,00 echiv) și $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,02 g, 1,75 mmol, 0,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 100°C sub N_2 . Amestecul de reacție a fost răcit, filtrat, și concentrat sub vid. Reziduul rezultat a fost purificat printr-o coloană cu gel de siliciu prin eluare cu acetat de etil/eter de petrol (1/2) pentru a da 2-etenilpiridin-3-carboxilat de 2 metil. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 164,1.

Etapa 2: Sinteză de acid 2-etenilpiridin-3-carboxilic (4c).

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 2-etenilpiridin-3-carboxilat de metil (3,0 g, 18,39 mmol, 1 echiv), MeOH (50 mL), H_2O (5 mL) și NaOH (3,7 g, 91,93 mmol, 5,0 echiv). După agitare timp de 2 ore la 50°C, amestecul de reacție a fost răcit, și pH-ul a fost ajustat până la 5 cu adăugarea de HCl apos (2 M). Amestecul rezultat a fost concentrat și diluat cu 100 mL de DCM. Solidele au fost filtrate afară. Amestecul a fost concentrat. Acest lucru a condus la acidul 2-etenilpiridin-3-carboxilic. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 150,1.

Etapa 3: Sinteză de (2S)-2-[[[(2,2-dimetil-4-oxo-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-5-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (4e).

Compusul 4d poate fi sintetizat în conformitate cu metodele cunoscute în domeniu.

Într-un flacon de 1000 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 5-hidroxi-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă (4d, 10,0 g, 51,50 mmol, 1 echiv), THF (300 mL), (2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (22,2 g, 103,12 mmol, 2,00 echiv) și PPh_3 (40,5 g, 154,49 mmol, 3 echiv). La aceasta s-a adăugat soluția de azodicarboxilat de diizopropil („DIAD“, 31,2 g, 154,49 mmol, 3 echiv) în THF (30 mL) în picătură la 0°C sub N_2 . Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat printr-o coloană cu gel de siliciu prin eluare cu acetat de etil/eter de petrol (1/3). Acest lucru a condus la (2S)-2-[[[(2,2-dimetil-4-oxo-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-5-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 392,2.

Etapa 4: Sinteză de 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă (4f).

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de (2S)-2-[[[(2,2-dimetil-4-oxo-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-5-il)oxi]metil]piperidin-1-carboxilat de *terț*-butil (2,0 g, 5,10 mmol, 1 echiv), DCM (15 mL) și HCl/dioxan (4 M, 5 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la

temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Acest lucru a condus la 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 292,2.

Etapă 5: Sinteză de 5-[[[(2S)-1-(2-etenilpiridin-3-carbonil)piperidin-2-il]metoxi]-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă (4g).

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de clorhidrat de 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă (1,0 g, 3,05 mmol, 1 echiv), DCM (50 mL, 786,50 mmol, 257,82 echiv), acid 2-etenilpiridin-3-carboxilic (910,0 mg, 6,10 mmol, 2,00 echiv), DIEA (2,0 g, 15,25 mmol, 5 echiv) și HATU (2,3 g, 6,10 mmol, 2 echiv) la 0°C. După agitare 2 ore la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost diluat cu 50 mL of DCM și spălat cu 3x50 ml de saramură. Stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost purificat printr-o coloană cu gel de siliciu prin eluare cu acetat de etil/eter de petrol (1/1). Acest lucru a condus la 5-[[[(2S)-1-(2-etenilpiridin-3-carbonil)piperidin-2-il] metoxi]-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 423,2.

Etapă 6: Sinteză de 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]piridin-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă (4h).

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 5-[[[(2S)-1-(2-etenilpiridin-3-carbonil)piperidin-2-il]metoxi]-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă (650 mg, 1,54 mmol, 1 echiv), etanol (20 mL), pirolidin (218,8 mg, 3,08 mmol, 2,00 echiv) și TEA (311,4 mg, 3,08 mmol, 2 echiv). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 16 ore la 85°C, răcit și concentrat în vid. Reziduul rezultat a fost purificat printr-o coloană cu gel de siliciu prin eluare cu diclorometan/metanol (10/1). Acest lucru a condus la 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]piridin-3-carbonil]piperidin-2-il] metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 494,3.

Etapă 7: Sinteză de 2-(hidroximetil)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]piridin-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]fenol (4i).

Într-un flacon de 50 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, a fost plasată o soluție de 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]piridin-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-onă (500 mg, 1,01 mmol, 1 echiv) și THF (10 mL). La aceasta s-a adăugat hidrură de litium aluminu în soluție THF („soluție THF LiAlH_4 “, 2,03 mL, 1 M, 2,03 mmol, 2 echiv) în picătură la -78°C sub N_2 . Amestecul rezultat a fost agitat la -78°C timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost încălzit la 0°C, și apoi la acesta s-a adăugat, în picătură, 0,07 mL de H_2O , 0,07 mL de NaOH apoasă 15% și 0,21 mL de H_2O . Amestecul a fost încălzit la temperatura camerei și agitat timp de 30 minute. Solidele au fost filtrate afară. Filtratul a fost concentrat. Acest lucru a condus la 2-(hidroximetil)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]piridin-3-carbonil]piperidin-2-il] metoxi]fenol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 440,3.

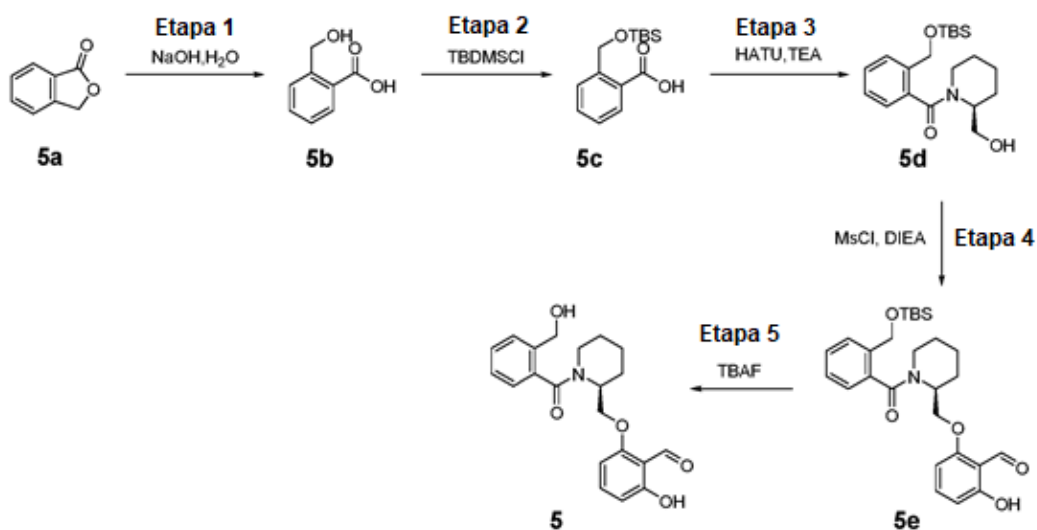
Etapă 8: Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il)etil)nicotinoil)piperidin-2-il]metoxi)benzaldehydă (4).

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, a fost plasat un amestec de 2-(hidroximetil)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]piridin-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi] fenol (200 mg, 0,46 mmol, 1 echiv), DCM (10 mL) și MnO_2 (791,1 mg, 9,10 mmol, 20,00 echiv). Amestecul rezultat a fost agitat timp de 1 oră la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost filtrat și concentrat. Reziduul rezultat a fost purificat prin HPLC preparativă cu fază inversă (Prep-C18, coloană 5 mM XBridge, 19 × 150 mm, apă; eluare cu gradient de 15% MeCN în apă până la 35% MeCN în apă pe o perioadă de 6 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% TFA) pentru a furniza 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]piridin-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]benzaldehydă. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,57 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 4,61-4,41 (m, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 1H), 3,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,51 - 2,96 (m, 8H), 2,07-1,84 (m, 5H), 1,81-1,36(m, 5H). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 438,2.

Exemplul 5: (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il)etil)benzoil)piperidin-2-il]metoxi) benzaldehydă, Compusul 5

Compusul 5 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 5.

Schema 5

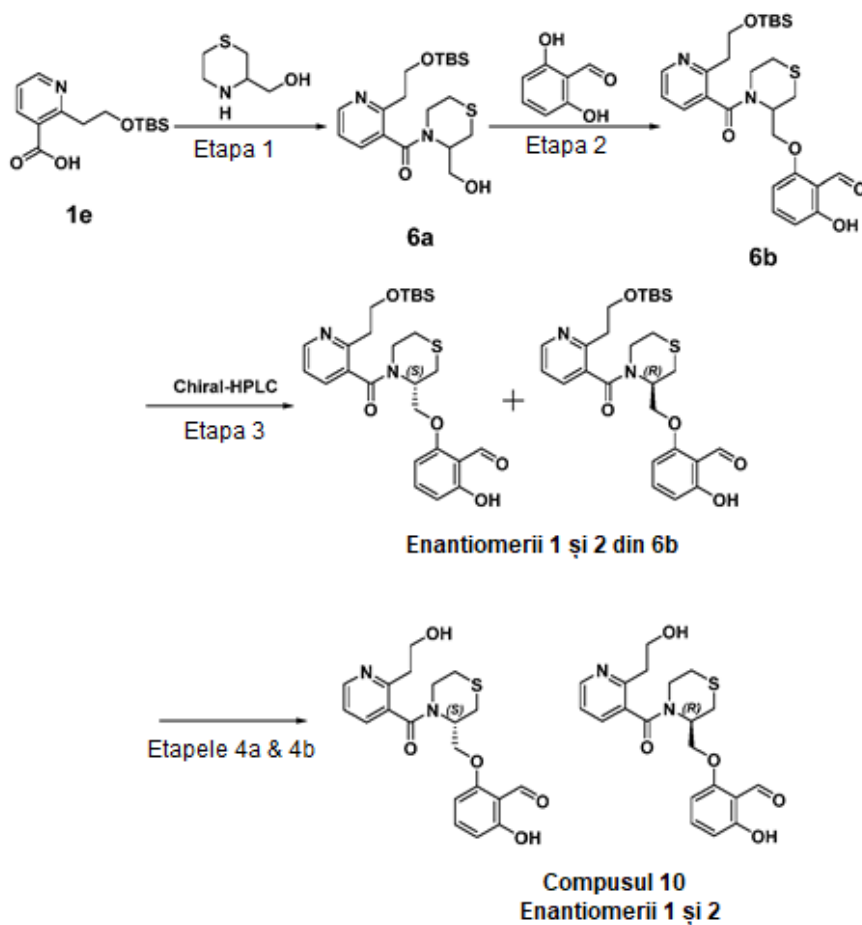


În Schema 5, TBDMSCl se referă la clorură de terț-butildimetilsilil, și MsCl se referă la clorură de mesil. Compusul 5: MS m/z 370,2 [M+H]⁺, 392,2 [M+Na]⁺.

Exemplul 6: (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă și (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)tiomorfolin-3-il) metoxi)benzaldehydă

5

Schema 6A



Etapă 1: Sinteză de [4-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil) tiomorfolin-3-il]metanol (6a).

Într-un flacon de 100-mL cu 3 gâturi cu fund rotund, s-a adăugat acid 2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilic (2,00 g, 7,11 mmol, 1,00 echiv), tiomorfolin-3-ilmetanol (0,95 g, 7,13 mmol, 1,00 echiv), DIEA (2,76 g, 21,32 mmol, 3,00 echiv) și DCM (30,00 mL). La acest amestec s-a adăugat HATU (3,24 g, 8,53 mmol, 1,20 echiv), în porții la 0°C. Amestecul de reacție rezultat a fost lăsat să se încălzească la temperatura camerei și s-a agitat peste noapte. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 30 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x30 mL de diclorometan și straturile organice au fost separate, combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu THF/eter de petrol („PE“) (30%) ca eluant. Frațiunile combinate au fost concentrate pentru a produce [4-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il] metanol. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 397.

Etapă 2. Sinteză de 2-[[4-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil) tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (6b).

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, s-a adăugat [4-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol (1,50 g, 3,78 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,63 g, 4,56 mmol, 1,21 echiv), PPh₃ (1,19 g, 4,54 mmol, 1,20 echiv), și DCM (30,00 mL). La această soluție s-a adăugat DIAD (0,92 g, 4,54 mmol, 1,20 echiv) în picătură peste 20 minute cu agitare la 0°C. Amestecul rezultat a fost agitat peste noapte la temperatura camerei, și a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat direct pe o coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (25%) ca eluant. Frațiunile combinate au fost concentrate pentru a da 2-[[4-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z:517.

Etapă 3. Separarea HPLV chirală a compusului 6b.

Racematul a fost purificat prin HPLC chirală pentru a da enantiomerul 1 și enantiomerul 2 ale compusului 6b cu următoarele condiții: Coloană, Lux Celuloză-4, 4,6*100 mm, 3 μm; fază mobilă, A: n-Hexan B: Etanol (35% B în 18 min); Debit: 30 mL/min; Detector, 254. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z:517 (pentru ambii compuși).

Etapă 4a. Îndepărtarea grupării TBS pentru a da compusul 10, enantiomerul 1.

HCl (~2M) în 5 ml de acetat de etil („EA“) a fost adăugat la enantiomerul 1 al compusului 6b (335,00 mg, 0,65 mmol, 1,00 echiv) în EA (3,00 mL) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 8 cu NaHCO₃ saturată. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x10 mL de acetat de etil și straturile organice combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiții: Coloană, coloană XBridge Prep C18 OBD, 19cm, 150mm, 5μm; fază mobilă, apă (0,1% HCOOH) și CAN (30% fază B până la 40% în 10min); Detector, 254. Acest lucru a condus la enantiomerul 1 al compusului 10 cu timp de retenție = 4,06 min. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 403,1; [M+Na]⁺ m/z: 425,1.

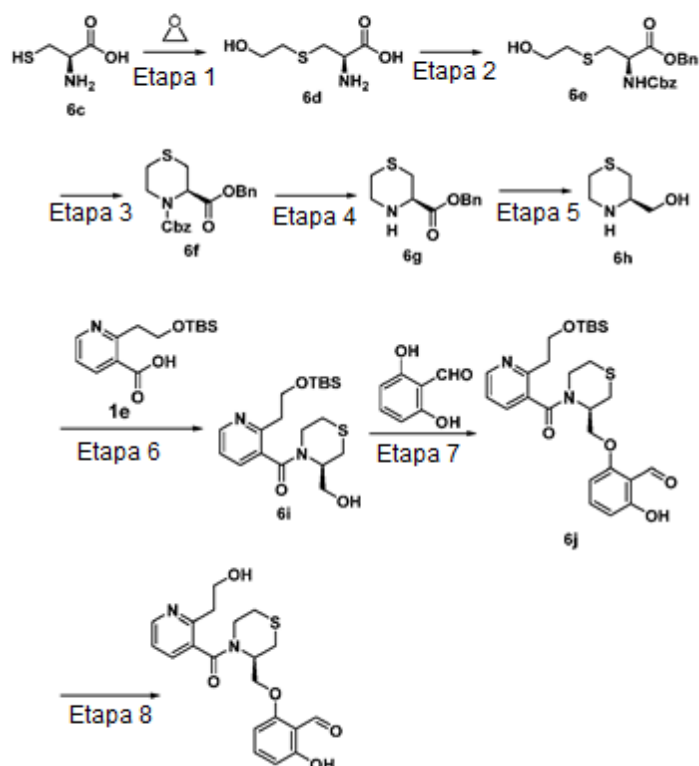
Etapă 4b. Îndepărtarea grupării TBS pentru a da compusul 10, enantiomerul 2.

HCl (~2M) în 5 ml de EA a fost adăugat la enantiomerul 2 al compusului 6b (335,00 mg, 0,65 mmol, 1,00 echiv) în EA (3,00 mL) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 8 cu NaHCO₃ saturată. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x10 mL de acetat de etil și straturile organice combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, filtrate și concentrate. Produsul brut (200 mg) a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Coloană, coloană XBridge Prep C18 OBD, 19cm, 150mm, 5μm; fază mobilă, apă (0,1% HCOOH) și CAN (30% fază B până la 40% în 10 min); Detector, 254. Acest lucru a condus la enantiomerul 2 al compusului 10 cu timp de retenție = 5,40 min. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 403,2; [M+Na]⁺ m/z: 425,1.

Sinteză alternativă de (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi)etil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă

(R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi)etil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehida poate fi făcută direct din (R)-tiomorfolin-3-ilmetanol chiral cum s-a reprezentat în Schema 6B.

Schema 6B

**Etapa 1**

La o soluție de L-cisteină (100,0 g, 825,4 mmol, 1,0 echiv) în H₂O (1,0 L) s-a adăugat NaOH (3,3 g, 82,5 mmol, 0,1 echiv). După ce amestecul de reacție a fost răcit la 0°C, s-a adăugat în picătură oxid de etilen (100,0 g, 2,26 mol, 2,75 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 0-25°C într-o baie de apă/gheață. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x500 mL de acetat de etil pentru a îndepărta oxidul de etilen nemodificat. Stratul apos a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost triturat cu EtOH (200 mL) timp de 1 oră și filtrat. Acest lucru a condus la hidroxiethylcisteină. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 166,2; Timp de retenție 0,174 min. ¹H-RMN: (300 MHz, D₂O, ppm): δ 3,83 (dd, J=3,0, 6,0 Hz, 1H), 3,67 (t, J= 6,0, 2H), 3,04(dd, J= 14,8, 4,4 Hz, 1H), 2,97 (dd, J= 14,8, 7,4 Hz, 1H), 2,68 (t, J= 6,0, 2H).

Etapa 2

La un amestec de hidroxiethylcisteină (130,0 g, 786,8 mmol, 1,0 echiv) și KHCO₃ (165,4 g, 1,65 mol, 2,1 echiv) în dioxan (700 mL, 8,26 mol, 10,5 echiv) și H₂O (700 mL) s-a adăugat CbzCl (147,6 g, 865 mmol, 1,1 echiv) în picătură la 0°C în 30 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la 0-25°C. Solvenții s-au evaporat și reziduul s-a dizolvat în DMF (1000 mL). S-a adăugat BnBr (148 g, 0,86 mol, 1,1 echiv) și amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 ore la 0-25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de 1000 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x1000 mL de EtOAc, stratul organic combinat a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:50 până la 1:5). Acest lucru a condus la benzil (2R)-2-[(benziloxi)carbonil]amino]-3-[(2-hidroxiethyl)sulfanil]propanoat. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 390,5; Timp de retenție 1,146 min. ¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,39-7,33 (m, 10H), 5,83 (br, 1H), 5,26 (d, J= 4,7 Hz, 2H), 5,17(s, 2H), 4,71-4,65 (m, 1H), 3,69-3,63(m, 2H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 2H).

Etapa 3

Într-un flacon de 2500 mL cu 3 găuri, cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de argon, a fost plasat benzil (2R)-2-[(benziloxi)carbonil]amino]-3-[(2-hidroxiethyl)sulfanil]propanoat (90,0 g, 231 mmol, 1,0 echiv), THF (1,0 L), DEAD (48,3 g, 277 mmol, 1,2 echiv). După ce reacția a fost răcită la 0°C, s-a adăugat PPh₃ (78,8 g, 300 mmol, 1,3 echiv) în THF (100 mL) în picătură. Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 0-25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (1:100 până la 1:5). Acest lucru a condus la 3,4-dibenzil (3R)-tiomorfolină-3,4-dicarboxilat. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 372,1; Timp de retenție 1,312 min.

Etapă 4

Într-un flacon de 2500 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, a fost plasat 3,4-dibenzil (3R)-tiomorfolină-3,4-dicarboxilat (100,0 g, 269 mmol, 1,0 echiv), DCM (1,0 L). Reacția a fost răcită la 0°C, s-a adăugat TMSI (161,6 g, 0,81 mol, 3 echiv) în picătură. Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 0-25°C într-o baie de apă/gheață. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 mL de MeOH. Amestecul rezultat a fost concentrat. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 1 cu HCl (2 mol/L). Soluția rezultată a fost extrasă cu 2x500 mL de MTBE, și straturile apoase au fost combinate. S-a utilizat NaHCO₃ (2 mol/L) pentru a ajusta pH-ul la 8. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x500 mL de acetat de etil. Stratul organic combinat a fost uscat pe Na₂SO₄ și concentrat sub presiune redusă. Acest lucru a condus la benzil (3R)-tiomorfolină-3-carboxilat. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 238,1; Timp de retenție 1,026 min; ¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,43-7,33 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 3,74 (dd, J= 8,6, 3,4 Hz, 1H), 3,40 (ddd, J= 12,5, 4,9, 3,0 Hz, 1H), 3,04 (ddd, J= 12,5, 9,8, 2,7 Hz, 1H), 2,90 (ddd, J= 13,2, 3,4, 1,3 Hz, 1H), 2,82 (dd, J= 13,3, 8,6 Hz, 1H), 2,70 (ddd, J= 12,9, 9,8, 3,0 Hz, 1H), 2,48 (dddd, J= 13,3, 4,9, 2,7, 1,3 Hz, 1H).

Etapă 5

La o suspensie de LiAlH₄ (13,2 g, 347 mmol, 1,5 echiv) în THF (1000 mL) s-a adăugat (3R)-tiomorfolină-3-carboxilat de benzil (55,0 g, 231,7 mmol, 1,0 echiv) în THF (100 mL) în picătură la 0°C. După ce soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 0-25°C, reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 g de Na₂SO₄ · 10H₂O. Soluția rezultată a fost diluată cu 500 mL de THF, și solidele au fost filtrate afară. Amestecul rezultat a fost concentrat, și reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (1:50 până la 2:1). Acest lucru a condus la (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 134,1; Timp de retenție 0,464 min; ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 4,64 (br, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 4H), 2,43-2,26 (m, 4H).

Etapă 6

Într-un flacon de 300 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, a fost plasat acid 2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilic (20,00 g, 71,06 mmol, 1,00 echiv), (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (10,41 g, 78,14 mmol, 1,10 echiv), DCM (300,00 mL), și DIEA (18,37 g, 142,13 mmol, 2,00 echiv). Acest lucru a fost urmat de adăugarea de HATU (32,43 g, 85,28 mmol, 1,20 echiv), în porții la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 200 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x200 mL de diclorometan, și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Reziduul a fost aplicată pe o coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (30%). Acest lucru a condus la [(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il] metanol. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 397,30.

Etapă 7

Într-un flacon de 1000 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, a fost plasat 2,6-dihidroxibenzaldehidă (7,52 g, 54,45 mmol, 1,20 echiv), [(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il] metanol (18,00 g, 45,38 mmol, 1,00 echiv), PPh₃ (14,28 g, 54,46 mmol, 1,20 echiv), și DCM (400,00 mL). Acesta a fost urmat de adăugarea de DIAD (11,01 g, 54,46 mmol, 1,20 echiv) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (15%). Acest lucru a condus la 2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 517,35.

Etapă 8

Într-un flacon de 500 mL cu fund rotund, a fost plasată 2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (13,50 g, 26,13 mmol, 1,00 echiv) și EA (20,00 mL). La cele de mai sus a fost introdus în picătură cu agitare la 0°C HCl(g) în EA (52,25 mL, 104,50 mmol, 4,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 80 mL de apă. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 7-8 cu Na₂CO₃ saturată. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x100 mL de diclorometan, și straturile organice combinate și uscate într-un cuptor sub presiune redusă, și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Coloană, coloană XBridge Prep C18 OBD, 19cm, 150mm, 5μm; fază mobilă, apă (0,1% HCOOH) și ACN (30% fază B până la 50% în 11 min); Detector, 254. Acest lucru a condus la 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-(2-(2-hidroxi)etil)piridin-3-carbonil]tiomorfolin-3-il] metoxi]benzaldehydă.

Condițiile HPLC chirale au fost după cum urmează: Instrument: SHIMADZU LC-20AT; fază mobilă A: n-Hexan(0,1%TFA); fază mobilă B: etanol; conc. de fază B: 50,0%; Debit: 1,000 mL/min; Coloană: Lux Celuloză-4, 4,6*100 mm, 3/μm. Timp de retenție HPLC chirală = 5,41 min.

LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 403,2; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,80-11,73 (m, 1H), 10,33 (br, 1H), 8,56 (dd, J = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,90-7,39 (m, 2H), 7,37-7,19 (m, 1H), 6,81-6,63 (m, 1H),

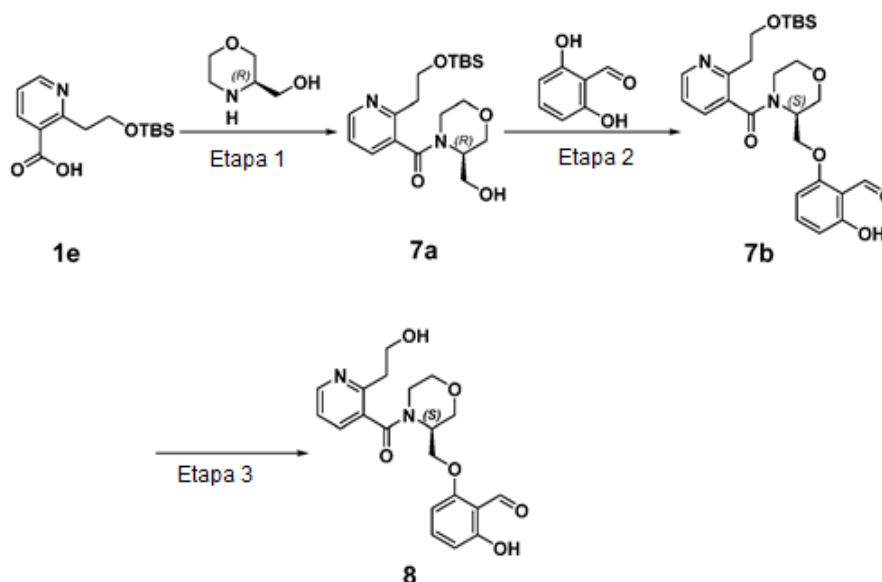
6,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,49-4,60 (m, 1H), 4,60-4,05 (m, 2H), 3,88-3,36 (m, 4H), 3,20-2,61 (m, 6H), 2,43 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H).

Pe baza produsului din Schema 6B, s-a determinat că compusul 10, enantiomerul 2 corespunde cu (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehida.

Exemplul 7: (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă, Compusul 8

Compusul 8 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 7.

Schema 7



Etapa 1: Sinteză de (R)-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanonă (7a).

La o soluție de acid 2-[2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil]piridin-3-carboxilic (1,50 g, 5,33 mmol, 1,00 echiv) și clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,98 g, 6,39 mmol, 1,20 echiv) în DCM (20 mL) s-a adăugat DIEA (2,07 g, 15,99 mmol, 3,00 echiv), urmată de adăugarea de HATU (2,43 g, 6,39 mmol, 1,20 echiv) în porții peste 5 minute. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei, diluată cu 50 mL de H₂O. Soluția rezultată a fost extrasă cu 2x30 mL de diclorometan și straturile organice au fost separate, combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și filtrate. Filtratul a fost concentrat pentru a da un reziduu care a fost purificat pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (2/1) ca eluant. Acest lucru a condus la (R)-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanonă. LCMS (ES) [M+H]⁺ mlz: 381,2.

Etapa 2. Sinteză de (S)-2-((4-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă (7b).

O soluție de (R)-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanonă (600 mg, 1,57 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (261 mg, 1,89 mmol, 1,20 echiv), și PPh₃ (496 mg, 1,89 mmol, 1,20 echiv) în DCM (10 mL) a fost purjată și menținută cu o atmosferă inertă de azot. La acest amestec s-a adăugat DIAD (382 mg, 1,89 mmol, 1,20 echiv) în picătură cu agitare la 0°C peste 5 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei, diluată cu 20 mL de H₂O. Soluția rezultată a fost extrasă cu 2x20 mL de diclorometan și straturile organice combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și filtrate. Filtratul a fost concentrat pentru a da produsul brut care a fost purificat prin HPLC Prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană, C18 gel de siliciu; fază mobilă, H₂O (0,1% HCOOH)/acetonitril („ACN”) = 2/1 creștere la H₂O (0,1% HCOOH)/ACN = 1/4 în 18 min; Detector, UV 254 nm. Acest lucru a condus la (S)-2-((4-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+H]⁺ mlz: 501,2.

Etapa 3. Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă (8).

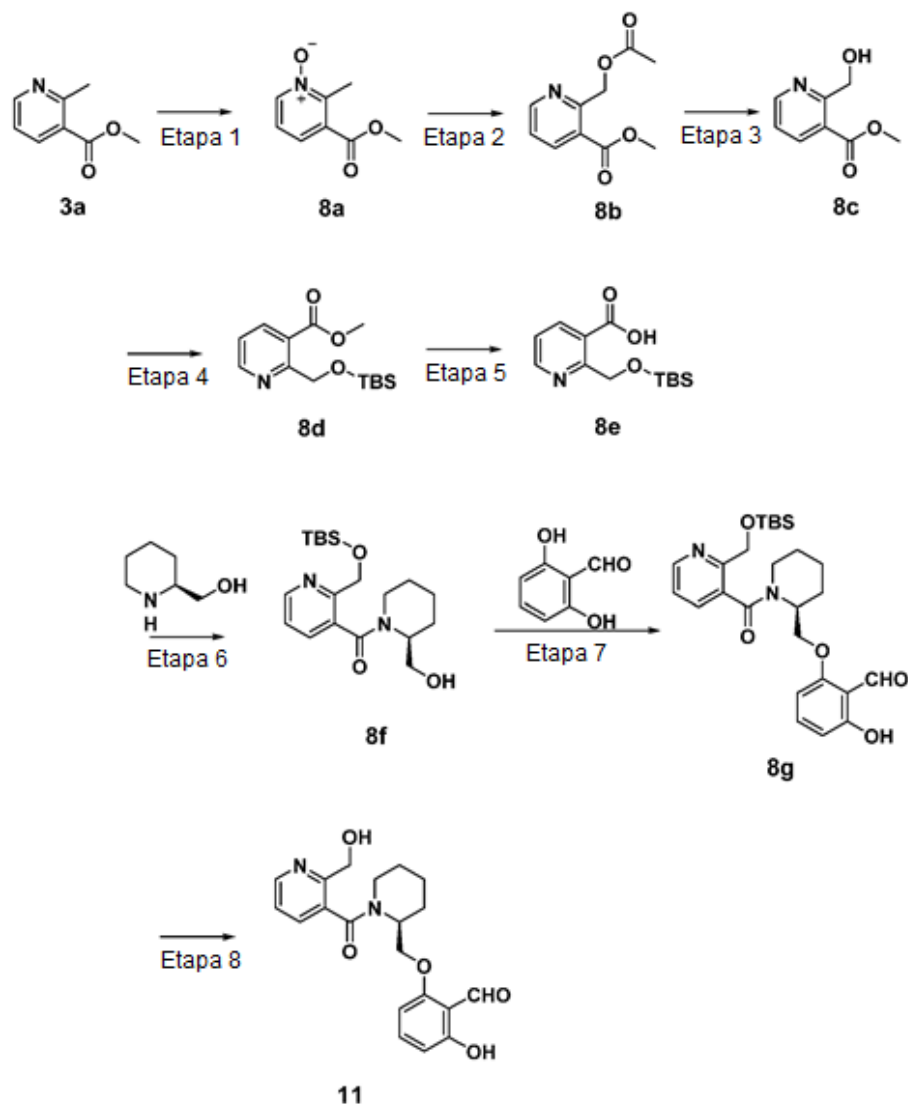
S-a adăugat acid formic (HCOOH, 1 mL) la o soluție de (S)-2-((4-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă (450 mg, 0,89 mmol, 1,00 echiv) în ACN (5,00 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 40°C, răcită la temperatura camerei și diluată cu 5 mL de ACN. Amestecul a fost concentrat pentru a da produsul brut, care a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Coloană, coloană

Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5um; fază mobilă, apă(0,1% FA) și ACN (37% fazăB până la 45% în 10 min); Detector, UV 254 nm. Acest lucru a condus la (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă. LCMS (ES) $[M+H]^+$ m/z : 387,1.

Exemplul 8. (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă, Compusul 11

Compusul 11 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 8.

Schema 8



Etapa 1: Sinteză de 3-(metoxycarbonil)-2-metilpiridină 1-oxid

La o soluție de 2-metilpiridin-3-carboxilat de metil (15,00 g, 99,23 mmol, 1,0 echiv) în DCM (150 mL) la 0°C s-a adăugat acid 3-cloroperbenzoic („*m*-CPBA“, 34,4 g, 199,34 mmol, 2,0 echiv). Amestecul de reacție a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă cu Na₂CO₃ apoasă saturată (100 mL), și faza organică a fost separată și uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Soluția a fost filtrată, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu diclorometan/metanol (10/1), furnizând 3-(metoxycarbonil)-2-metilpiridină 1-oxid. LCMS (ES) $[M+H]^+$ m/z : 168.

Etapa 2. Sinteză de 2-(acetoximetil)nicotinat de metil

Un amestec de 3-(metoxycarbonil)-2-metilpiridină 1-oxid (8,00 g) în anhidridă acetică (80 mL) a fost încălzit timp de 5 ore la 140°C. După ce s-a răcit la temperatura camerei, excesul de lichid a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul a fost suspendat în apă (50 mL) și extras cu 3x50 mL de diclorometan. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrată, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (15%), furnizând 2-(acetoximetil)nicotinat de metil. LCMS (ES) $[M+H]^+$ m/z : 210.

Etapă 3. Sinteză de 2-(hidroximetil)nicotinat de metil

La o soluție de 2-(acetoximetil)nicotinat de metil (7,90 g, 37,76 mmol, 1,0 echiv), în MeOH (80 mL) s-a adăugat clorură de acetyl (3,60 g, 45,86 mmol, 1,2 echiv). Soluția de reacție a fost agitată peste noapte la temperatura camerei; apoi, solventul a fost îndepărtat sub presiune redusă, și reziduul rezultat a fost dizolvat în apă (20 mL). PH-ul a fost ajustat până la 8 cu NaHCO₃ solid și extras cu acetat de etil (30 mL * 3). Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrată, și filtratul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1), dând 2-(hidroximetil)piridin-3-carboxilat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 168.

Etapă 4. Sinteză de 2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinat de metil

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, a fost plasat 2-(hidroximetil)piridin-3-carboxilat de metil (2,80 g, 16,75 mmol, 1,0 echiv), DCM (40 mL), și imidazol (2,27 g, 33,34 mmol, 2,0 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de t-butildimetilclorosilan (4,04 g, 26,81 mmol, 1,6 echiv) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă (30 mL), extrasă cu 3x50 mL de diclorometan. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat anhidru și filtrată, și filtratul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (10%), dând 2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 282.

Etapă 5. Sinteză de acid 2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinic

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, a fost plasat 2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinat de metil (4,20 g, 14,92 mmol, 1,0 echiv), MeOH (30 mL), și H₂O (15 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de LiOH·H₂O (1,25 g, 29,79 mmol, 2,0 echiv) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei, apoi concentrat pentru a îndepărta solventul, și valoarea pH-ului reziduului a fost ajustată până la 7 cu acid citric. Soluția a fost filtrată, și solidul a fost uscat sub lampă cu infraroșii. S-a obținut acid 2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinic. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 268.

Etapă 6. Sinteză de (S)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanonă

Într-un flacon de 50 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, a fost plasat acid 2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinic (615 mg, 2,30 mmol, 1,0 echiv), (2S)-piperidin-2-ilmetanol (318 mg, 2,76 mmol, 1,2 echiv), DCM (10 mL), DIEA (594 mg, 4,60 mmol, 2,0 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (1,05 g, 2,76 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (80%). S-a obținut (S)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanonă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 365.

Etapă 7. Sinteză de (S)-2-((1-(2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil) piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehidă

Într-o fiolă de 40 mL purjată și menținută cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (S)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il) metanonă (316 mg, 0,87 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxi-benzaldehidă (143 mg, 1,04 mmol, 1,2 echiv), PPh₃ (340 mg, 1,30 mmol, 1,5 echiv), și THF (15 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (262 mg, 1,30 mmol, 1,5 echiv) la 0°C. După adăugare, soluția de reacție a fost agitată peste noapte la temperatura camerei și apoi concentrată pentru a îndepărta solventul. Reziduul rezultat a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1). S-a obținut (S)-2-((1-(2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 485.

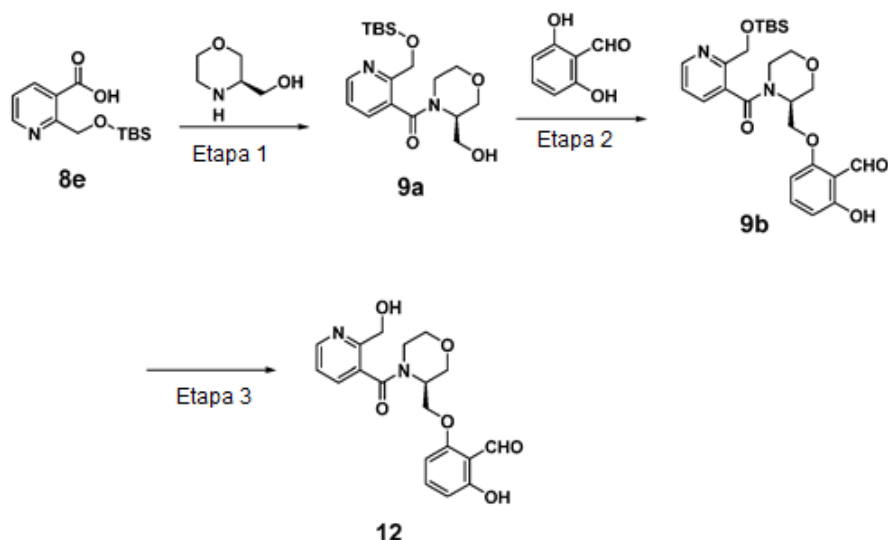
Etapă 8. Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, a fost plasată (S)-2-((1-(2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehidă (250 mg, 0,52 mmol, 1,0 echiv) în EA (3ml). La soluția de mai sus s-a adăugat HCl(g) (2 M în EA) (5,0 mL) la 0°C, și amestecul a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatura camerei. Reacția a fost apoi diluată prin adăugarea de apă (20 mL), și valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 8 cu NaHCO₃ solid și extrasă cu 3x20 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost concentrată sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin HPLC Prep cu condițiile: (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Coloană, coloană Kinetex EVO C18, 21,2*150, 5μm, fază mobilă, apă (0,1% acid formic) și CH₃CN (10% fază B până la 90% în 15 min), detector, UV 254 nm. S-a obținut (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă. LCMS-PH-(ES, m/z): [M+H]⁺: 371,1; [M+Na]⁺: 393,1.

Exemplul 9. (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă, Compusul 12

Compusul 12 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 9A.

Schema 9A



Etapa 1: Sinteză de (R)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanonă

La o soluție de acid 2-[[[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-3-carboxilic (530 mg, 1,98 mmol, 1,0 echiv), clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (364 mg, 2,38 mmol, 1,2 echiv), și DIEA (768 mg, 5,94 mmol, 3,0 echiv) în DCM (10 mL) s-a adăugat HATU (905 mg, 2,38 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Soluția a fost apoi concentrată pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (60%). S-a obținut (R)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanonă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 367.

Etapa 2. Sinteză de (S)-2-((4-(2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă

Într-o fiolă de 40-mL purjată și menținută cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (R)-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino) metanonă (630 mg, 1,72 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (284 mg, 2,06 mmol, 1,2 echiv), PPh_3 (540 mg, 2,06 mmol, 1,2 echiv), THF (20 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de DBAD (474 mg, 2,06 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Soluția a fost concentrată în vid pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1). S-a obținut (S)-2-((4-(2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 487.

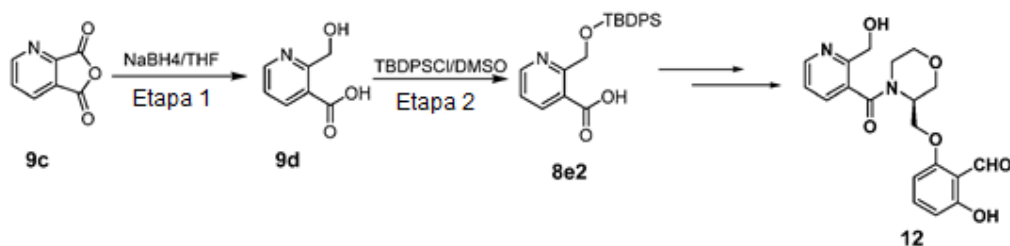
Etapa 3. Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă

Într-un flacon de 25 mL cu fund rotund, a fost plasată (S)-2-((4-(2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă (380 mg, 0,78 mmol, 1,0 echiv). La cele de mai sus, s-a adăugat HCl (g) (2 M) în EA (5 mL) la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă (10 mL), și valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 8 cu $NaHCO_3$ solid și extrasă cu 3x10 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrată, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Coloană, coloană Kinetex EVO C18, 21,2*150, 5 μ m, fază mobilă, apă (0,1% acid formic) și CH_3CN (10% fază B până la 50% în 15 min), detector, UV 254 nm. S-a obținut (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 373,1; $[M+Na]^+$: 395,1.

Sinteză alternativă: Schema 9B.

Alternativ, Compusul 12 poate fi sintetizat așa cum se arată în Schema 9B utilizând proceduri similare cu cele descrise în Schema 9A.

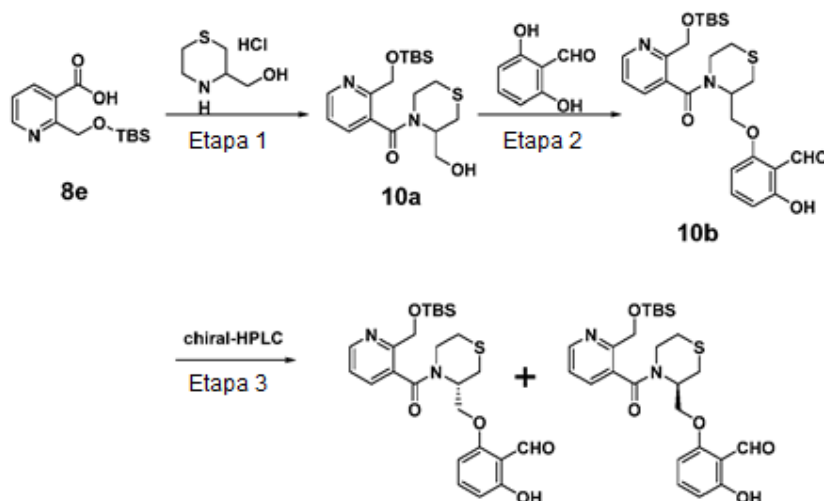
Schema 9B



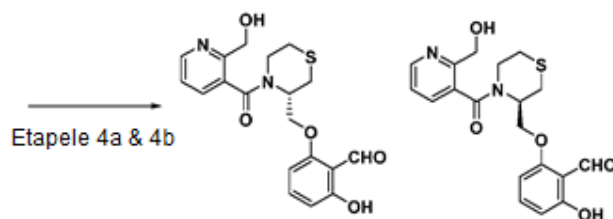
Compusul 9c poate fi convertit în 9d utilizând metode cunoscute în domeniu (de exemplu, tetrahidroborat de sodiu; acid acetic în tetrahidrofuran la 15°C; timp de 4 ore). Apoi, utilizând o grupare de protecție silil cum ar fi TBDPS (terț-butildifenilsilil), intermediarul 8e2 poate fi convertit în compusul 12 utilizând condiții similare cum s-a descris în Schema 9A.

Exemplul 10. (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă și (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă

Schema 10A



Enantiomerii 1 și 2 ai 10b

Compusul 13
Enantiomerii 1 și 2

10 Etapa 1. Sinteză de (2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)tiomorfolino)metanonă

La o soluție de acid 2-[[[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piridin-3-carboxilic (1,20 g, 4,50 mmol, 1,00 echiv) și clorhidrat de tiomorfolin-3-ilmetanol (912 mg, 5,40 mmol, 1,20 echiv) în DMF sub azot la 0°C s-a adăugat DIEA (909 mg, 9,00 mmol, 2,00 echiv). Aceasta a fost urmată de adăugarea de HATU (2,05 g, 5,40 mmol, 1,20 echiv) în câteva loturi la 0°C. Amestecul a fost lăsat să se încălzească încet la temperatura camerei și s-a agitat timp de 16 ore. Reacția a fost diluată cu apă (100 mL) și extrasă cu 3 × 100 mL de acetat de etil. Stratul organic combinat a fost spălat cu 3 × 50 mL de saramură, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu și eluat cu acetat de

etil/eter de petrol (de la 0% până la 100% acetat de etil). Îndepărtarea solvenților a produs [4-(2-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 383.

Etapă 2. Sinteză de 2-((4-(2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehidă

La un amestec de [4-(2-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-3-carbonil) tiomorfolin-3-il]metanol (1,20 g, 3,14 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxi-benzaldehidă (519 mg, 3,76 mmol, 1,20 echiv), și PPh_3 (0,99 g, 3,76 mmol, 1,20 echiv) în THF (50,0 mL) sub azot la 0°C s-a adăugat o soluție de DBAD (0,87 g, 3,76 mmol, 1,20 echiv) în THF (1 mL) în picătură peste 15 min. Amestecul rezultat a fost agitat timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul de reacție a fost concentrat pentru a îndepărta solvenții, și reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu, eluat cu acetat de etil/eter de petrol (1:0). După îndepărtarea solvenților, acest lucru a produs 2-[[4-(2-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehidă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 503.

Etapă 3. Separarea HPLC chirală a compusului 10b.

2-[[4-(2-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxi-benzaldehidă racemică a fost purificată prin HPLC Prep chirală cu următoarele condiții: Agela HP-Flash (model: HP-1000); fază mobilă: A:n-Hexan/DCM=5/1; B:Etanol; Debit: 30mL/min; Coloană: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 mm, 3 μ m; și Gradient:20%B în 15min; 220nm.

Acestea au condus la fiecare din enantiomerii 1 și 2 ai compusului 10b (R_t = 10 min și respectiv 12 min). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 503.

Etapă 4a. Îndepărtarea grupării TBS pentru a da Compusul 13, Enantiomerul 1.

La o soluție de enantiomer 1 al compusului 10b (119 mg, 0,24 mmol, 1,00 echiv) în THF (10,0 mL) s-a adăugat trihidrofluorură de trietilamină („TEA,3HF“) (458 mg, 2,84 mmol, 12,0 echiv). Reacția a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. Solvenții au fost îndepărtați, și reziduul a fost aplicat pe o coloană C18 cu gel de siliciu cu fază A: apă/0,05% TFA, fază mobilă B: acetonitril; debit: 1,5 mL/min; gradient: 5%B până la 100%B în 1,2 min, menținut 0,6 min. Acestea au condus la Compusul 13, Enantiomerul 1. R_t = 3,614 minute; LCMS (ES, m/z): $[MH]^+$ 389,1.

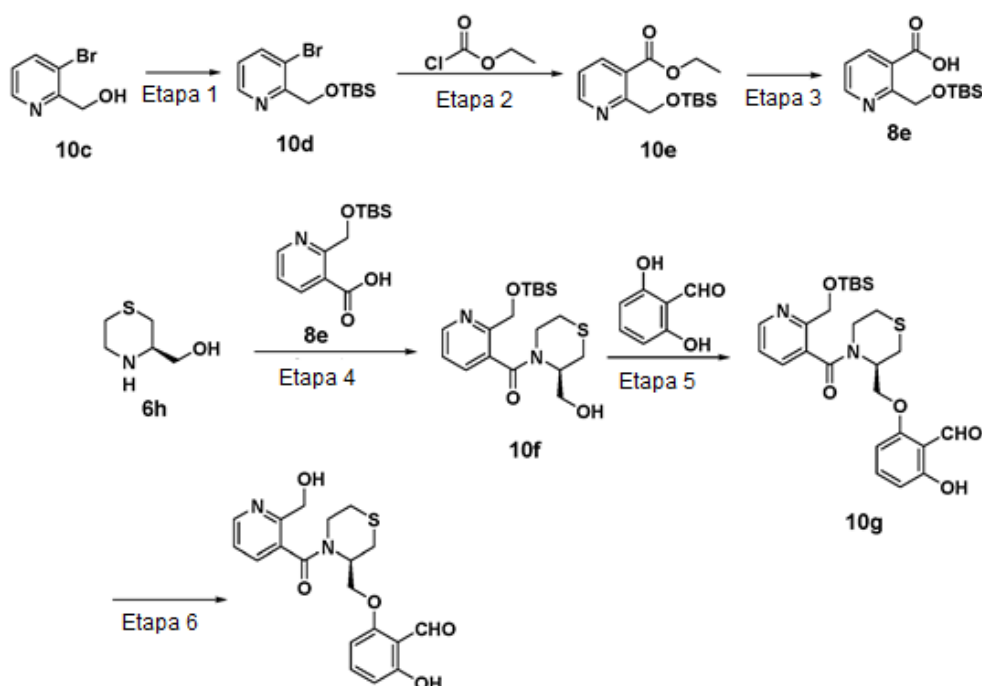
Etapă 4b. Îndepărtarea grupării TBS pentru a da Compusul 13, Enantiomerul 2.

La o soluție de enantiomer 2 al compusului 10b (120 mg, 0,24 mmol, 1,00 echiv) în THF (10,0 mL) s-a adăugat TEA,3HF (461 mg, 2,87 mmol, 12,0 echiv). Amestecul a fost agitat timp de 16 ore la temperatura camerei. Solvenții au fost îndepărtați, și reziduul a fost aplicat pe o coloană C18 cu gel de siliciu cu fază A: apă/0,05% TFA, fază mobilă B: acetonitril; debit: 1,5 mL/min; gradient: 5%B până la 100%B în 1,2 min, menținut 0,6 min. Acestea au condus la Compusul 13, Enantiomerul 2. R_t = 4,387 minute; LCMS (ES, m/z): $[MH]^+$ 389,1; $[MNa]^+$ 411,1.

Sinteză alternativă de (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă

Alternativ, (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă poate fi făcută direct din (R)-tiomorfolin-3-ilmetanolul chiral cum s-a reprezentat în Schema 10B.

Schema 10B

**Etapa 1**

Într-un flacon de 2 L cu trei gâturi cu fund rotund, a fost plasată o soluție de (3-bromopiridin-2-il)metanol (50 g, 0,267 mol, 1,0 echiv) în DCM (1,0 L) și 1H-imidazol (36,4 g, 0,534 mol, 2,0 echiv). După ce amestecul a fost răcit la 0°C, s-a adăugat terț-butil(cloro)dimetilsilan (48,1 g, 0,320 mol, 1,2 echiv) din trei loturi. Soluția de reacție a fost încălzită la temperatura camerei și agitată timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu H₂O (1,0 L) și extras cu 2x500 mL de DCM. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă, și reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:10) pentru a furniza compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 302.d

Etapa 2

Într-un flacon de 2 L cu trei gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, a fost plasată o soluție de 3-bromo-2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piridină (70,0 g, 0,233 mol, 1,0 echiv) în THF (700 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de *n*-BuLi (2,5 M în hexan) (102,5 mL, 0,256 mol, 1,1 echiv) în picătură cu agitare la -78°C. După adăugare, amestecul a fost agitat timp de 0,5 ore, și s-a adăugat carbonocloridat de etil (37,8 g, 0,350 mol, 1,5 echiv) la aceeași temperatură și s-a agitat timp de 1 oră. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 500 mL de NH₄Cl apoasă și extrasă cu 2x600 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrată, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:4) pentru a furniza compusul din titlu. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 296.

Etapa 3

Într-un flacon de 1 L cu trei gâturi cu fund rotund, au fost plasate 2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinat de etil (38,6 g, 0,131 mol, 1,0 echiv), MeOH (400 mL), și H₂O (200 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de LiOH·H₂O (11,0 g, 0,262 mol, 2,0 echiv) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și valoarea pH-ului reziduului a fost ajustată până la 7 cu acid citric. Soluția a fost filtrată, și solidul a fost uscat sub lampă cu infraroșii. S-a obținut acidul 2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinic. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 268.

Etapa 4

Compusul 6h a fost preparat cum s-a descris în Schema 6B. La o soluție de acid 2-[[((terț-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-3-carboxilic (10,0 g, 37,3 mmol, 1,0 echiv), DIPEA (12,1 g, 93,5 mmol, 2,5 echiv) și HATU (17,06 g, 44,877 mmol, 1,20 echiv) în DMF (100 mL) s-a adăugat (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (4,98 g, 37,397 mmol, 1,00 echiv) la 0°C în porții. Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la 0-25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 200 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x200 mL de acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:100 până la 1:10). Acestea au condus la [(3R)-4-(2-[[((terț-butildimetilsilil)oxi)metil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol]. LCMS

(ES) $[M+1]^+$ m/z: 383,2; Timp de retenție 1,138 min. $^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,60 (dd, $J=4,8,1,5$ Hz, 1H), 7,67-7,53 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 5,37-4,90 (m, 2H), 4,86-4,74 (m, 1H), 4,38-4,22 (m, 1H), 3,90-3,61 (m, 1H), 3,58-3,42 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,94-2,39 (m, 4H), 0,96-0,88 (m, 9H), 0,21-0,01(m, 6H).

5 Etapa 5

O soluție de [(3R)-4-(2-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-3-carbonil) tiomorfolin-3-il]metanol (11,0 g, 28,7 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (4,7 g, 34,5 mmol, 1,2 echiv) și PPh_3 (9,8 g, 37,3 mmol, 1,3 echiv) în DCM (1,1 L) a fost răcită la 0°C sub atmosferă de Ar. S-a adăugat în picătură o soluție de DBAD (7,28 g, 230,2 mmol, 1,1 echiv) în DCM (100 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la $0-25^\circ\text{C}$. Reacția a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:100 până la 1:5). Acestea au condus la 2-[[[(3R)-4-(2-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă.

LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 503,2; Timp de retenție 1,223 min. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11,74 (br, 1H), 10,24 (br, 1H), 8,59 (dd, $J=4,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,88-7,41(m, 3H), 6,76-6,54 (m, 2H), 5,44-5,32 (m, 1H), 4,90-4,44 (m, 4H), 3,37-3,18 (m, 2H), 3,22-2,69 (m, 4H), 0,89-0,72 (m, 9H), 0,13-0,11(m, 6H).

Etapa 6

Într-un flacon de 500 mL cu 3 găuri cu fund rotund, au fost plasate 2-[[[(3R)-4-(2-[[terț-butildimetilsilil]oxi]metil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (13,6 g, 27,0 mmol, 1,0 echiv) și THF (150 mL). După ce reacția a fost răcită la 0°C , s-a adăugat o soluție de TEA·3HF (13,0 g, 80,9 mmol, 3,0 echiv) în picătură. Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la $0-25^\circ\text{C}$. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 8 cu NaHCO_3 (2 mol/L). Soluția rezultată a fost extrasă cu acetat de etil (200 mLx3), și straturile organice combinate și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană, C18 gel de siliciu; fază mobilă, MeCN=10/90 creștere la MeCN=90/10; detector, 220. Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-(2-(hidroximetil)]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]benzaldehydă. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 389,1; Timp de retenție 1,060 min.

Timp de retenție al SFC analitică: 3,641 min. Condițiile pentru SFC au fost după cum urmează: nume instrument: Shimadzu LC30AD SF; coloană: OD-3, $100 \times 3,0$ mm, 3 μm ; coloană ID: OD3SCK-TG002; temperatură cuptor: 35°C ; flux total: 2,5000 mL/min; Conc. inițială a pompei B: 10,0%; presiune BPR: 15,00 MPa.

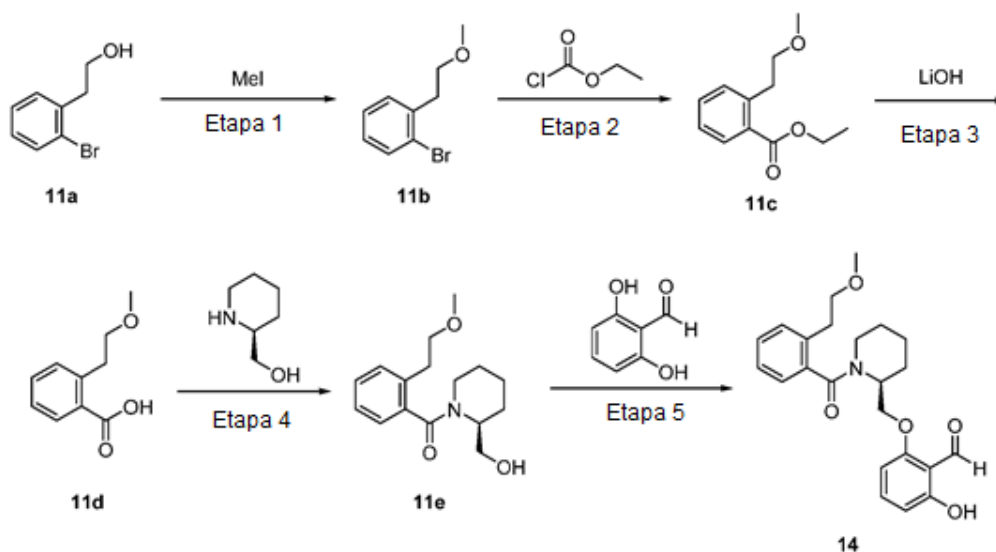
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11,77 (br, 1H), 10,30 (br, 1H), 8,54 (dd, $J=4,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,76-7,36 (m, 3H), 6,75-6,52 (m, 2H), 5,45-4,07 (m, 6H), 3,46-2,72 (m, 5H), 2,51-2,39(m, 1H).

Pe baza produsului din Schema 10B, s-a determinat că Compusul 13, Enantiomerul 1 corespunde cu (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil) tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă.

Exemplul 11. (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă, Compusul 14

Compusul 14 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 11.

Schema 11



Etapă 1. Sinteză de 1-bromo-2-(2-metoxietil)benzen

Într-un flacon de 500 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot au fost plasate 2-(2-bromofenil)etanol (10,0 g, 49,7 mmol, 1,00 echiv) și DMF (100 mL) răcit la 0°C cu apă cu gheață, și apoi s-a adăugat NaH (2,39 g, 99,5 mmol, 2,00 echiv) în câteva porții. Soluția rezultată a fost agitată timp de 40 min la 0°C, și apoi s-a adăugat în picătură MeI (10,59 g, 74,610 mmol, 1,50 echiv) cu agitare la 0°C peste 15 minute. Soluția rezultată a fost lăsată să se încălzească până la temperatura camerei cu agitare timp de încă 5 ore suplimentare. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă/gheață. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3 × 100 mL de acetat de etil și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/hexan (1:3) ca eluenți. Acestea au condus la 1-bromo-2-(2-metoxietil)benzen. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 215.

Etapă 2. Sinteză de 2-(2-metoxietil)benzoat de etil

Într-un flacon de 500 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot au fost plasate 1-bromo-2-(2-metoxietil)benzen (10,0 g, 46,5 mmol, 1,00 echiv) și THF (100 mL). Amestecul a fost răcit la -78°C, și s-a adăugat în picătură în soluție n-butillitiu (39 mL, 97,7 mmol, 2,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 40 min la -78°C, apoi s-a adăugat în picătură cloroformiat de etil (7,57 g, 69,757 mmol, 1,50 echiv). Soluția rezultată a fost adusă la temperatura camerei cu agitare timp de încă 5 min suplimentare la -78°C și apoi a fost agitată timp de încă 16 ore suplimentare la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă/gheață. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3 × 100 mL de acetat de etil, și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:5) ca eluant. Acestea au condus la 2-(2-metoxietil)benzoatul de etil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 209.

Etapă 3. Sinteză de acid 2-(2-metoxietil)benzoic

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund au fost plasate 2-(2-metoxietil)benzoat de etil (1,20 g, 5,76 mmol, 1,00 echiv), LiOH (0,55 g, 23,0 mmol, 4,00 echiv) și THF (15,0 mL), și H₂O (3,00 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la 50°C într-o baie cu ulei. Amestecul de reacție a fost răcit cu o baie de apă/gheață. PH-ul soluției a fost ajustat până la 5 cu HCl (2M). Soluția rezultată a fost extrasă cu 3 × 50 mL de acetat de etil, și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate sub vid. Acestea au condus la acidul 2-(2-metoxietil)benzoic. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 181.

Etapă 4. Sinteză de [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)benzoil]piperidin-2-il]metanol

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund au fost plasate acid 2-(2-metoxietil)benzoic (550 mg, 3,05 mmol, 1,00 echiv), (2S)-piperidin-2-ilmetanol (421 mg, 3,66 mmol, 1,20 echiv), HATU (2,32 g, 6,10 mmol, 2,00 echiv), DIEA (788 mg, 6,10 mmol, 2,00 echiv) și DCM (40,00 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de diclorometan, și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate sub vid. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (2:5) ca eluenți. Acestea au condus la [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)benzoil]piperidin-2-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 278.

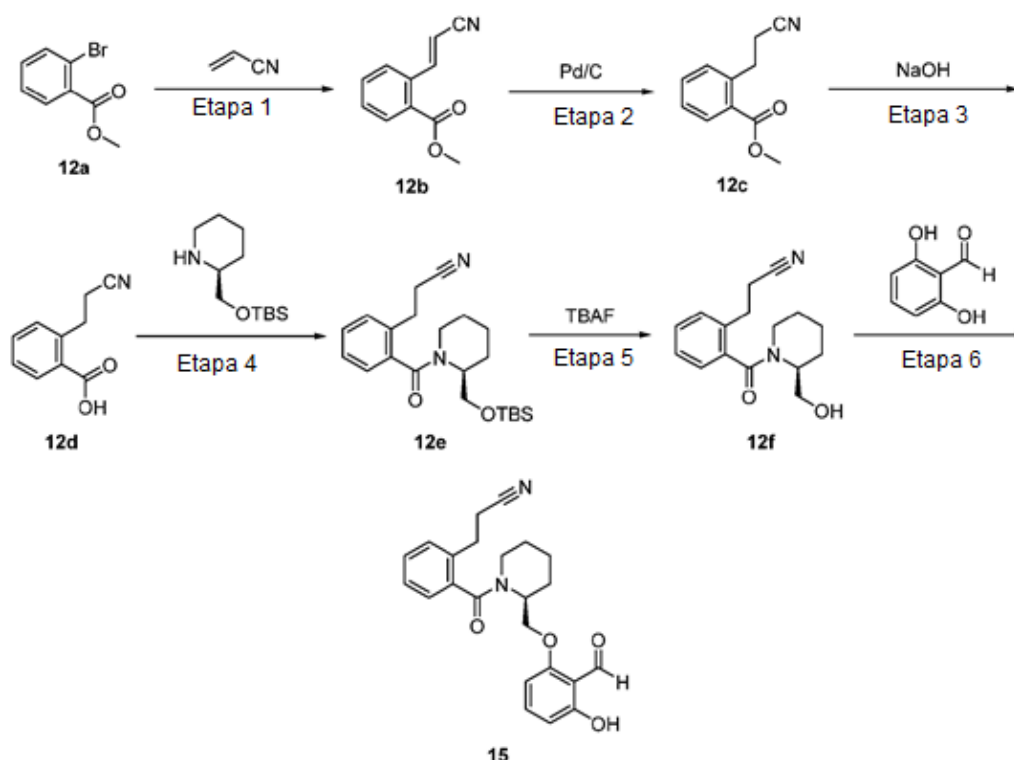
Etapă 5. Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)benzoil)piperidin-2-il) metoxi)benzaldehydă

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot au fost plasate [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)benzoil]piperidin-2-il]metanol (470 mg, 1,70 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (468 mg, 3,39 mmol, 2,00 echiv), PPh₃ (888 mg, 3,39 mmol, 2,00 echiv) și THF (30,0 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 15 min la 0°C, și apoi s-a adăugat în picătură DIAD (685 mg, 3,39 mmol, 2,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 15 min la 0°C. Soluția rezultată a fost încălzită la temperatura camerei cu agitare timp de încă 16 ore suplimentare. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3 × 30 mL de acetat de etil, și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep [Coloană: coloană Atlantis HILIC OBD, 19*150mm*5um; fază mobilă: apă(0,1%FA) și ACN (10% fazăB până la 50% în 10 min, până la 90% în 10 min)]. Acestea au condus la (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 398. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) 11,64 (br, 1H), 10,29 (br, 1H), 7,50-6,98 (m, 5H), 6,81-6,65 (m, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,25-5,11 (m, 1H), 4,48 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 10,2, 6,1 Hz, 1H), 3,65-3,31 (m, 2H), 3,29-2,99 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,88-2,63 (m, 2H), 1,92-1,34 (m, 6H).

Exemplul 12. (S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil) fenil)propannitril, Compusul 15

Compusul 15 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 12.

Schema 12

**Etapa 1. Sinteză de 2-[(1E)-2-cianoeth-1-en-1-il]benzoat de metil**

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-bromobenzoat de metil (5,00 g, 23,251 mmol, 1,00 echiv), acrilonitril (12,34 g, 232,508 mmol, 10,00 echiv), DIEA (6,01 g, 46,502 mmol, 2,00 echiv), și bis(tributylfosfină)paladiu (1,19 g, 2,325 mmol, 0,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:5) ca eluenți. Frațiunile colectate au fost combinate și concentrate. Acestea au condus la 2-[(1E)-2-cianoeth-1-en-1-il]benzoat de metil. GCMS M⁺: 187.

Etapa 2. Sinteză de 2-(2-cianoetil)benzoat de metil

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]benzoat de metil (2,40 g, 12,8 mmol, 1,00 echiv), metanol (50 mL), și Pd/C (0,24 g). Flaconul a fost evacuat și clătit de trei ori cu azot, urmat de clătirea cu hidrogen. Amestecul a fost agitat 16 ore la temperatura camerei sub o atmosferă de hidrogen. Solidele au fost filtrate afară. Amestecul rezultat a fost concentrat. Acestea au condus la 2-(2-cianoetil)benzoatul de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 190,1.

Etapa 3. Sinteză de acid 2-(2-cianoetil)benzoic

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund au fost plasate 2-(2-cianoetil)benzoat de metil (2,20 g, 11,627 mmol, 1,00 echiv), metanol (20 mL), apă (20 mL) și hidroxid de sodiu (0,93 g, 23,252 mmol, 2,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la 25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 mL de apă. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 5 cu HCl (1 mol/L). Solidele au fost colectate prin filtrare. Acestea au condus la acidul 2-(2-cianoetil)benzoic. LCMS (ES) [M-1]⁻ m/z 174,1.

Etapa 4. Sinteză de 3-[2-[(2S)-2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piperidin-1-carbonil]fenil]propannitril

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund au fost plasate acid 2-(2-cianoetil)benzoic (1,80 g, 10,275 mmol, 1,00 echiv), DCM (30,00 mL), (2S)-2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piperidină (2,36 g, 10,275 mmol, 1,00 echiv), HATU (5,86 g, 15,412 mmol, 1,50 echiv) și DIEA (3,98 g, 30,824 mmol, 3,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:2) ca eluenți. Frațiunile colectate au fost combinate și concentrate. Acestea au condus la 3-[2-[(2S)-2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piperidin-1-carbonil]fenil] propannitril. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 387,2.

Etapa 5. Sinteză de 3-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]fenil] propannitril

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 3-[2-[(2S)-2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piperidin-1-carbonil]fenil]propannitril (2,00 g, 5,173 mmol, 1,00 echiv), tetrahidrofuran (20 mL) și TBAF (0,27 g, 1,035 mmol, 0,20 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe

coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:2) ca eluenți. Frațiunile colectate au fost combinate și concentrate. Acestea au condus la 3-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]fenil]propannitril. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 273,2.

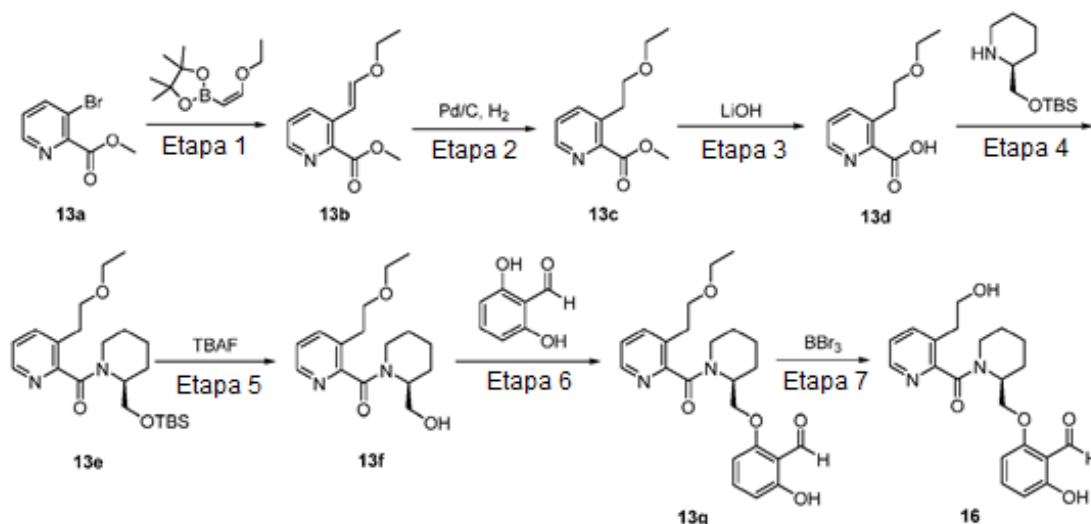
Etapa 6. Sinteză de (S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)propannitril

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate 3-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-carbonil]fenil]propannitril (100,00 mg, 0,367 mmol, 1,00 echiv), tetrahidrofuran (8,00 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (50,72 mg, 0,367 mmol, 1,00 echiv), PPh₃ (115,57 mg, 0,441 mmol, 1,20 echiv), și DIAD (89,10 mg, 0,441 mmol, 1,20 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Amestecul de reacție brut a fost filtrat și supus la HPLC preparativă cu fază inversă (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; eluare cu gradient de 30% MeCN în apă până la 40% MeCN în apă pe o perioadă de 10 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% FA) pentru a furniza (S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidin-1-carbonil)fenil)propannitril. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 393,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (br, 1H), 10,21 (m, 1H), 7,67-7,22 (m, 4H), 7,06-6,33 (m, 2H), 5,31-5,15 (m, 1H), 4,70-4,12 (m, 2H), 3,39-3,12 (m, 2H), 2,86-2,67 (m, 4H), 1,93-1,25 (m, 6H).

Exemplul 13. (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietyl)picolinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă, Compusul 16

Compusul 16 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 13.

Schema 13



Etapa 1. Sinteză de 3-[(E)-2-etoxiethenil]piridin-2-carboxilat de metil

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 2-[(Z)-2-etoxiethenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (4,13 g, 20,85 mmol, 1,50 echiv), 3-bromopiridin-2-carboxilat de metil (3,00 g, 13,89 mmol, 1,00 echiv), dioxan (30,00 mL), H₂O (6,00 mL), Na₂CO₃ (4,42 g, 41,66 mmol, 3,00 echiv), și Pd(PPh₃)₄ (1,60 g, 1,39 mmol, 0,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 80°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate afară, și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (30%) ca eluant. Acestea au condus la 3-[(E)-2-etoxiethenil]piridin-2-carboxilat de metil. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 208.

Etapa 2. Sinteză de 3-(2-etoxietil)piridin-2-carboxilat de metil

Într-un flacon purjat de 100 mL cu fund rotund au fost plasate 3-[(E)-2-etoxiethenil]piridin-2-carboxilat de metil (2,60 g, 12,55 mmol, 1,00 echiv), Pd/C (500,00 mg, 4,69 mmol, 0,37 echiv), și MeOH (30,00 mL). Flaconul a fost evacuat și clătit de trei ori cu azot, urmat de clătirea cu hidrogen. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate afară, și filtratul a fost concentrat. Acestea au condus la 3-(2-etoxietil)piridin-2-carboxilatul de metil. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 210.

Etapa 3. Sinteză de acid 3-(2-etoxietil)piridin-2-carboxilic

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 3-(2-etoxietil)piridin-2-carboxilat de metil (2,50 g, 11,95 mmol, 1,00 echiv), THF (25,00 mL), H₂O (5,00 mL), și LiOH·H₂O (1,00 g, 23,83 mmol, 1,99 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat și a fost ajustat la pH 3-4 cu HCl (1 mol/L). Soluția rezultată a fost extrasă cu

3x20 mL de acetat de etil, și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Acestea au condus la acidul 3-(2-etoxietil)piridin-2-carboxilic. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 196.

Etapă 4. Sinteză de 2-[(2S)-2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piperidin-1-carbonil]-3-(2-etoxietil)piridină

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund au fost plasate (2S)-2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piperidină (2,12 g, 9,22 mmol, 1,00 echiv), acid 3-(2-etoxietil)piridin-2-carboxilic (1,80 g, 9,22 mmol, 1,00 echiv), DCM (20,00 mL), Et₃N (1,87 g, 18,44 mmol, 2,00 echiv), EDCI (2,12 g, 11,06 mmol, 1,20 echiv), și HOBt (1,50 g, 11,06 mmol, 1,20 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x20 mL de diclorometan, și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Acestea au condus la 2-[(2S)-2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piperidin-1-carbonil]-3-(2-etoxietil)piridină. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 407.

Etapă 5. Sinteză de [(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridin-2-carbonil]piperidin-2-il]metanol

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-[(2S)-2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil]piperidin-1-carbonil]-3-(2-etoxietil)piridină (3,00 g, 7,38 mmol, 1,00 echiv), THF (20,00 mL), și TBAF/THF (14,75 mL, 14,75 mmol, 2,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (45%) ca eluant. Acestea au condus la [(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridin-2-carbonil]piperidin-2-il] metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 293.

Etapă 6. Sinteză de 2-[(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridin-2-carbonil]piperidin-2-il] metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate [(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridin-2-carbonil]piperidin-2-il]metanol (1,70 g, 5,81 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,96 g, 6,95 mmol, 1,20 echiv), DCM (40,00 mL), și PPh₃ (1,83 g, 6,98 mmol, 1,20 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (1,41 g, 6,98 mmol, 1,20 echiv) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (30%) ca eluenți. Acestea au condus la 2-[(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridin-2-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 413.

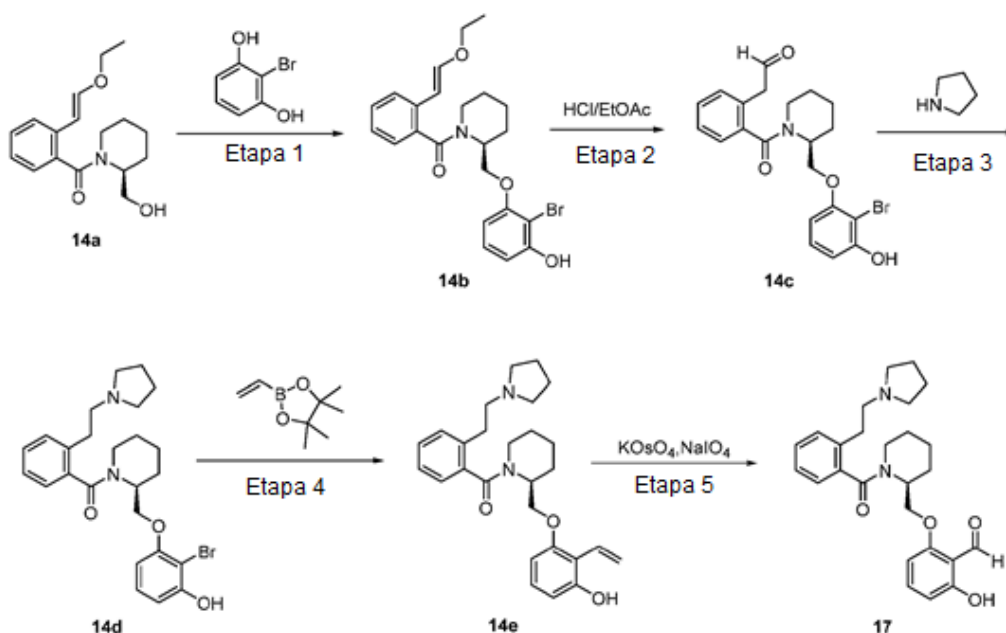
Etapă 7. Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxi)picolinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate 2-[(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridin-2-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (500,00 mg, 1,21 mmol, 1,00 echiv) și DCM (20,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de BBr₃/DCM (12,12 mL, 12,12 mmol, 10,00 echiv) în picătură cu agitare la -78°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 0°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 20 mL de apă/gheață. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x20 mL de diclorometan, și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep [Coloană, coloană XBridge Prep C18 OBD, 19cm, 150mm, 5μm; faza mobilă, apă (0,1% HCOOH) și AcCN (30% fază B până la 60% în 11 min); detector, 254. Acestea au condus la (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxi)picolinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă. LCMS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 385,0. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 10,29 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,40 - 8,35 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 - 6,46 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,68 - 4,40 (m, 2H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 3,67 - 3,56 (m, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,22 - 3,00 (m, 2H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 1,92 - 1,53 (m, 6H).

Exemplul 14. (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il)etil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă, Compusul 17

Compusul 17 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 14.

Schema 14



Etapa 1. Sinteză de 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-etoxiethenil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot au fost plasate o soluție de [(2S)-1-[2-[(E)-2-etoxiethenil]benzoil]piperidin-2-il] metanol (5,00 g, 0,017 mmol, 1,00 echiv) în THF (50 mL), 2-bromobenzen-1,3-diol (3,27 g, 0,017 mmol, 1 echiv), DIAD (4,19 g, 0,021 mmol, 1,2 echiv), și PPh₃ (5,44 g, 0,021 mmol, 1,2 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 0°C într-o baie de gheață/sare, apoi a fost îndepărtată din baie și lăsată să se agite peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă/gheață. Soluția rezultată a fost extrasă cu 100 mL de acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu anhidru și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:4) ca eluant. Acestea au condus la 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-etoxiethenil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 460,2.

Etapa 2. Sinteză de 2-[2-[(2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carbonil]fenil]acetaldehidă

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-etoxiethenil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol (3,00 g, 6,517 mmol, 1,00 echiv) și 1M HCl în EtOAc (20 mL). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Acestea au condus la 2-[2-[(2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carbonil]fenil]acetaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 432,2.

Etapa 3. Sinteză de 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate o soluție de 2-[2-[(2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)piperidin-1-carbonil]fenil]acetaldehidă (2,20 g, 0,005 mmol, 1,00 echiv) în MeOH (10 mL), pirolidin (0,54 g, 0,008 mmol, 1,5 echiv), MeOH (1 echiv), și NaBH₄ (0,48 g, 0,013 mmol, 2,5 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la 0°C într-o baie de gheață/sare. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă/gheață. Soluția rezultată a fost extrasă cu 100 mL de diclorometan, uscată pe sulfat de sodiu anhidru și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu diclorometan/metanol (1:10) ca eluenți. Acestea au condus la 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 487,2.

Etapa 4. Sinteză de 2-etenil-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol

Într-un flacon de 25 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol (600,00 mg, 1,231 mmol, 1,00 echiv) în dioxan (10 mL), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (189,59 mg, 1,231 mmol, 1 echiv), K₂CO₃ (340,24 mg, 2,462 mmol, 2 echiv), și Pd(dppf)Cl₂ (45,03 mg, 0,062 mmol, 0,05 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 80°C într-o baie cu ulei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugare de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 100mL de diclorometan, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu

acetat de etil/eter de petrol (2:1) ca eluant. Acestea au condus la 2-etenil-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]benzoi]piperidin-2-il]metoxi]fenol. LCMS(ES) $[M+1]^+$ m/z 435,1.

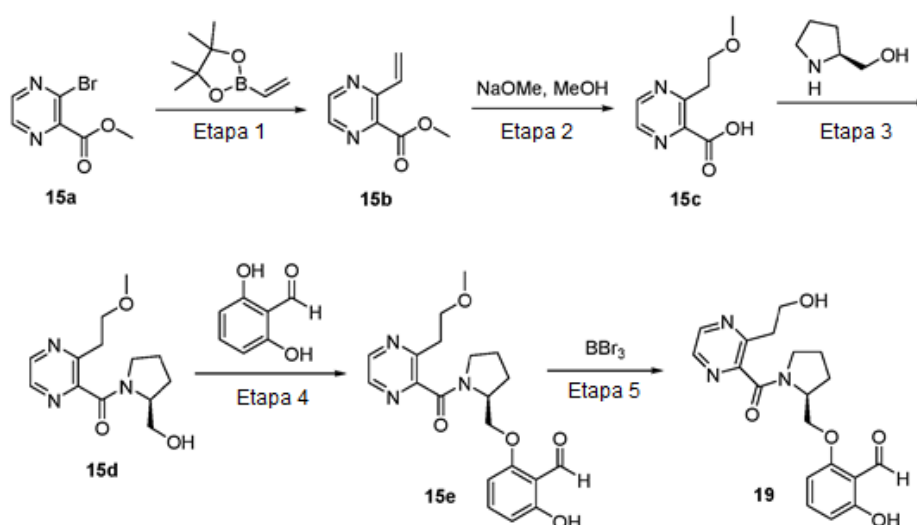
Etapa 5. Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il)etil)benzoi]piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă

Într-un flacon de 10 mL cu fund rotund, au fost plasate o soluție de 2-etenil-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirolidin-1-il)etil]benzoi]piperidin-2-il]metoxi]fenol (120,00 mg, 0,276 mmol, 1,00 echiv) în acetonă (5 mL), o soluție de NaIO_4 (118,12 mg, 0,552 mmol, 2 echiv) în H_2O (2 mL), și $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10,17 mg, 0,028 mmol, 0,1 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate afară, și filtratul a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu ACN: H_2O (1:4) ca eluant. Acestea au condus la (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il)etil)benzoi]piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 437,3. ^1H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 12,02 (br, 1H), 10,46-10,32 (m, 1H), 7,53-7,29 (m, 3H), 7,28-7,12 (m, 2H), 6,64-6,38 (m, 2H), 5,66-5,21 (m, 1H), 4,49-3,99 (m, 2H), 3,58-2,36 (m, 10H), 2,16-1,16 (m, 10H).

Exemplul 15. (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietyl)pirazin-2-carbonil)pirolidin-2-il)metoxi)benzaldehydă, Compusul 19

Compusul 19 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 15.

Schema 15



Etapa 1. Sinteză de 3-etenilpirazin-2-carboxilat de metil

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 3-bromopirazin-2-carboxilat de metil (5,00 g, 23,04 mmol, 1,00 echiv), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (4,26 g, 27,66 mmol, 1,20 echiv), dioxan (60,00 mL), H_2O (10,00 mL), K_2CO_3 (6,37 g, 46,08 mmol, 2,00 echiv), și $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,69 g, 2,30 mmol, 0,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la 80°C . Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate afară. Filtratul a fost concentrat, și reziduul rezultat a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (15%) ca eluant. Acestea au condus la 3-etenilpirazin-2-carboxilatul de metil. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 165.

Etapa 2. Sinteză de acid 3-(2-metoxietil)pirazin-2-carboxilic

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate 3-etenilpirazin-2-carboxilat de metil (3,50 g, 21,32 mmol, 1,00 echiv), MeOH (40,00 mL), și NaOMe (3,46 g, 64,05 mmol, 3,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 70°C . Amestecul rezultat a fost concentrat. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 2-3 cu HCl (1 mol/L). Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu MeOH/DCM (10%) ca eluant. Acestea au condus la acidul 3-(2-metoxietil)pirazin-2-carboxilic. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 183.

Etapa 3. Sinteză de [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il] metanol

Într-un flacon de 250 mL cu 3 găuri cu fund rotund au fost plasate acidul 3-(2-metoxietil)pirazin-2-carboxilic (1,50 g, 8,23 mmol, 1,00 echiv), prolinol (0,83 g, 8,21 mmol, 1,00 echiv), DIEA (3,19 g, 24,70 mmol, 3,00 echiv), și DMF (30,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (3,76 g, 9,88 mmol, 1,20 echiv) în porții la 0°C . Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Coloană, coloană XBridge Prep C18 OBD, 19cm, 150mm, 5um; fază mobilă, apă (0,1% HCOOH) și MeCN (5%

fază B până la 20% în 10min); detector, 254. Acestea au condus la [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 266.

Etapă 4. Sinteză de 2-hidroxi-6-[(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il]metoxi]benzaldehydă

Într-un flacon de 100-mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il]metanol (1,00 g, 3,77 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,62 g, 4,49 mmol, 1,19 echiv), PPh_3 (1,19 g, 4,52 mmol, 1,20 echiv), și DCM (30,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (0,91 g, 4,52 mmol, 1,20 echiv) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu EA/DCM (10%) ca eluant. Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il]metoxi]benzaldehydă. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 386,2

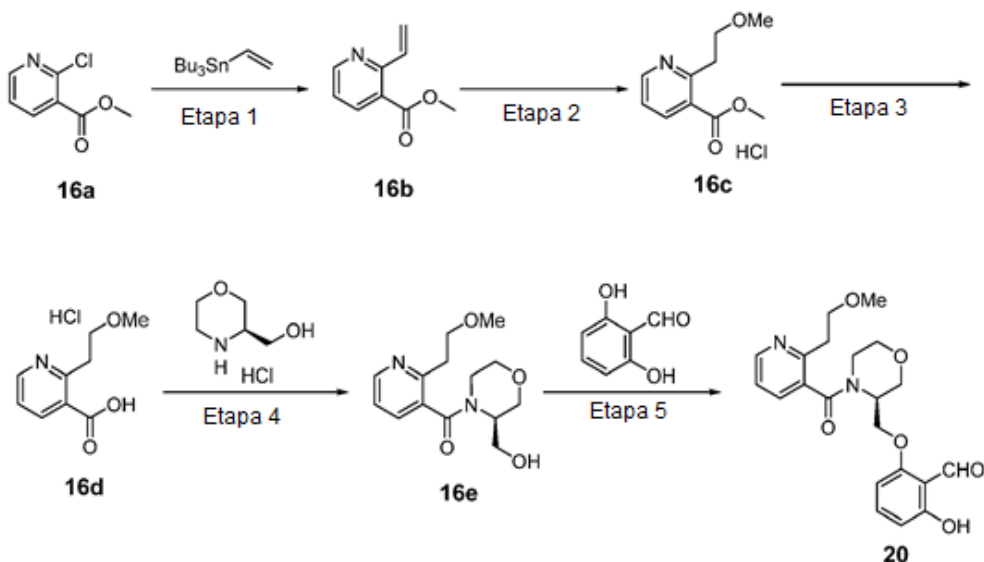
Etapă 5. Sinteză de (S)-2-hidroxi-6-[(1-(3-(2-hidroxietyl)pirazin-2-carbonil)pirolidin-2-il]metoxi]benzaldehydă

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate 2-hidroxi-6-[(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il]metoxi]benzaldehydă (360,00 mg, 0,93 mmol, 1,00 echiv) și DCM (10,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de BBr_3 /DCM (9,34 mL, 9,34 mmol, 10,00 echiv) în picătură cu agitare la -78°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 0°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de 20 mL de apă/gheață. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x20 mL de diclorometan, și straturile organice au fost combinate și uscate pe sulfat de sodiu anhidru și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Coloană, coloană XBridge Prep C18 OBD, 19cm, 150mm, 5um; fază mobilă, apă (0,1% $HCOOH$) și ACN (20% fază B până la 50% în 11 min); detector, 254. Acestea au condus la (S)-2-hidroxi-6-[(1-(3-(2-hidroxietyl)pirazin-2-carbonil)pirolidin-2-il]metoxi]benzaldehydă. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 372. 1H -RMN: (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,77 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,66 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 - 8,46 (m, 1H), 7,57- 7,40 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 - 6,33 (m, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 4,34 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,93 - 3,63 (m, 3H), 3,38 - 3,19 (m, 2H), 3,06 - 2,76 (m, 2H), 2,23 - 1,87 (m, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 1H).

Exemplul 16. 2-hidroxi-6-[(3S)-4-[2-(2-metoxietil)piridin-3-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehydă, Compusul 20

Compusul 20 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 16.

Schema 16



Etapă 1

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 2-cloropiridin-3-carboxilat de metil (10,0 g, 58,28 mmol, 1,0 echiv), dioxan (100 mL), tributil(etenil)stanan (37,0 g, 116,56 mmol, 2,0 echiv), și $Pd(dppf)Cl_2$ (4,26 g, 5,83 mmol, 0,1 echiv). Amestecul a fost agitat timp de 12 ore la 80°C în baie de ulei. După ce s-a răcit la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:3) ca eluenți. S-a obținut 2-etenilpiridin-3-carboxilat de metil. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 164.

Etapă 2

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-etenilpiridin-3-carboxilat de metil (7,80 g, 47,90 mmol, 1,0 echiv) și MeOH (50 mL), HCl (c) (8,0 mL). Soluția de reacție a fost agitată timp de 12 ore la 90°C în baie de ulei. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. S-a obținut clorhidrat de 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilat de metil și s-a utilizat în etapa următoare direct fără purificare suplimentară. LCMS (ES) [M-HCl+1]⁺ m/z: 196.

Etapă 3

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate clorhidrat de 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilat de metil (7,0 g, 30,30 mmol, 1,0 echiv), MeOH /H₂O (1:2) (150 mL), și NaOH (2,40 g, 60,60 mmol, 2,0 echiv). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 50°C în baie de ulei. După ce s-a răcit la temperatura camerei, soluția a fost concentrată sub presiune redusă. Valoarea pH-ului rezidului a fost ajustată până la 6 cu (6 M) HCl și purificată prin coloană C18-120 g cu condițiile: CH₃CN/H₂O de la 5% crescute până la 60% în 12 min. S-a obținut clorhidratul de acid 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilic. LCMS (ES) [M-HCl+1]⁺ m/z: 182.

Etapă 4

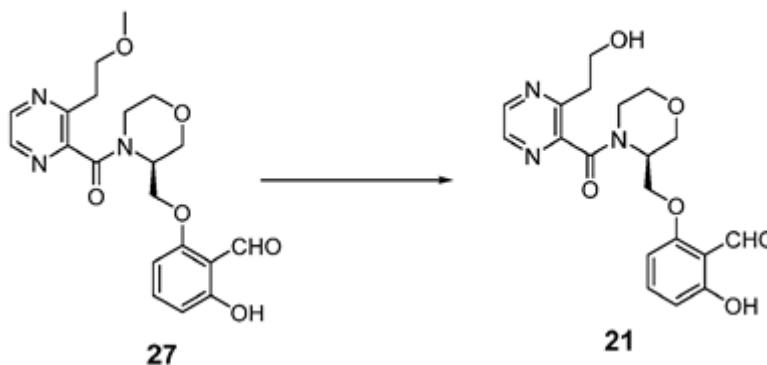
Într-un flacon de 50 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate clorhidrat de acid 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilic (1,0 g, 4,60 mmol, 1,0 echiv), DMF (20 mL), DIEA (2,38 g, 18,40 mmol, 4,0 echiv), și clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,85 g, 5,51 mmol, 1,2 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (2,10 g, 5,51 mmol, 1,2 echiv) în câteva loturi la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Soluția de reacție a fost diluată cu 30 mL de H₂O și extrasă cu 3×100 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost spălată cu 3 x 50 mL de saramură și uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Soluția a fost filtrată, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:1). S-a obținut [(3R)-4-[2-(2-metoxietil)piridin-3-carbonil]morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 281.

Etapă 5

Într-un flacon de 10 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridin-3-carbonil]pirolidin-2-il]metanol (280 mg, 1,06 mmol, 1,0 echiv), THF (10 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (176 mg, 1,27 mmol, 1,2 echiv), și PPh₃ (333 mg, 1,27 mmol, 1,2 echiv). Amestecul a fost răcit la 0°C urmat de adăugarea de o soluție de DBAD (293 mg, 1,27 mmol, 1,2 echiv) în THF (2 mL) în picătură cu agitare. După adăugare, soluția de reacție a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat în vid pentru a îndepărta solventul, și produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană: Ascentis Express C18, 50* 3,0 mm, 2,7 um, fază mobilă A: apă/0,05% FA, fază mobilă B: CH₃CN, Debit: 1,5 mL/min, gradient: 5% B până la 100% B în 1,2 min, menținut 0,6 min. Acestea au condus la izolarea 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridin-3-carbonil]pirolidin-2-il]metoxi]benzalhidei. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺: 401,2. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 11,76 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,73-7,31 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,05-4,89 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,11-3,92 (m, 1H), 3,73-3,35 (m, 6H), 3,20-2,79 (m, 6H).

Exemplul 17. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(2-hidroxietyl)pirazin-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzalhidă, Compusul 21

Compusul 21 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 17.

Schema 17

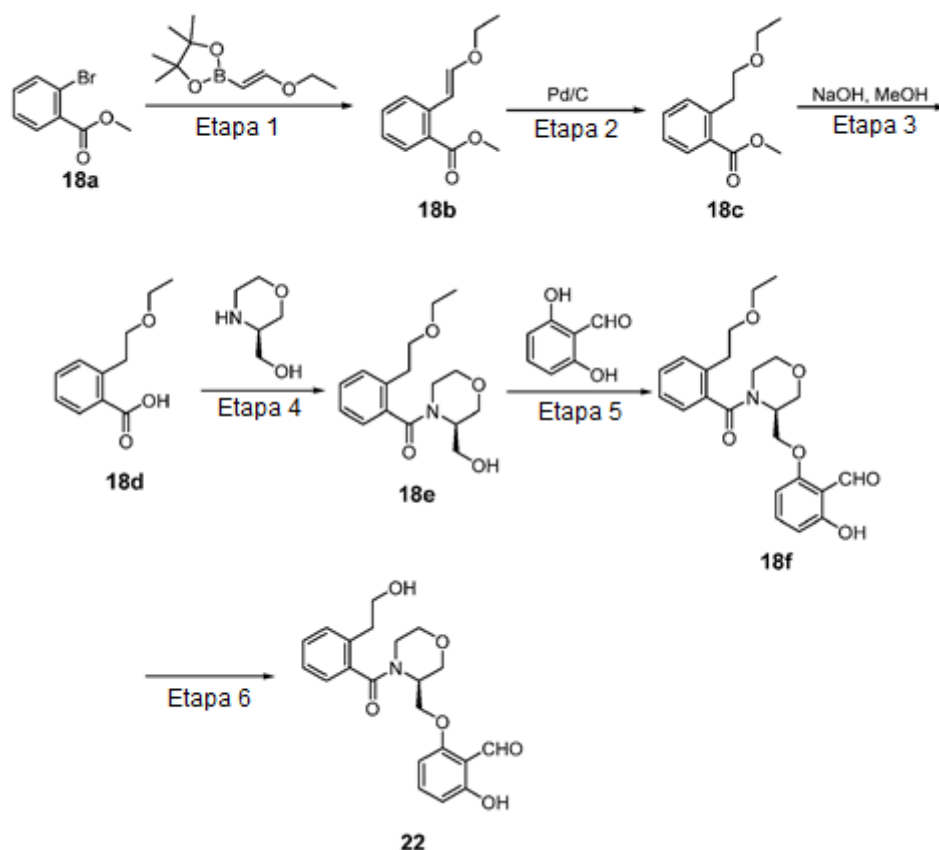
Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, a fost plasată 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzalhidă (500,00 mg, 1,25 mmol, 1,00 echiv), care a fost preparată cum s-a descris în Schema 23, și DCM (10,00 mL). Aceasta a fost urmată de adăugarea de BBr₃/DCM (12,46 mL, 12,46 mmol, 10,00 echiv) în picătură cu agitare la -78°C. Soluția

rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 0°C. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x20 mL de diclorometan, și straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Coloană, XBridge Prep C18 coloană OBD, 19cm, 150mm, 5μm; fază mobilă, apă (0,1% HCOOH) și CAN (20% Fază B până la 50% în 11 min); detector, 254. Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(2-hidroxietyl)pirazin-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehydă. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺: 388. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 10,26 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 8,68 - 8,66 (m, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 1H), 6,75 - 6,49 (m, 2H), 4,99 - 4,93 (m, 1H), 4,76 - 4,63 (m, 1H), 4,55 - 4,32 (m, 2H), 4,14 - 3,89 (m, 1H), 3,86 - 3,68 (m, 2H), 3,73 — 3,61 (m, 1H), 3,66 - 3,46 (m, 1H), 3,51 - 3,30 (m, 2H), 3,17 - 2,80 (m, 3H).

Exemplul 18. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(2-hidroxietyl)benzoil]morfolin-3-il]metoxi] benzaldehydă, Compusul 22

Compusul 22 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 18.

Schema 18



Etapa 1

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate metil 2-bromobenzoat (5,00 g, 23,251 mmol, 1,00 echiv), dioxan (60,00 mL), apă (10 mL), 2-[(E)-2-etoxietenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (6,91 g, 34,876 mmol, 1,50 echiv), sodiu metanperoxoat de sodiu (4,98 g, 46,502 mmol, 2,00 echiv), și tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0) (2,69 g, 2,325 mmol, 0,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 80°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:3) ca eluenți. Frațiunile colectate au fost combinate și concentrate. Acestea au condus la metil 2-[(E)-2-etoxietenil]benzoat. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 207,1.

Etapa 2

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-[(E)-2-etoxietenil]benzoat de metil (2,40 g, 11,637 mmol, 1,00 echiv), metanol (30,00 mL), și Pd/C (240,00 mg). Flaconul a fost evacuat și spălat de trei ori cu azot, urmat de spălare cu hidrogen. Amestecul a fost agitat 2 ore la temperatura camerei sub o atmosferă de hidrogen. Solidele au fost filtrate afară. Filtatele rezultate au fost concentrate pentru a da 2-(2-etoxietil)benzoat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 209,1.

Etapa 3

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-(2-etoxietil)benzoat de metil (2,00 g, 9,604 mmol, 1,00 echiv), metanol (10,00 mL), apă (10,00 mL), sodă caustică (0,77 g, 19,251 mmol, 2,00

echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la 25°C. Soluția rezultată a fost diluată cu 50 mL de apă. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 5 cu HCl (1 mol/L). Solidele au fost colectate prin filtrare pentru a da acid 2-(2-etoxietil)benzoic. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 195,1.

Etapa 4

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate acid 2-(2-etoxietil)benzoic (1,50 g, 7,723 mmol, 1,00 echiv), DCM (30,00 mL), (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,90 g, 7,723 mmol, 1,00 echiv), HATU (4,40 g, 11,584 mmol, 1,50 echiv), și DIEA (2,99 g, 23,168 mmol, 3,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:1) ca eluenți. Frațiunile colectate au fost combinate și concentrate pentru a da [(3R)-4-[2-(2-etoxietil)benzoil]morfolin-3-il] metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 294,2.

Etapa 5

Într-un flacon de 520 mL cu fund rotund, au fost plasate [(3R)-4-[2-(2-etoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metanol (600,00 mg, 2,045 mmol, 1,00 echiv), tetrahidrofuran (20 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (282,49 mg, 2,045 mmol, 1,00 echiv), trifenilfosfină (643,74 mg, 2,454 mmol, 1,20 echiv), și DIAD (496,28 mg, 2,454 mmol, 1,20 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:2) ca eluenți. Frațiunile colectate au fost combinate și concentrate. Acestea au condus la 2-[[[(3S)-4-[2-(2-etoxietil)benzoil]morfolin-3-il] metoxi]-6-hidroxi]benzaldehydă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 414,2.

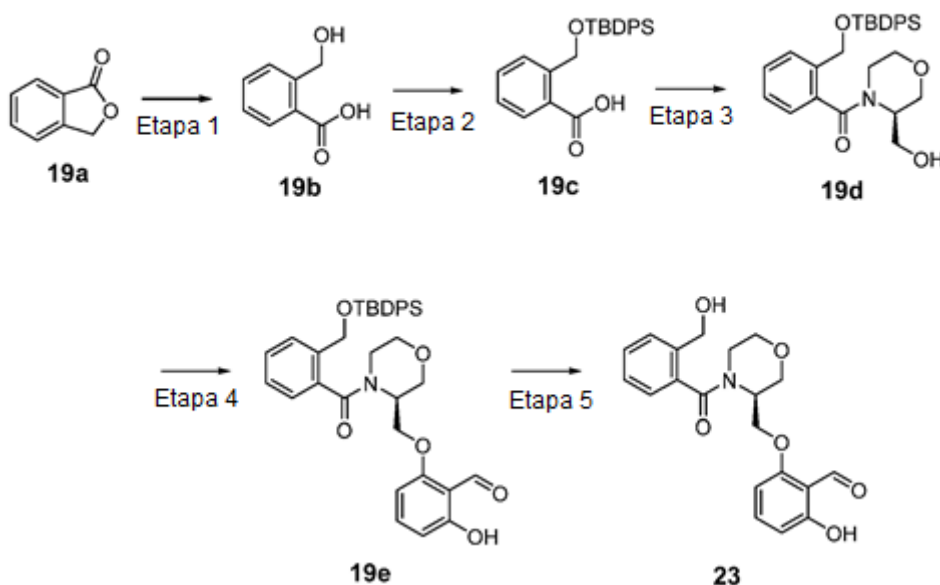
Etapa 6

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-[[[(3S)-4-[2-(2-etoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxi]benzaldehydă (200 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq), DCM(20mL). Apoi, s-a adăugat în picătură tribromură de bor (2,4 mL, 2,4 mmol, 5,0 eq, 1M) la -78°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 0°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 2x20 mL de diclorometan și concentrată. Amestecul de reacție brut a fost filtrat și supus la HPLC preparativă cu fază inversă (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; eluare cu gradient de 25% MeCN în apă până la 35% MeCN în apă pe o perioadă de 10 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% FA) pentru a furniza 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(2-hidroxi)benzoil]morfolin-3-il]metoxi] benzaldehidă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 386,1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (br, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,48-6,95 (m, 4H), 6,88-6,48 (m, 2H), 5,00-4,20 (m, 4H), 4,17-3,41 (m, 7H), 3,23-2,9,5(m, 1H),2,94-2,57 (m, 2H).

Exemplul 19. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi] benzaldehidă, Compusul 23

Compusul 23 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 19.

Schema 19



Etapa 1

Într-un flacon de 500 mL cu fund rotund, au fost plasate ftalidă (11,00 g, 82,008 mmol, 1,00 echiv), H₂O (200,00 mL, 11101,675 mmol, 135,37 echiv), și NaOH (4,92 g, 123,009 mmol, 1,50 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 100°C într-o baie cu ulei. Amestecul de reacție a fost răcit

la 0°C cu o baie de apă/gheață. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 5 cu HCl (6 mol/L). Solidele au fost colectate prin filtrare. Solidul a fost uscat într-un cuptor. Acestea au condus la acidul 2-hidroximetilbenzoic. LCMS (ES) [M-1]⁻ m/z 151,1.

Etapă 2

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate acid 2-hidroximetilbenzoic (5,00 g, 32,863 mmol, 1,00 echiv), DCM (100,00 mL), și imidazol (4,47 g, 65,725 mmol, 2,00 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de TBDPSCl (10,84 g, 39,435 mmol, 1,20 echiv) în câteva loturi la 0°C în 5 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 60 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3×100 mL de diclorometan, și stratul organic a fost spălat cu 1×60 mL de saramură, uscat pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu diclorometan/acetat de etil (10%EA-20%EA). Acestea au condus la acidul 2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoic. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 391,2.

Etapă 3

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate acid 2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoic (2,00 g, 5,121 mmol, 1,00 echiv), DCM (120 mL), și clorură de oxalil (1,30 g, 10,242 mmol, 2,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Într-un alt flacon de 250 mL cu 3 gături cu fund rotund, purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,94 g, 6,145 mmol, 1,20 echiv) și TEA (1,55 g, 15,318 mmol, 2,99 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de o soluție de clorură de 2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil (2,00 g, 4,890 mmol, 1,00 echiv) în DCM (30 mL) în picătură cu agitare la 0°C în 30 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 200 mL de DCM. Amestecul rezultat a fost spălat cu 1 × 100 mL de 1 M HCl. Amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (50%EA). Acestea au condus la [(3R)-4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 490,3.

Etapă 4

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gături cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate [(3R)-4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)morfolin-3-il]metanol (1,00 g, 2,042 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,56 g, 4,084 mmol, 2,00 echiv), PPh₃ (1,07 g, 4,084 mmol, 2,00 echiv), și THF (60,00 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 15 min la 0°C. Aceasta a fost urmată de adăugarea de DIAD (825,87 mg, 4,084 mmol, 2,00 echiv) în picătură cu agitare la 0°C în 5 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 30 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3×60 mL de diclorometan; stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (10%THF). Acestea au condus la 2-[(3S)-4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 610,3.

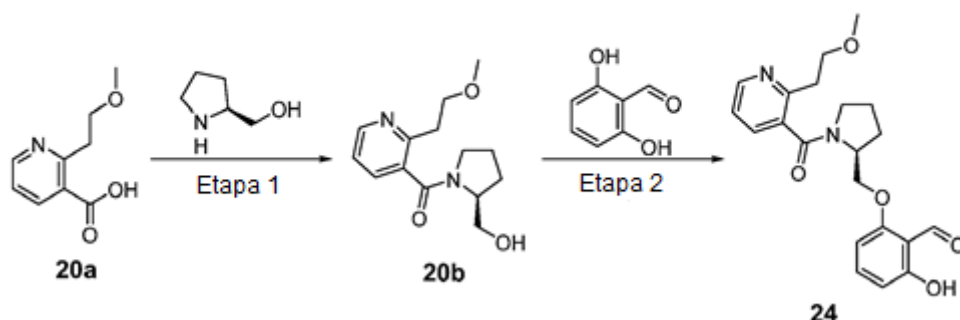
Etapă 5

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-[(3S)-4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (0,80 g, 1,312 mmol, 1,00 echiv), THF (30,00 mL), și TBAF (1,32 mL, 2,0 echiv, 2 M). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 10 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3×60 mL de diclorometan, și stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (55%THF) ca eluenți. Produsul brut a fost purificat suplimentar prin HPLC Prep rapidă (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; eluare cu gradient de 35% MeCN în apă până la 60% MeCN în apă pe o perioadă de 10 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% FA). Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[3S)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi] benzaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 372,1. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11,78 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,70-7,21 (m, 5H), 6,77 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 5,32-5,15(m, 1H), 5,03-4,21 (m, 5H), 4,18-3,84 (m, 2H), 3,78-3,55 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,11-2,98 (m, 1H).

Exemplul 20. 2-hidroxi-6-[(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridin-3-carbonil]pirolidin-2-il]metoxi}benzaldehydă, Compusul 24

Compusul 24 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 20.

Schema 20

**Etapa 1**

Într-un flacon de 50 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate acid 2-(2-metoxietil)piridin-3-carboxilic (1,0 g, 5,52 mmol, 1,0 echiv), DMF (20 mL), prolinol (670 mg, 6,62 mmol, 1,2 echiv), și DIEA (2,85 g, 22,08 mmol, 4,0 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (2,52 g, 6,62 mmol, 1,2 echiv) în câteva loturi la 0°C. După adăugare, amestecul a fost agitat timp de 12 ore la temperatura camerei. Soluția de reacție a fost diluată cu 30 mL de H₂O și extrasă cu 3x100 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost spălată cu 3*50 mL de saramură și uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Soluția a fost filtrată, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil. S-a obținut [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridin-3-carbonil]pirolidin-2-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 265.

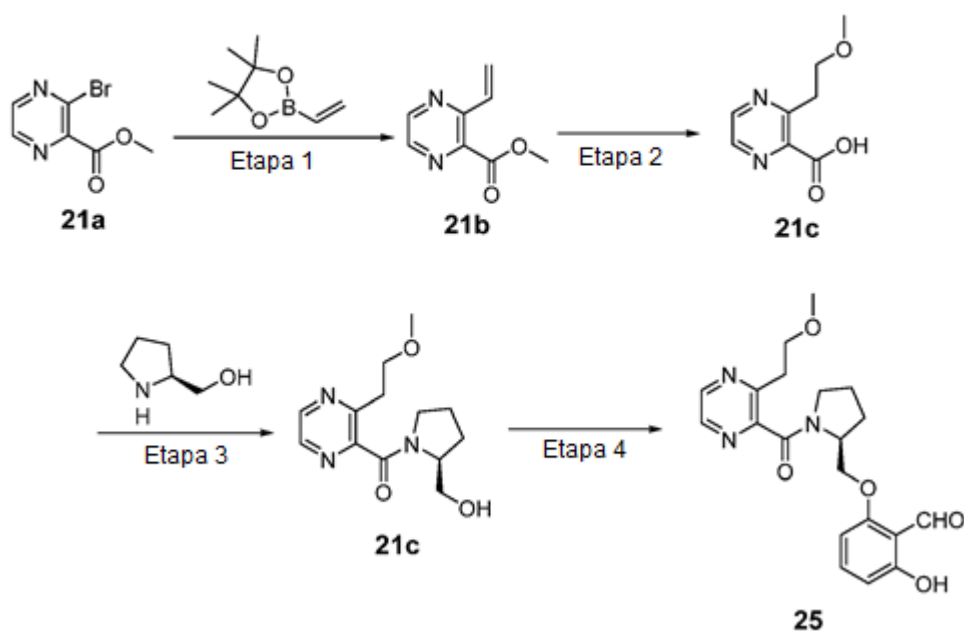
Etapa 2

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridin-3-carbonil]pirolidin-2-il]metanol (380 mg, 1,44 mmol, 1,0 echiv), THF (20 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (199 mg, 1,44 mmol, 1,0 echiv), și PPh₃ (377 mg, 1,44 mmol, 1,0 echiv). Amestecul a fost răcit la 0°C și agitat timp de 15 min. Acestea au fost urmate de adăugarea de o soluție de DBAD (331 mg, 1,44 mmol, 1,0 echiv) în THF (2 mL) în picătură cu agitare. După adăugare, soluția de reacție a fost agitată timp de 12 ore la temperatura camerei. Soluția a fost apoi concentrată sub presiune redusă pentru a îndepărta solventul. Reziduul a fost purificat prin HPLC Prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană: Ascentis Express C18, 50*3,0 mm, 2,7 μm, fază mobilă A: apă/0,05% FA, fază mobilă B: CH₃CN, debit: 1,5 mL/min, gradient: 5% B până la 100% B în 1,2 min, menținut 0,6 min. S-a obținut 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridin-3-carbonil]pirolidin-2-il]metoxi]benzaldehydă. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺: 385. ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,78 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,55 (dd, *J* = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,79-3,52 (m, 2H), 3,31-3,11 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04-2,79 (m, 2H), 2,24-1,89 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 1H).

Exemplul 21. 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il]metoxi]benzaldehydă, Compusul 25

Compusul 25 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 21.

Schema 21

**Etapa 1**

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 3-bromopirazin-2-carboxilat de metil (5,00 g, 23,04 mmol, 1,00 echiv), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan (4,26 g, 27,66 mmol, 1,20 echiv), dioxan (60,00 mL), H₂O (10,00 mL), K₂CO₃ (6,37 g, 46,08 mmol, 2,00 echiv), și Pd(dppf)Cl₂ (1,69 g, 2,30 mmol, 0,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la 80°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate afară. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (15%) ca eluenți. Acestea au condus la 3-etenilpirazin-2-carboxilat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 165.

Etapa 2

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate 3-etenilpirazin-2-carboxilat de metil (3,50 g, 21,32 mmol, 1,00 echiv), MeOH (40,00 mL), și NaOMe (3,46 g, 64,05 mmol, 3,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 70°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 2-3 cu HCl (1 mol/L). Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu MeOH/DCM (10%) ca eluenți. Acestea au condus la acidul 3-(2-metoxietil)pirazin-2-carboxilic. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 183.

Etapa 3

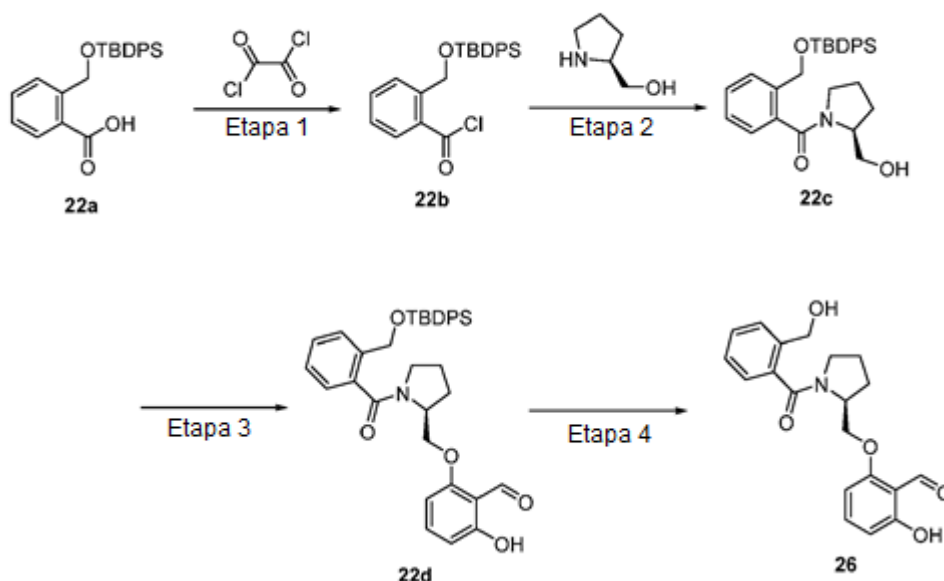
Într-un flacon de 250 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 3-(2-metoxietil)pirazin-2-carboxilic (1,50 g, 8,23 mmol, 1,00 echiv), prolinol (0,83 g, 8,21 mmol, 1,00 echiv), DIEA (3,19 g, 24,70 mmol, 3,00 echiv), și DMF (30,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (3,76 g, 9,88 mmol, 1,20 echiv) în porții la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Produsul brut a fost purificat prin Prep-HPLC cu următoarele condiții: Coloană, XBridge Prep C18 coloană OBD, 19cm, 150mm, 5μm; fază mobilă, apă (0,1% HCOOH) și MeCN (5% fază B până la 20% în 10min); detector, 254. Acestea au condus la [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 266.

Etapa 4

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il]metanol (1,00 g, 3,77 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,62 g, 4,49 mmol, 1,19 echiv), PPh₃ (1,19 g, 4,52 mmol, 1,20 echiv), și DCM (30,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (0,91 g, 4,52 mmol, 1,20 echiv) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu EA/DCM (10%). Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]pirolidin-2-il]metoxi]benzaldehydă. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺: 386,2. ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-d₆) δδ 11,77 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,57-7,40 (m, 1H), 6,72-6,33 (m, 2H), 4,58-4,24 (m, 3H), 3,83-3,43 (m, 2H), 3,39-3,19 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,10-2,86 (m, 2H), 2,23-1,73 (m, 4H).

Exemplul 22. 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-(hidroximetil)benzoi]pirolidin-2-il]metoxi} benzaldehidă, Compusul 26

Compusul 26 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 22.

Schema 22**Etapa 1**

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate acid 2-[[[(terț-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoic (2,00 g, 5,121 mmol, 1,00 echiv), DCM (60,00 mL), și DMF (0,05 mL, 0,646 mmol, 0,13 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de clorură de oxalil (1,30 g, 10,243 mmol, 2,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Acestea au condus la clorura de 2-[[[(terț-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoi.

Etapa 2

Într-un flacon de 250 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate prolinol (0,59 g, 5,868 mmol, 1,2 echiv), TEA (1,48 g, 14,670 mmol, 3 echiv), și DCM (100,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de o soluție de clorură de 2-[[[(terț-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoi (2,00 g, 4,890 mmol, 1,00 echiv) în DCM (30 mL) în picătură cu agitare la 0°C în 30 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 100 mL de DCM. Amestecul rezultat a fost spălat cu 1 × 70 mL de 1 M HCl. Amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (55%EA) ca eluenți. Acestea au condus la [(2S)-1-(2-[[[(terț-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoi]pirolidin-2-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 474,2.

Etapa 3

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate [(2S)-1-(2-[[[(terț-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoi]pirolidin-2-il]metanol (1,00 g, 2,111 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,58 g, 4,222 mmol, 2,00 echiv), PPh₃ (1,11 g, 4,222 mmol, 2,00 echiv), și THF (60 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 15 min la 0°C. Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (0,85 g, 4,222 mmol, 2,00 echiv) în picătură cu agitare la 0°C în 5 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 30 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3×100 mL de diclorometan; stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (12%THF) ca eluenți. Acestea au condus la 2-[[[(2S)-1-(2-[[[(terț-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoi]pirolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 594,3.

Etapa 4

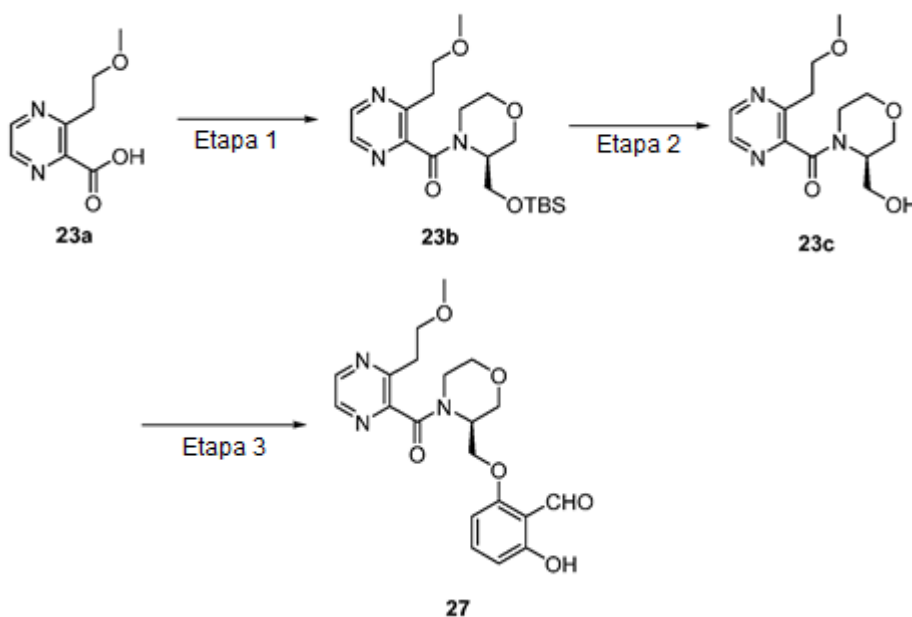
Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-[[[(2S)-1-(2-[[[(terț-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoi]pirolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (1,10 g, 1,852 mmol, 1,00 echiv), THF (30,00 mL), și TBAF (1,9 mL, 2 M). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 10 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3×60 mL de diclorometan; stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (52%THF). Produsul brut a fost purificat prin HPLC

Prep rapidă (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; eluare cu gradient de 35% MeCN în apă până la 60% MeCN în apă pe o perioadă de 10 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% FA). Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-(hidroximetil)benzoil]pirolidin-2-il]metoxi]benzaldehydă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 356,1. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11,72 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,80-7,13 (m, 5H), 6,78-6,41 (m, 2H), 5,22-5,10 (m, 1H), 4,58-4,28 (m, 4H), 4,07-3,46 (m, 1H), 3,38-3,09 (m, 6,8 Hz, 2H), 2,18-1,70 (m, 4H).

Exemplul 23. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehydă, Compusul 27

Compusul 27 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 23.

Schema 23



Etapa 1

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 3-(2-metoxietil)pirazin-2-carboxilic (2,00 g, 10,98 mmol, 1,00 echiv), (3S)-3-[[[(tertbutildimetilsilil)oxi]metil]morfolină (2,54 g, 10,98 mmol, 1,00 echiv), Et_3N (2,22 g, 21,94 mmol, 2,00 echiv), DCM (30 mL), și EDCI (2,53 g, 13,17 mmol, 1,20 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HOBt (1,78 g, 13,17 mmol, 1,20 echiv) în porții la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 30 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x30 mL de diclorometan, și straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (40%) ca eluenți. Acestea au condus la (3S)-3-[[[(tertbutildimetilsilil)oxi]metil]-4-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]morfolină. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 396.

Etapa 2

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate (3S)-3-[[[(tertbutildimetilsilil)oxi]metil]-4-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]morfolină (4 g, 10,11 mmol, 1,00 echiv) și EA (20,00 mL). La cele de mai sus s-a introdus în picătură cu agitare la 0°C $\text{HCl}_{(\text{g})}$ în EA (10,11 mL, 20,22 mmol, 2,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 7-8 cu NaHCO_3 saturată. Soluția rezultată a fost extrasă cu 5x30 mL de diclorometan, și straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu diclorometan/metanol (100/3) ca eluenți. Acestea au condus la [(3R)-4-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 282.

Etapa 3

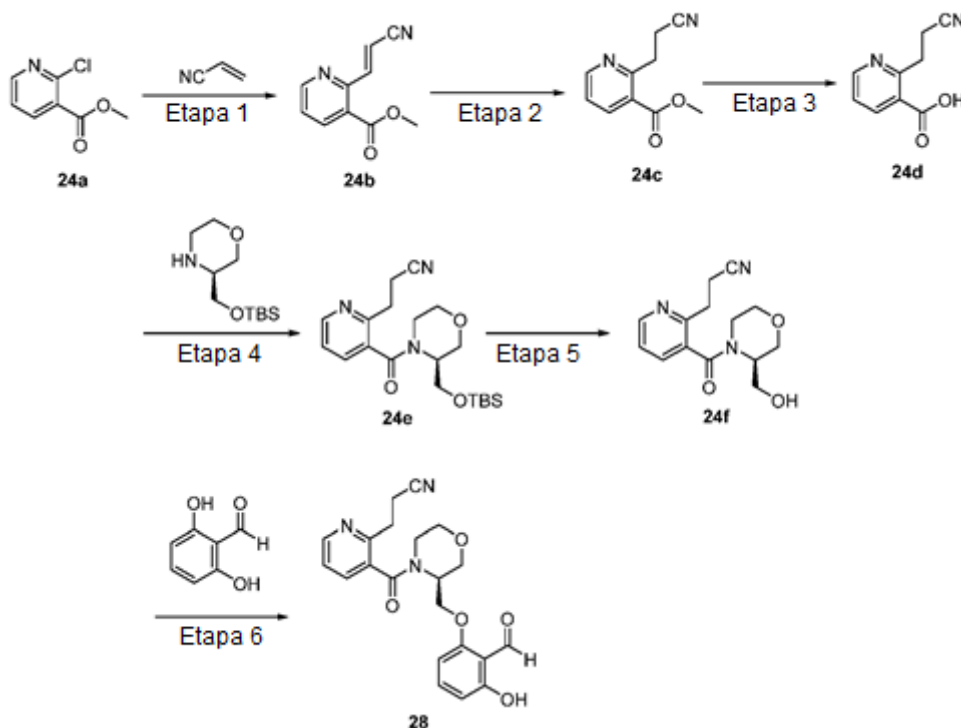
Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate [(3R)-4-[3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil]morfolin-3-il]metanol (400,00 mg, 1,42 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (235,68 mg, 1,71 mmol, 1,20 echiv), DCM (10,00 mL), și PPh_3 (447,54 mg, 1,71 mmol, 1,20 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (345,03 mg, 1,71 mmol, 1,20 echiv) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Coloană, XBridge Prep C18 coloana OBD, 19cm, 150mm, 5 μm ; fază mobilă, apă (0,1% HCOOH) și CAN (30% fază B până la 50% în 11 min); detector, 254. Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(2-

metoxietil)pirazin-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 402. 1H -RMN: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,79 (s, 1H), 10,31 - 10,20 (m, 1H), 8,69 - 8,66 (m, 1H), 8,52 - 8,47 (m, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 1H), 6,79 - 6,70 (m, 1H), 6,64 - 6,48 (m, 1H), 5,00 - 4,94 (m, 1H), 4,52 — 4,31 (m, 2H), 4,14 — 3,92 (m, 1H), 3,81 - 3,23 (m, 6H), 3,14 (s, 3H), 3,09 - 2,88 (m, 3H).

Exemplul 24. 3-{3-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxi-fenoxi)metil]morfolină-4-carbonil]piridin-2-it}propannitru, Compusul 28

Compusul 28 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 24.

Schema 24



Etapa 1

Într-o fiolă de 40 mL au fost plasate 2-cloropiridin-3-carboxilat de metil (2,00 g, 11,66 mmol, 1,00 echiv), DMF (15,00 mL), NaOAc (1,91 g, 23,31 mmol, 2,00 echiv), PPh_3 (1,22 g, 4,66 mmol, 0,40 echiv), $Pd(OAc)_2$ (0,26 g, 1,17 mmol, 0,10 echiv), și acrilonitril (3,09 g, 58,28 mmol, 5,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 130°C într-o baie cu ulei. Reacția a fost apoi stinsă cu apă (20 mL) și extrasă cu EA (40mL). Stratul organic a fost spălat cu apă (40 mL) de două ori, uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (0-9,9%) ca eluenți. Acestea au condus la 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]piridin-3-carboxilat de metil. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$ 189,1.

Etapa 2

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate (E)-2-(2-cianovinil)nicotinat de metil (1,40 g, 7,44 mmol, 1,00 echiv), CH_3OH (20 mL), și Pd/C (140,0 mg, 10%). La cele de mai sus, s-a introdus H_2 . Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. Solidele au fost filtrate afară, și amestecul a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (0-15%) ca eluenți. Acestea au condus la 2-(2-cianoetil)nicotinat de metil. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 190,1.

Etapa 3

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, a fost plasat 2-(2-cianoetil)nicotinat de metil (1,00 g, 5,26 mmol, 1,00 echiv) și THF (12 mL). Apoi, s-a adăugat o soluție de LiOH (0,44 g, 10,49 mmol, 1,99 echiv) în H_2O (6mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei și concentrată. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 5-6 cu HCl (2 mol/L). Reziduul a fost purificat cu următoarele condiții: coloană, C18; fază mobilă, apă (0,05% FA) și CH_3CN (5% până la 80% în 8 min); detector, 220 & 254nm; debit, 40mL/min. Acestea au condus la acidul 2-(2-cianoetil)nicotinic. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 177,1.

Etapa 4

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate acid 2-(2-cianoetil)piridin-3-carboxilic (300,0 mg, 1,70 mmol, 1,00 echiv), HATU (777,0 mg, 2,04 mmol, 1,20 echiv), DMF (10 mL), DIEA

(550,2 mg, 4,26 mmol, 2,50 echiv), și ciclohexan de (3S)-3-[[tertbutildimetilsilil]oxi]metil]morfolină (430,0 mg, 1,86 mmol, 1,09 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugare de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x20 mL de acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (0-50%) ca eluenți. Acestea au condus la (S)-3-(3-((tert-butildimetilsilil)oxi)metil]morfolină-4-carbonil]piridin-2-il)-propannitril. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 390,2.

Etapă 5

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate (S)-3-(3-(((tertbutildimetilsilil)oxi)metil]-morfolină-4-carbonil]piridin-2-il)-propannitril (0,63 g, 1,62 mmol, 1,00 echiv), THF (10 mL, 123,43 mmol, 76,3 echiv), și TBAF(1,0 M) (2,43 mL, 2,43 mmol, 1,50 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu diclorometan/metanol (94,6:5,4) ca eluenți. Acestea au condus la (R)-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolină-4-carbonil]piridin-2-il)propannitril. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 276,1.

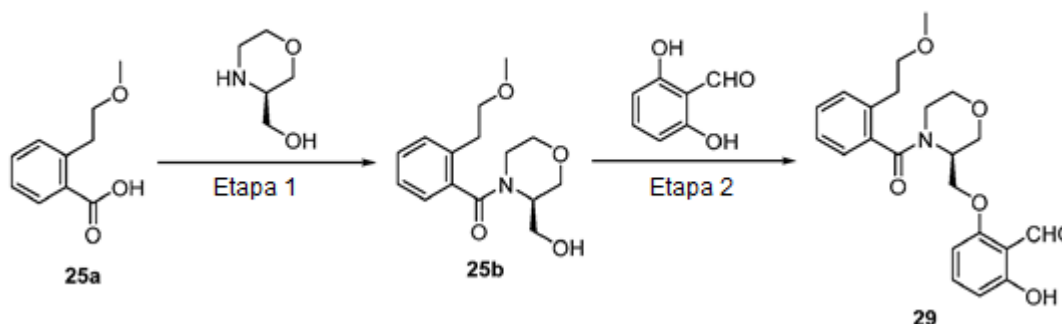
Etapă 6

Într-o fiolă de 40 mL purjată și menținută cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (R)-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolină-4-carbonil]piridin-2-il)propannitril (0,24 g, 0,87 mmol, 1,00 echiv), THF (10 mL), PPh₃ (274,4 mg, 1,05 mmol, 1,20 echiv), și 2,6-dihidroxibenzaldehidă (156,5 mg, 1,13 mmol, 1,30 echiv). Apoi, DBAD (240,9 mg, 1,05 mmol, 1,20 echiv) a fost adăugat în picătură la 0°C. După 20 min, soluția rezultată a fost agitată la 40°C peste noapte. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (0-80%) ca eluenți. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Coloană, Kinetex EVO C18, 21,2*150mm, 5 um; fază mobilă; apă(0,1% FA) și CH₃CN(35% până la 75% în 14min). detector; 220nm. debit, 20mL/min. Acestea au condus la 3-{3-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolină-4-carbonil]piridin-2-il} propannitril. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 396,2. ¹H-NM: (300 MHz, DMSO-*d*₆,ppm): δ 11,72 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,62 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,78-7,36 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,49-4,27 (m, 2H), 4,10-3,45 (m, 5H), 3,16 - 2,93 (m, 5H).

Exemplul 25. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi] benzaldehydă, Compusul 29

Compusul 29 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 25.

Schema 25



Etapă 1

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate acid 2-(2-metoxietil) benzoic (500,00 mg, 2,775 mmol, 1,00 echiv), DCM (20,00 mL), (3R)-morfolin-3-ilmetanol (325,04 mg, 2,775 mmol, 1,00 echiv), HATU (1582,51 mg, 4,162 mmol, 1,50 echiv), și DIEA (1075,81 mg, 8,324 mmol, 3,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:1) ca eluenți. Frațiunile colectate au fost combinate și concentrate. Acestea au condus la [(3R)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 280,2.

Etapă 2

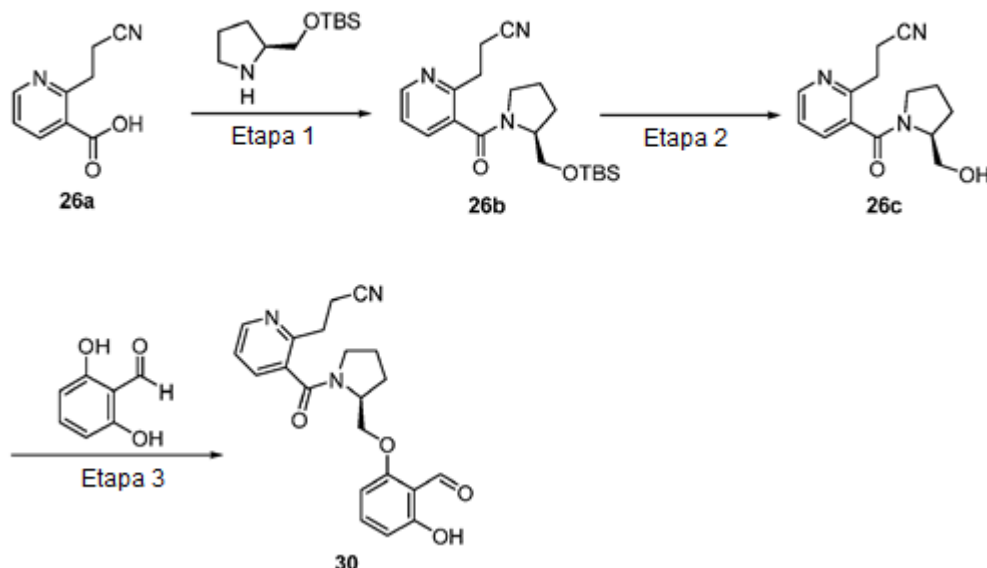
Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate [(3R)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metanol (200,00 mg, 0,716 mmol, 1,00 echiv), tetrahidrofuran (10 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (98,89 mg, 0,716 mmol, 1,00 echiv), trifenilfosfină (225,36 mg, 0,859 mmol, 1,20 echiv), și DIAD (173,73 mg, 0,859 mmol, 1,20 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Amestecul de reacție brut a fost filtrat și supus la HPLC preparativă cu fază inversă (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; eluare cu

gradient de 25% MeCN în apă până la 35% MeCN în apă pe o perioadă de 10 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% FA) pentru a furniza 2-hidroxi-6-{{[(3S)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 400,2. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,76 (br, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,56 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46-6,90 (m, 4H), 6,8-6,455 (m, 2H), 4,98-4,87 (m, 1H), 4,44-4,02 (m, 3H), 4,00-3,27 (m, 8H), 3,15-2,55 (m, 4H).

Exemplul 26. 2-hidroxi-6-{{[(3S)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă, Compusul 30

Compusul 30 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 26.

Schema 26



Etapa 1

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate acid 2-(2-cianoetil)piridin-3-carboxilic (0,30 g, 1,70 mmol, 1,00 echiv), HATU (777,0 mg, 2,04 mmol, 1,20 echiv), DMF (10,0 mL), DIEA (550,2 mg, 4,26 mmol, 2,50 echiv), și (2S)-2-[[[(tertbutildimetilsilil)oxi]metil]pirolidină (403,50 mg, 1,87 mmol, 1,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugare de apă (20mL), extrasă cu 3×20 mL de acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu anhidru și concentrată. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cromatografie cu acetat de etil/eter de petrol (0-60%) ca eluenți. Acestea au condus la (S)-3-(3-(2-(((tertbutildimetilsilil)oxi)metil)pirolidin-1-carbonil)piridin-2-il)propannitril. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 374,2.

Etapa 2

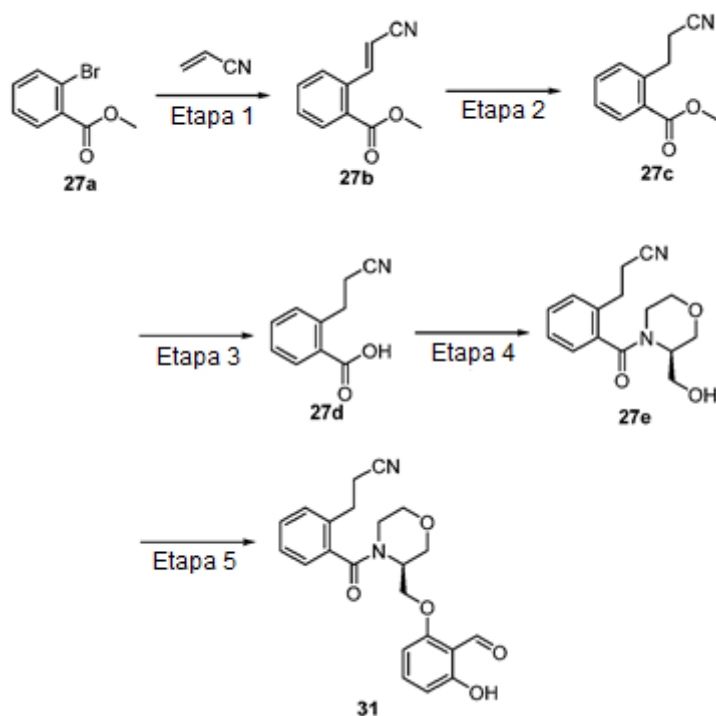
Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate (S)-3-(3-(2-(((tertbutildimetilsilil)oxi)metil)pirolidin-1-carbonil)piridin-2-il)propannitril (0,4 g, 1,07 mmol, 1,0 echiv), THF (10 mL), și TBAF (1,2 mL, 1,20 mmol, 1,1 echiv). Soluția de reacție a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat și purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu etil MeOH/DCM (6:94) ca eluenți. Acestea au condus la (S)-3-(3-(2-(hidroximetil)pirolidin-1-carbonil)piridin-2-il)propannitril. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 260,1.

Etapa 3

Într-o fiolă de 40 mL purjată și menținută cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (S)-3-(3-(2-(hidroximetil)pirolidin-1-carbonil)piridin-2-il)propannitril (120,00 mg, 0,46 mmol, 1,00 echiv), PPh_3 (145,6 mg, 0,56 mmol, 1,20 echiv), THF (10 mL), și 1-(2,6-dihidroxifenil)etanonă (91,5 mg, 0,60 mmol, 1,30 echiv). Apoi, DBAD (127,9 mg, 0,56 mmol, 1,20 echiv) a fost adăugat în picătură la 0°C. După 20 min, soluția rezultată a fost agitată la 40°C peste noapte. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (0-90%) ca eluenți. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Coloană, Kinetex EVO C18, 21,2*150mm, 5 μm ; faza mobilă apă (0,1% FA) și CH_3CN (40% până la 70% în 14min); detector, 220nm, debit, 20mL/min. Acestea au condus la 2-hidroxi-6-{{[(3S)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 380,2. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 811,68 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,61 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,3-4,29 (m, 2H), 4,10-3,59 (m, 1H), 3,32-3,14 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,9-2,81 (m, 2H), 2,15-1,80 (m, 4H).

Exemplul 27. 3-{2-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolină-4-carbonil] fenil}propannitril, Compusul 31

Compusul 31 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 27.

Schema 27**Etapa 1**

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 2-bromobenzoat de metil (3,00 g, 13,951 mmol, 1,00 echiv), acrilonitril (1,48 g, 27,901 mmol, 2,00 echiv), DIEA (5,41 g, 41,859 mmol, 3,00 echiv), dioxan (50,00 mL), și Pd(P(t-Bu)₃)₂ (0,71 g, 1,389 mmol, 0,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 100°C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (10%EA) ca eluenți. Acestea au condus la 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]benzoat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 188,0.

Etapa 2

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, a fost plasat 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]benzoat de metil (1,90 g, 10,150 mmol, 1,00 echiv), MeOH (40,00 mL, 987,956 mmol, 97,34 echiv), și Pd/C (0,80 g, 7,517 mmol, 0,74 echiv). Flaconul a fost evacuat și spălat de trei ori cu azot, urmat de spălarea cu hidrogen. Amestecul a fost agitat 4 ore la temperatura camerei sub o atmosferă de hidrogen (balon). Solidele au fost filtrate afară. Filtratul a fost concentrat. Acestea au condus la 2-(2-cianoetil)benzoat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 190,1.

Etapa 3

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-(2-cianoetil)benzoat de metil (1,90 g, 10,042 mmol, 1,00 echiv) și MeOH (50,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de o soluție de LiOH (0,72 g, 30,065 mmol, 2,99 echiv) în H₂O (10 mL) la 0°C în 5 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 5 cu acid citric (3 mol/L). Soluția rezultată a fost extrasă cu 3×100 mL de DCM/MeOH=10:1. Amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat sub vid. Acestea au condus la acidul 2-(2-cianoetil)benzoic. LCMS (ES) [M-1]⁻ m/z 174,3.

Etapa 4

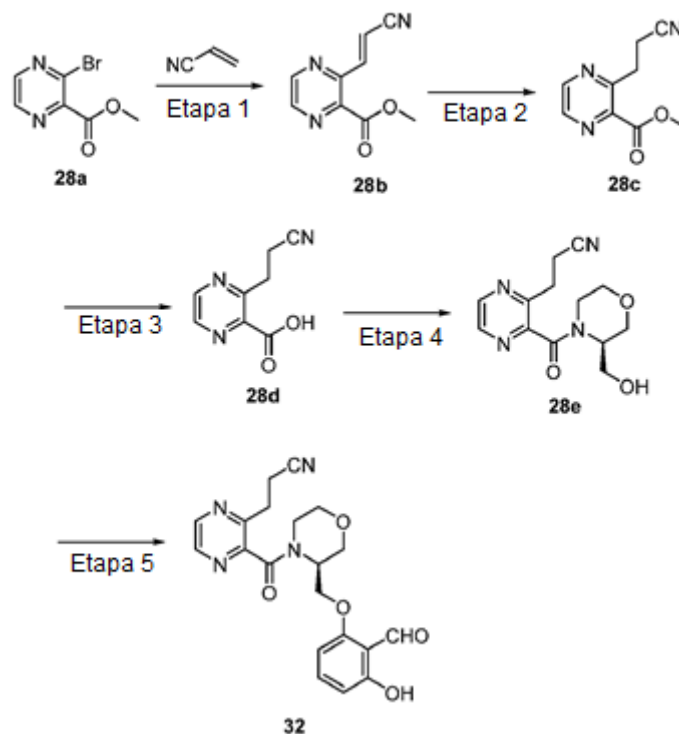
Într-un tub etanșat de 20 mL, au fost plasate acid 2-(2-cianoetil)benzoic (0,50 g, 2,854 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,66 g, 4,281 mmol, 1,50 echiv), HATU (1,63 g, 4,281 mmol, 1,50 echiv), DIEA (1,11 g, 8,588 mmol, 3,01 echiv), și DMF (10,00 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu PE:THF (45%THF) ca eluenți. Acestea au condus la 3-[2-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolină-4-carbonil]fenil]propannitril. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 275,1.

Etapă 5

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 3-[2-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolină-4-carbonil]fenil]propanitril (0,40 g, 1,458 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,40 g, 2,916 mmol, 2 echiv), PPh₃ (0,76 g, 2,916 mmol, 2 echiv), și THF (30,00 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 15 min la 0°C. Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (0,59 g, 2,918 mmol, 2,00 echiv) la 0°C în 3 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (22%THF) ca eluenți. Produsul colectat a fost purificat prin HPLC Prep rapidă (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; eluare cu gradient de 45% MeCN în apă până la 65% MeCN în apă pe o perioadă de 10 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% FA). Acestea au condus la 3-{2-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolină-4-carbonil]fenil}propanitril. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 395,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,63-7,03 (m, 5H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,06-4,22 (m, 3H), 4,12-3,29 (m, 5H), 3,15-2,66 (m, 5H).

Exemplul 28. 3-{3-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolină-4-carbonil]fenil}propanitril, Compusul 32

Compusul 32 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 28.

Schema 28**Etapă 1**

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 3-bromopirazin-2-carboxilat de metil (6,00 g, 27,647 mmol, 1,00 echiv), acrilonitril (4,40 g, 82,941 mmol, 3 echiv), DIEA (10,72 g, 82,941 mmol, 3 echiv), dioxan (60,00 mL), și Pd(P(t-Bu)₃)₂ (1,41 g, 2,765 mmol, 0,1 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 100°C într-o baie cu ulei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu (10%-20%)EA ca eluenți. Acestea au condus la 3-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]pirazin-2-carboxilat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 190,2.

Etapă 2

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 3-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]pirazin-2-carboxilat de metil (1,60 g, 8,458 mmol, 1,00 echiv), MeOH (20,00 mL), și Pd/C (0,60 g, 5,638 mmol, 0,67 echiv). Flaconul a fost evacuat și spălat de trei ori cu azot, urmat de spălarea cu hidrogen. Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la temperatura camerei sub o atmosferă de hidrogen (balon). Solidele au fost filtrate afară. Filtratul a fost concentrat. Acestea au condus la 3-(2-cianoetil)pirazin-2-carboxilat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 192,2.

Etapă 3

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 3-(2-cianoetil)pirazin-2-carboxilat de metil (0,70 g, 3,661 mmol, 1,00 echiv) și MeOH (50 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de o soluție de LiOH·H₂O (0,31 g, 7,387 mmol, 2,02 echiv) în H₂O (10 mL) în picătură cu agitare la 0°C în 5 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 5 cu acid citric (2 mol/L). Soluția rezultată a fost extrasă cu 20×100 mL de DCM/MeOH=10:1, și stratul organic a fost concentrat. Acestea au condus la acidul 3-(2-cianoetil)pirazin-2-carboxilic. LCMS (ES) [M-1]⁻ m/z 176,1.

Etapă 4

Într-o fiolă de 20 mL, au fost plasate acid 3-(2-cianoetil)pirazin-2-carboxilic (0,43 g, 2,427 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,34 g, 2,913 mmol, 1,2 echiv), HATU (1,11 g, 2,913 mmol, 1,20 echiv), DIEA (0,94 g, 7,281 mmol, 3,00 echiv), și DMF (10,00 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (50%THF) ca eluenți. Acestea au condus la 3-[3-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolină-4-carbonil]pirazin-2-il] propannitril. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 277,1.

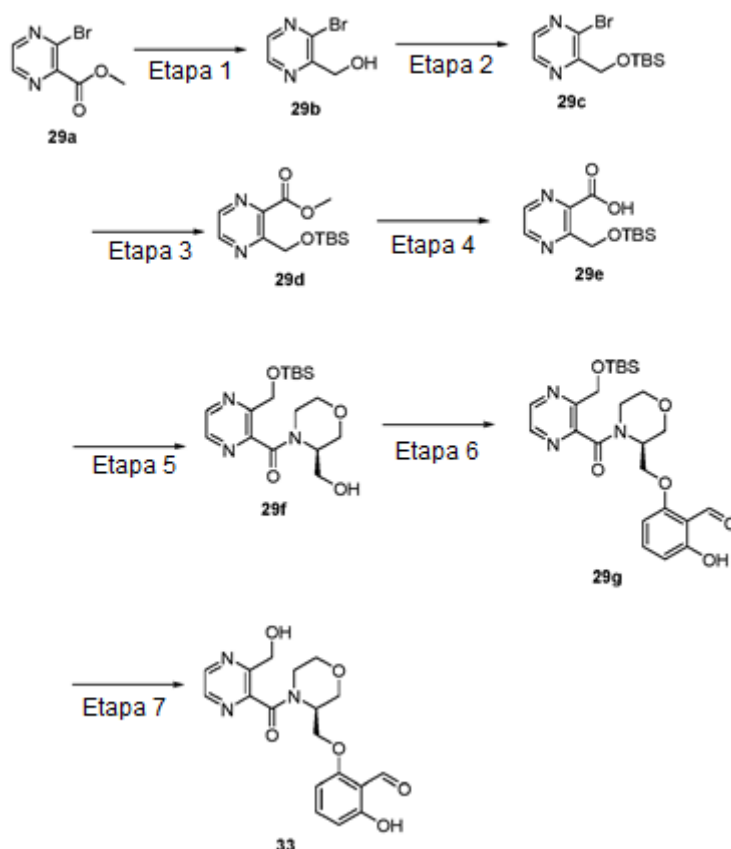
Etapă 5

Într-un flacon de 100 mL cu 3 găuri cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 3-[3-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolină-4-carbonil]pirazin-2-il]propannitril (200,00 mg, 0,724 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (199,96 mg, 1,448 mmol, 2,00 echiv), PPh₃ (379,72 mg, 1,448 mmol, 2,00 echiv), și THF (20,00 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 15 min la 0°C. Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (292,74 mg, 1,448 mmol, 2,00 echiv) în picătură cu agitare la 0°C în 5 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (35%THF) ca eluenți. Produsul colectat a fost purificat suplimentar prin HPLC Prep rapidă (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; eluare cu gradient de 35% MeCN în apă până la 60% MeCN în apă pe o perioadă de 10 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% FA). Acestea au condus la 3-[3-[(3S)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil) morfolină-4-carbonil]pirazin-2-il]propannitril. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 397,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,75 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,72 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 13,7, 2,5 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 1H), 6,80-6,48 (m, 2H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,53-4,31 (m, 2H), 4,12-3,38 (m, 5H), 3,21-3,04 (m, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H).

Exemplul 29. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(hidroximetil)pirazin-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehydă, Compusul 33

Compusul 33 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 29.

Schema 29

**Etapa 1**

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 3-bromopirazin-2-carboxilat de metil (5,00 g, 23,039 mmol, 1,00 echiv), H₂O (100,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de NaBH₄ (4,36 g, 115,243 mmol, 5,00 echiv) în câteva loturi la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost stinsă prin adăugarea a 50 mL de EtOH și diluată cu 150 mL de K₂CO_{3(aq)}. Apoi, amestecul a fost agitat timp de 0,5 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3 × 150 mL de acetat de etil și extrasă cu 3 × 150 mL de diclorometan; stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Acestea au condus la (3-bromopirazin-2-il)metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 189,1.

Etapa 2

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate (3-bromopirazin-2-il)metanol (3,00 g, 15,872 mmol, 1,00 echiv), DCM (60,00 mL), imidazol (2,16 g, 31,729 mmol, 2,00 echiv), și TBSCl (2,87 g, 19,042 mmol, 1,20 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei și diluată cu 50 mL de H₂O. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3 × 150 mL de diclorometan; stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (20%EA) ca eluenți. Acestea au condus la 2-bromo-3-[[tertbutildimetilsilil]oxi]metil]pirazină. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 303,1.

Etapa 3

Într-un reactor cu rezervor de presiune de 250 mL, au fost plasate 2-bromo-3-[[tertbutildimetilsilil]oxi]metil]pirazină (6,00 g, 19,784 mmol, 1,00 echiv), Pd(dppf)Cl₂ (1,45 g, 1,978 mmol, 0,10 echiv), TEA (6,01 g, 59,352 mmol, 3,00 echiv), MeOH (100,00 mL), și CO (gaz). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 90°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie cu coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (70% THF) ca eluenți. Acestea au condus la 3-[[tertbutildimetilsilil]oxi]metil]pirazin-2-carboxilat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 283,2.

Etapa 4

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate 3-[[tertbutildimetilsilil]oxi]metil]pirazin-2-carboxilat de metil (3,10 g, 10,977 mmol, 1,00 echiv), metanol (50,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de o soluție de LiOH·H₂O (0,92 g, 21,924 mmol, 2,00 echiv) în H₂O (10 mL) în picătură cu agitare la 0°C în 5 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 5 cu acid citric (2 mol/L). Soluția

rezultată a fost extrasă cu 5×150 mL de diclorometan; stratul organic a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Acestea au condus la acidul 3-[[*(terț-butildimetilsilil)oxi*]metil]pirazin-2-carboxilic. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 269,2.

Etapă 5

- 5 Într-o fiola de 20 mL, au fost plasate acid 3-[[*(terț-butildimetilsilil)oxi*]metil]pirazin-2-carboxilic (1,00 g, 3,726 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,68 g, 4,471 mmol, 1,20 echiv), dimetilformamidă (10,00 mL), HATU (1,70 g, 4,471 mmol, 1,20 echiv), și DIEA (1,95 mL, 15,064 mmol, 3,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 50 mL de H₂O. Soluția rezultată a fost extrasă cu 4×60 mL de diclorometan, și
- 10 stratul organic a fost spălat cu 2×100 mL de saramură. Amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (60%THF) ca eluenți. Acestea au condus la [(3R)-4-(3-[[*(tertbutildimetilsilil)oxi*]metil]pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il] metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 368,2.

Etapă 6

- 15 Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate [(3R)-4-(3-[[*(terț-butildimetilsilil)oxi*]metil] pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il]metanol (0,97 g, 2,639 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,73 g, 5,279 mmol, 2,00 echiv), PPh₃ (1,38 g, 5,261 mmol, 1,99 echiv), și THF (60 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 15 min la 0°C. Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (1,07 g, 5,279 mmol, 2,00 echiv) în picătură cu agitare la
- 20 0°C în 2 min. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu PE/THF (50%THF) ca eluenți. Acestea au condus la 2-[[*(3S)*-4-(3-[[*(tertbutildimetilsilil)oxi*]metil]pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 488,2.

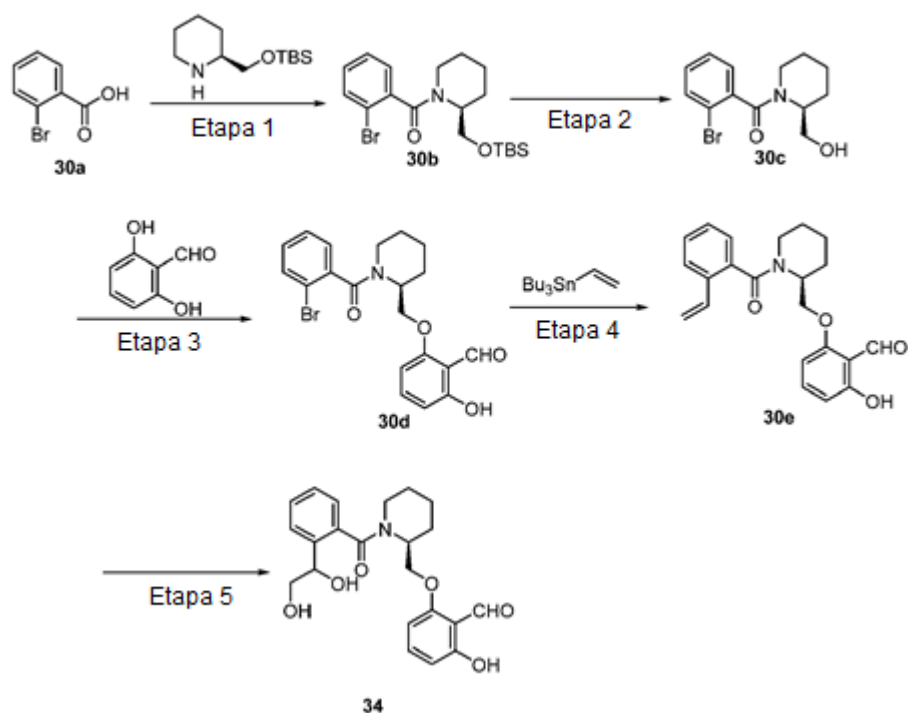
Etapă 7

- 25 Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-[[*(3S)*-4-(3-[[*(tertbutildimetilsilil)oxi*]metil]pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (0,8 g, 1,641 mmol, 1,00 echiv), THF (20,00 mL), și TBAF (2,5 mL, 1,5 echiv, 2M). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu (60%THF) ca eluenți. Produsul colectat a fost purificat suplimentar prin HPLC Prep rapidă (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; eluare cu gradient de 30% MeCN în apă până la 50% MeCN în apă pe o perioadă de 10 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% FA). Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[*(3S)*-4-[3-(hidroximetil)pirazin-2-carbonil]morfolin-3-il] metoxi]benzaldehydă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 374,1. ¹H-
- 30 RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,79 (s, 1H), 10,29 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 8,64 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (dd, *J* = 12,2, 2,6 Hz, 1H), 7,62-7,49 (m, 1H), 6,77-6,48 (m, 2H), 5,72-5,51 (m, 1H), 4,95-4,30 (m, 5H), 4,12-3,39 (m, 5H), 3,24-2,97 (m, 1H).

Exemplul 30. 2-[[*(2S)*-1-[2-(1,2-dihidroxietil)benzoil]piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă, Compusul 34

Compusul 34 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 30.

Schema 30

**Etapa 1**

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid o-bromobenzoic (5,0 g, 24,87 mmol, 1,0 echiv), (2S)-2-[[[(terț-butildimetilsilil)oxi]metil] piperidină (6,90 g, 30,07 mmol, 1,2 echiv), DCM (50,0 mL), și DIEA (6,50 g, 50,29 mmol, 2,0 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (11,40 g, 29,98 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă (30 mL), și extrasă cu 2x50 mL de diclorometan. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (10%) ca eluenți. S-a obținut (S)-(2-bromofenil)(2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)metanonă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 412.

Etapa 2

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate (S)-(2-bromofenil)(2-(((terț-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)metanonă (5,0 g, 12,12 mmol, 1,0 echiv), THF (50 mL), și 1 M TBAF în THF (12,1 mL, 12,12 mmol, 1,0 echiv). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil (100%) ca eluenți. Acestea au condus la (S)-(2-bromofenil)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanonă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 298.

Etapa 3

Într-un flacon de 250 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (S)-(2-bromofenil)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanonă (2,0 g, 6,71 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (1,12 g, 8,11 mmol, 1,2 echiv), THF (80 mL), și PPh_3 (2,10 g, 8,01 mmol, 1,2 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (1,63 g, 8,05 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Soluția a fost concentrată pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (80%) ca eluenți. Acestea au condus la (S)-2-(((1-(2-bromobenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 418.

Etapa 4

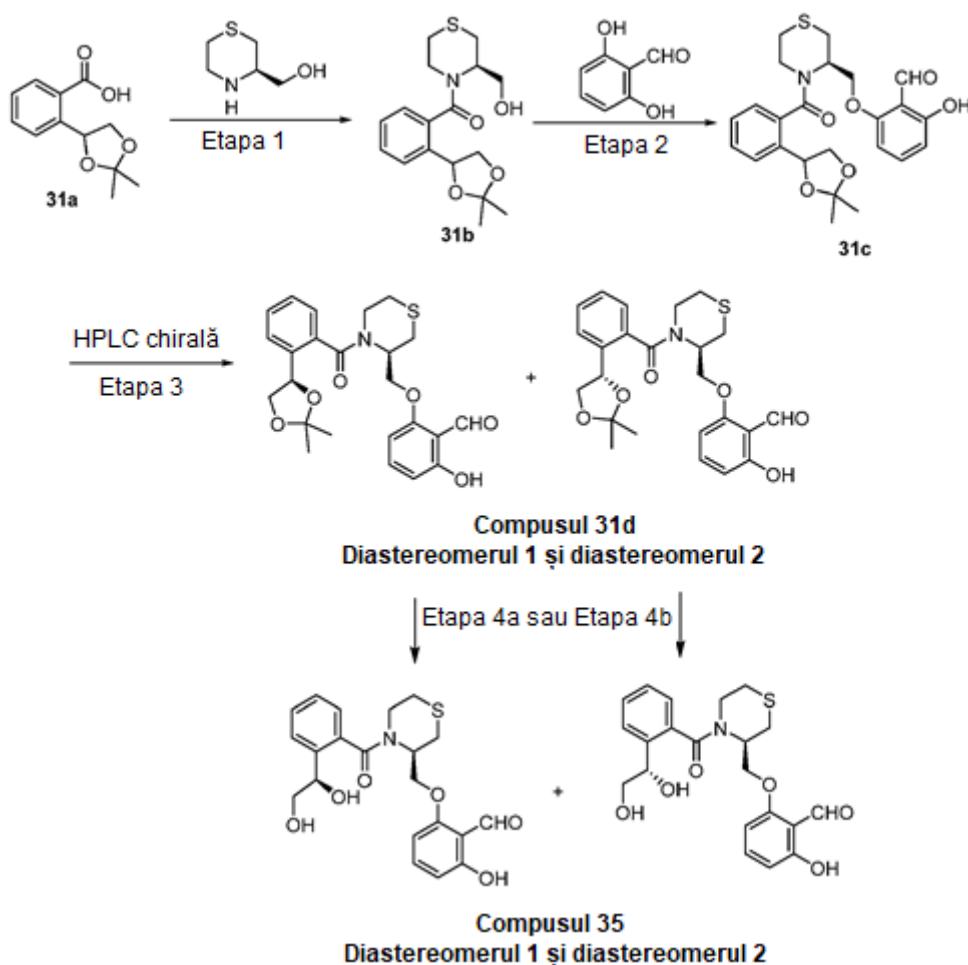
Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (S)-2-(((1-(2-bromobenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă (1,57 g, 3,75 mmol, 1,0 echiv), dioxan (20 mL), tributil(etenil)stanan (2,40 g, 7,54 mmol, 2,0 echiv), și Pd(dppf)Cl_2 (307 mg, 0,37 mmol, 0,10 echiv). Amestecul a fost agitat peste noapte la 90°C. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) ca eluenți. Acestea au condus la (S)-2-hidroxi-6-(((1-(2-vinilbenzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 366.

Etapă 5

Într-o fiolă de 20 mL, au fost plasate (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-vinilbenzoi)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă (604 mg, 1,65 mmol, 1,0 echiv), t-BuOH (4,0 mL), H₂O (4,0 mL), și ad-mix-alfa (2,60 g, 4,96 mmol, 3,0 echiv). Amestecul a fost agitat timp de 3 ore la temperatura camerei. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții (SHIMADZU (HPLC-01)): Coloană, Kinetex EVO Coloană C18, 21,2*150, 5 um, faza mobilă, apă (0,1% FA) și CH₃CN (45% fază B până la 65% în 9 min), detector, UV 254 nm. S-a obținut 2-[[[(2S)-1-[2-(1,2-dihidroxietil)benzoi]piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehydă. LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 400,2. ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ11,73 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,59-7,20 (m, 5H), 6,88-6,53(m, 2H), 5,26-4,27 (m, 6H), 3,55-3,05 (m, 4H), 1,94-1,43 (m, 6H).

Exemplul 31. 2-[[[(3R)-4-{2-[(1S)-1,2-dihidroxietil]benzoi]tiomorfolin-3-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehydă și 2-[[[(3R)-4-{2-[(1R)-1,2-dihidroxietil]benzoi]tiomorfolin-3-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehydă

Compusul 35, diastereomerul 1 și compusul 35, diastereomerul 2 au fost sintetizați în conformitate cu Schema 31.

Schema 31**Etapă 1**

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate acid 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoic (900 mg, 4,05 mmol, 1,00 echiv), DMF (10,0 mL), (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (593 mg, 4,45 mmol, 1,10 echiv), și DIEA (1,05 g, 8,09 mmol, 2,00 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (2,31 g, 6,07 mmol, 1,50 echiv) la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 50 mL de H₂O și extrasă cu 3x30 mL de acetat de etil, și straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/10) ca eluenți. Acestea au condus la [(3R)-4-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoi]tiomorfolin-3-il]metanol. [M+1]⁺ *m/z*: 338,1.

Etapă 2

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate [(3R)-4-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoil]tiomorfolin-3-il]metanol (620 mg, 1,83 mmol, 1,00 echiv), DCE (8,0 mL), și DIEA (1,42 g, 11,02 mmol, 6,00 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de MsCl (420 mg, 3,67 mmol, 2,00 echiv) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la temperatura camerei. La această soluție s-a adăugat 2,6-dihidroxibenzaldehidă (253 mg, 1,83 mmol, 1,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 6 ore la 80°C. Amestecul de reacție a fost răcit și concentrat. Soluția rezultată a fost diluată cu 5 mL de ACN. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană, C18 gel de siliciu; fază mobilă, H₂O (0,1%HCOOH)/ACN=1/1 creștere la H₂O(0,1%HCOOH)/ACN=1/2 în 10 min; detector, UV 254 nm. Acestea au condus la 2-[(3R)-4-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoil]tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. [M+1]⁺ m/z: 458,2.

Etapă 3

2-hidroxi-6-[(3R)-4-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-4-il)benzoil]tiomorfolin-3-il]metoxi]benzaldehidă a fost purificată prin HPLC Prep chirală cu următoarele condiții: fază mobilă A: n-Hexan; fază mobilă B: EtOH; debit: 20 mL/min; coloană: DAICEL CHIRALPAK ID, 250*20mm, 5μm; gradient: 5%B în 20min; detector, UV 254 nm. Produsul colectat a fost supus la analiză HPLC chirală analitică (nume instrument: Shimadzu LC-20AD; fază mobilă A: n-Hexan; fază mobilă B: etanol; coloană: CHIRALPAK IC-3, 50*4,6mm, 3μm IC30CC-SC002). Acestea au condus la compusul 31d, diastereomerul 2 (timp de retenție HPLC analitică = 2,188 min) și compusul 31d, diastereomerul 1 (timp de retenție HPLC analitică = 2,988 min).

Etapă 4A: Compusul 35, diastereomerul 1

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate compusul 31, diastereomerul 1 (80 mg, 0,17 mmol, 1,00 echiv), ACN (2,0 mL), Yb(OTf)₃·H₂O (54 mg, 0,08 mmol, 0,50 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 5 mL de ACN și filtrată. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Coloană, Welch Xtimate C18, 21,2*250mm, 5μm; fază mobilă, apă și ACN (15% fază B până la 70% în 20 min); detector, UV 254 nm.. Produsul a fost analizat prin SFC chirală (nume instrument: Shimadzu LC-30AD SF; Coloană: AS-3, 100*3mm). Acestea au condus la compusul 35, diastereomerul 1. Timp de retenție SFC = 2,75 min. LCMS [M+1]⁺ m/z: 418,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (br, 1H), 10,43-10,06 (m, 1H), 7,64-6,88 (m, 5H), 6,87-6,45 (m, 2H), 5,57-5,15 (m, 2H), 4,93-4,37 (m, 4H), 3,68-3,37 (m, 3H), 3,24-2,83 (m, 2H), 2,83-2,59 (m, 2H), 2,48-2,22 (m, 1H).

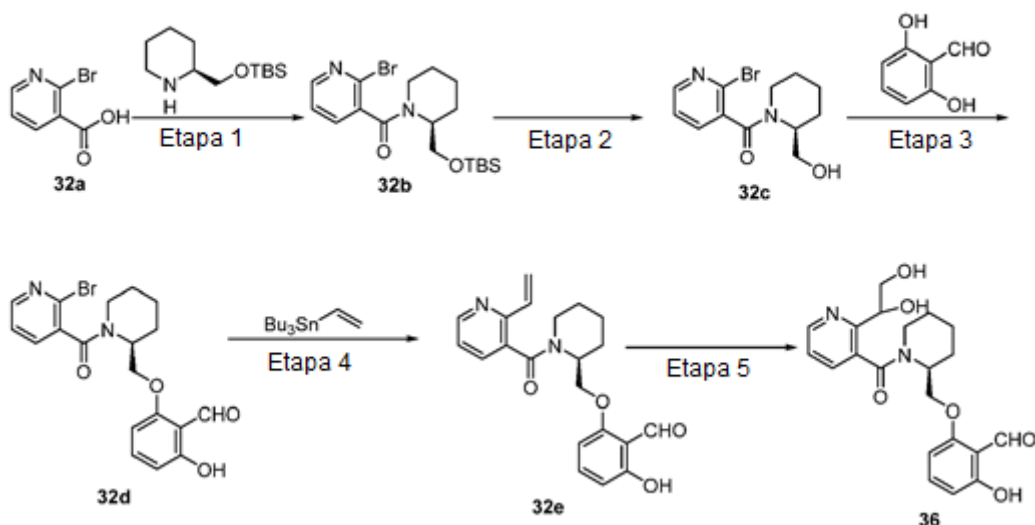
Etapă 4B: Compusul 35, diastereomerul 2

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund au fost plasate compusul 31d, diastereomerul 2 (90 mg, 0,19 mmol, 1,00 echiv), ACN (2,0 mL), și Yb(OTf)₃·H₂O (61 mg, 0,09 mmol, 0,50 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Soluția rezultată a fost diluată cu 5 mL de ACN și filtrată. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Coloană, Welch Xtimate C18, 21,2*250mm, 5μm; fază mobilă, apă și ACN (15% fază B până la 70% în 18 min); detector, UV 254 nm.. Produsul a fost analizat prin SFC chirală (nume instrument: Shimadzu LC-30AD SF; Coloană: AS-3, 100*3mm). Acestea au condus la compusul 35, diastereomerul 2. Timp de retenție SFC = 2,44 min. LCMS [M+1]⁺ m/z: 418,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (br, 1H), 10,46-10,03 (m, 1H), 7,70-6,90 (m, 5H), 6,82-6,48 (m, 2H), 5,52-5,15 (m, 2H), 4,93-4,02 (m, 4H), 3,63-3,36 (m, 3H), 3,26-2,90 (m, 2H), 2,88-2,55 (m, 2H), 2,48-2,24 (m, 1H).

Exemplul 32. 2-[(2S)-1-[2-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-carbonil]piperidin-2-il] metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă, Compusul 36

Compusul 36 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 32.

Schema 32

**Etapa 1**

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 2-bromopiridin-3-carboxilic (4,0 g, 19,80 mmol, 1,0 echiv), (2S)-2-[[tert-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidină (5,50 g, 23,97 mmol, 1,2 echiv), DCM (50 mL), și DIEA (5,13 g, 39,70 mmol, 2,0 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (9,07 g, 23,85 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă (50 mL), și extrasă cu 2x50 mL de diclorometan. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrată, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/4). S-a obținut (S)-(2-bromopiridin-3-il)(2-(((tertbutildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il) metanonă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 413.

Etapa 2

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate (S)-(2-bromopiridin-3-il)(2-(((tertbutildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)metanonă (8,0 g, 19,35 mmol, 1,0 echiv), THF (80 mL), și TBAF (1 M în THF) (20 mL, 20,0 mmol, 1,0 echiv). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei și concentrat pentru a îndepărta solventul. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil (100%) ca eluenți. Acestea au condus la (S)-(2-bromopiridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanonă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 299.

Etapa 3

Într-un flacon de 250 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (S)-(2-bromopiridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanonă (2,0 g, 6,69 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (1,10 g, 7,96 mmol, 1,2 echiv), PPh_3 (2,10 g, 8,01 mmol, 1,2 echiv), și THF (80 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (1,63 g, 8,06 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. După adăugare, soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) ca eluenți. Acestea au condus la 2-(S)-2-((1-(2-bromonicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 419.

Etapa 4

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 2-(S)-2-((1-(2-bromonicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă (3,20 g, 7,63 mmol, 1,0 echiv), dioxan (30 mL), tributil(etenil)stanan (4,85 g, 15,30 mmol, 2,0 echiv), și $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (624 mg, 0,76 mmol, 0,10 echiv). Amestecul a fost agitat peste noapte la 90°C. După răcire la temperatura camerei, soluția de reacție a fost concentrată pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) ca eluenți. Acestea au condus la (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-vinilnicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 367.

Etapa 5

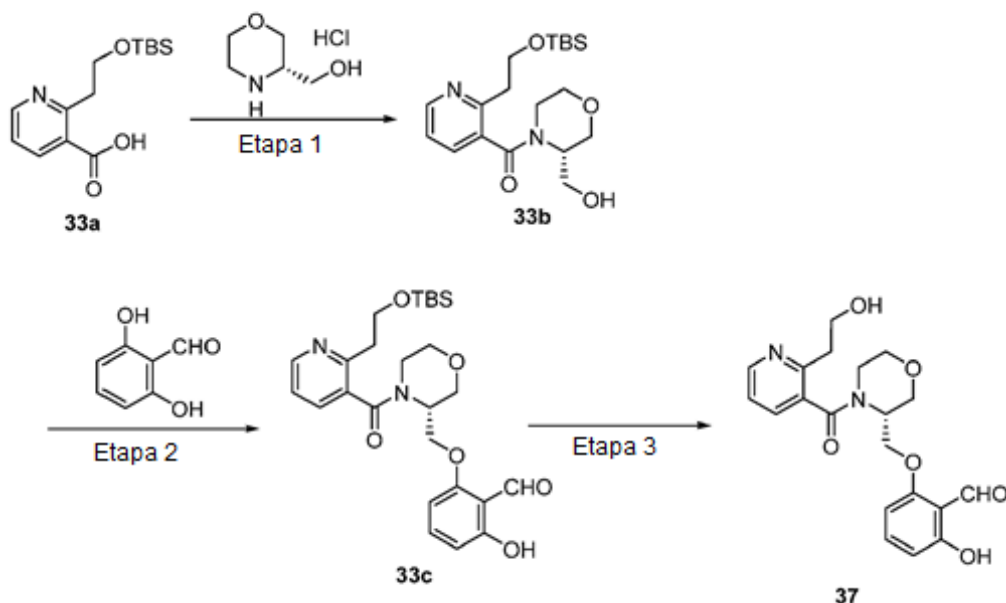
Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-vinilnicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă (500 mg, 1,37 mmol, 1,0 echiv), *t*-BuOH (20,0 mL), H_2O (20,0 mL), și AD-mix-alfa (5,31 g, 6,82 mmol, 5,0 echiv). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții (SHIMADZU (HPLC-01): Coloană, Kinetex EVO

Coloană C18, 21,2*150, 5 um, faza mobilă, apă (0,1% FA) și CH₃CN (45% fază B până la 65% în 9 min), detector, UV 254 nm. Acestea au condus la 2-[[[(2S)-1-[2-(1,2-dihidroxietil)piridin-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 401,2. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,82-11,66 (m, 1H), 10,34-10,14 (m, 1H), 8,56 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,68-7,31 (m, 3H), 6,78-6,54 (m, 2H), 5,22-5,19 (m, 2H), 4,71-4,29 (m, 4H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,19-2,90 (m, 2H), 2,08-1,50 (m, 6H).

Exemplul 33. 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-[2-(2-hidroxietyl)piridin-3-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehydă, Compusul 37

Compusul 37 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 33.

Schema 33



Etapa 1

Într-un flacon de 50 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 2-[[[(tertbutildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilic (1,50 g, 5,33 mmol, 1,0 echiv), clorhidrat de (3S)-morfolin-3-ilmetanol (980 mg, 6,38 mmol, 1,2 echiv), DCM (15 mL), și DIEA (2,07 g, 16,02 mmol, 3,0 echiv). S-a adăugat HATU (2,40 g, 6,31 mmol, 1,2 echiv) din 3 loturi la 0°C. După adăugare, amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă (20 mL), și extrasă cu 3x20 mL de diclorometan. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrată, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (80%) ca eluenți. Acestea au condus la (S)-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanonă. LCMS (ES) [M+1]⁺*m/z*: 381.

Etapa 2

Într-un flacon de 250 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (S)-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanonă (1,98 g, 5,20 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (863 mg, 6,25 mmol, 1,2 echiv), PPh₃ (1,64 g, 6,25 mmol, 1,2 echiv), și THF (80 mL). După răcire la 0°C, s-a adăugat într-o porție DBAD (1,44 g, 6,25 mmol, 1,2 echiv). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (80%) ca eluenți. Acestea au condus la (R)-2-((4-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺*m/z*: 501.

Etapa 3

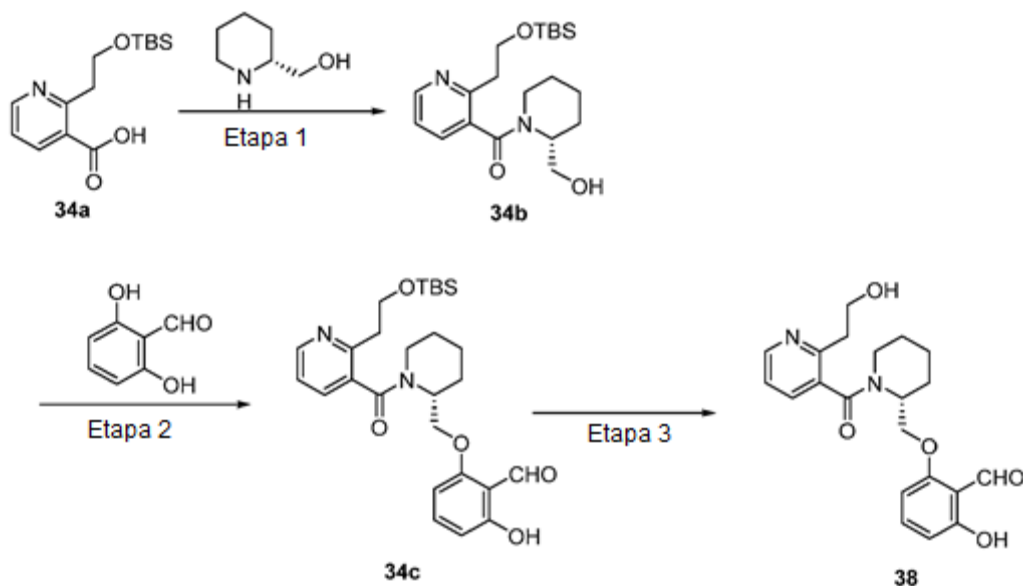
Într-o fiolă de 20 mL, au fost plasate (R)-2-((4-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă (300 mg, 0,60 mmol, 1,0 echiv), CH₃CN (5,0 mL), și HCOOH (1,0 mL). Soluția de reacție a fost agitată timp de 1 oră la 50°C și apoi concentrată pentru a îndepărta solventul. Reziduul a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: Kinetex EVO Coloană C18, 21,2*150, 5 um, fază mobilă, apă (0,1% FA) și CH₃CN (10% fază B până la 50% în 15 min), detector, UV 254 nm. Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-[2-(2-hidroxietyl)piridin-3-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehydă. LCMS (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 387,1. ¹H-RMN (300 MHz,

DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,74 (br, 1H), 10,33-10,12 (m, 1H), 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,71-7,29 (m, 3H), 6,78-6,52 (m, 2H), 5,03-4,89 (m, 1H), 4,65-4,34 (m, 3H), 4,11-3,34 (m, 7H), 3,11-2,84 (m, 3H).

Exemplul 34. 2-hidroxi-6-[[[(2R)-1-[2-(2-hidroxietyl)piridin-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]benzaldehydă, Compusul 38

Compusul 38 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 34.

Schema 34



Etapa 1

Într-un flacon de 50 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate acid 2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilic (1,00 g, 3,55 mmol, 1,00 echiv), DMF (25,0 mL), (2R)-piperidin-2-ilmetanol (491 mg, 4,26 mmol, 1,20 echiv), și DIEA (551 mg, 4,26 mmol, 1,20 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (1,62 g, 4,26 mmol, 1,2 echiv) în câteva loturi la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost diluată cu 30 mL de H₂O și extrasă cu 3 × 100 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost spălată cu 1 × 50 mL de saramură și uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:2) ca eluenți. Acestea au condus la [(2R)-1-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)piperidin-2-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 379.

Etapa 2

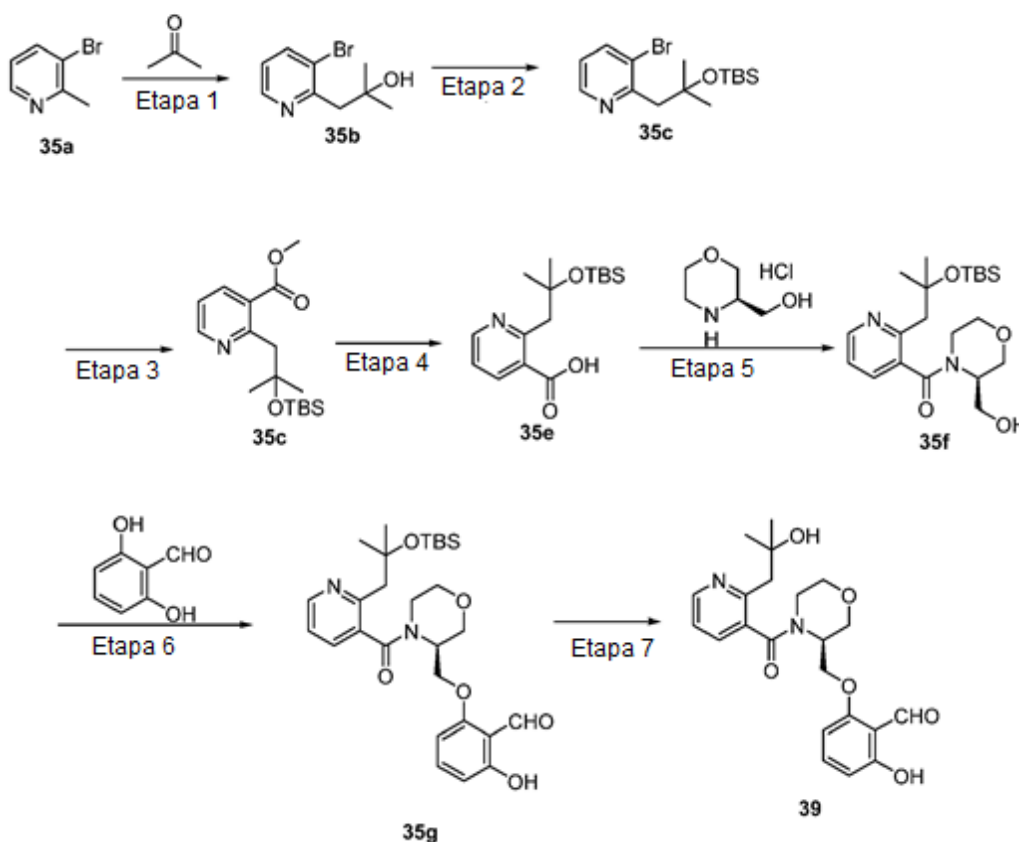
Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate [(2R)-1-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)piperidin-2-il]metanol (1,20 g, 3,17 mmol, 1,00 echiv), THF (50,0 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (525 mg, 3,80 mmol, 1,20 echiv), și PPh₃ (998 mg, 3,80 mmol, 1,20 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de o soluție de DIAD (769 mg, 3,80 mmol, 1,20 echiv) în THF (2,00 mL) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. După concentrare sub presiune redusă, reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:1) ca eluenți. Acestea au condus la 2-[[[(2R)-1-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 499.

Etapa 3

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-[[[(2R)-1-(2-[2-[(terț-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (300 mg, 0,60 mmol, 1,00 echiv), CH₃CN (5,00 mL), și HCOOH (1,00 mL). Amestecul a fost agitat timp de 3 ore la 50°C în baie de ulei. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei și concentrat sub presiune redusă. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană: Ascentis Express C18, 50*3,0 mm, 2,7 μ m, fază mobilă A: apă/0,05% FA, fază mobilă B: CH₃CN; debit: 1,5 mL/min, gradient: 5%B până la 100%B în 1,2 min, menținut 0,6 min. Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[[(2R)-1-[2-(2-hidroxietyl)piridin-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]benzaldehydă. LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 385. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,73 (br, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,69-7,23 (m, 3H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,21-5,20 (m, 1H), 4,65-4,27 (m, 3H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,20-2,68 (m, 4H), 1,95-1,39 (m, 6H).

Exemplul 35. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-carbonil] morfolin-3-il]metoxi]benzaldehydă, Compusul 39

Compusul 39 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 35.

Schema 35**5 Etapa 1**

Într-un flacon de 1 L cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 3-bromo-2-metilpiridină (20,0 g, 116,26 mmol, 1,0 echiv) și THF (400 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de LDA (2M în THF) (69,8 mL, 139,51 mmol, 1,2 echiv) la -78°C și s-a agitat timp de 0,5 ore. La acestea s-a adăugat acetona (7,46 g, 128,45 mmol, 1,1 echiv) la aceeași temperatură. Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la -78°C . Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ (300 mL) și extrasă cu 3x500 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrat, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (15%) ca eluenți. Acestea au condus la 1-(3-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 230.

15 Etapa 2

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate 1-(3-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol (4,0 g, 17,38 mmol, 1,0 echiv), TBSCl (3,10 g, 20,86 mmol, 1,2 echiv), DMF (40 mL), imidazol (2,38 g, 34,76 mmol, 2,0 echiv), și DMAP (212 mg, 1,74 mmol, 0,10 echiv). Soluția de reacție a fost agitată 24 ore la 60°C . După răcire la temperatura camerei, reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă (50 mL) și extrasă cu 3x50 mL acetat de etil. Faza organică combinată a fost spălată cu 2x50 mL de saramură și uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă; reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/20) ca eluenți. Acestea au condus la 3-bromo-2-(2-((tertbutildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)piridină. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 344.

25 Etapa 3

Într-un reactor cu rezervor de presiune de 250 mL, au fost plasate 3-bromo-2-(2-((tertbutildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)piridină (4,18 g, 12,14 mmol, 1,0 echiv), MeOH (80 mL), TEA (2,45 g, 24,28 mmol, 2,0 echiv), și $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (495 mg, 0,61 mmol, 0,05 echiv). Amestecul a fost agitat timp de 12 ore la 130°C sub atmosferă de $\text{CO}_{(\text{g})}$ la 30 atm. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul; reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de

etil/petrol(1/3) ca eluenți. Acestea au condus la 2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotinat de metil. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 324.

Etapă 4

Într-un flacon de 50 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotinat de metil (2,0 g, 6,18 mmol, 1,0 echiv), MeOH (16 mL), și H₂O (8 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de LiOH (520 mg, 12,26 mmol, 2,0 echiv) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la 50°C. După răcirea la temperatura camerei, valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 7 cu acid citric. Solidele au fost colectate prin filtrare și uscate sub lampă cu infraroșii. Acestea au condus la acid 2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotinic. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 310.

Etapă 5

Într-un flacon de 50 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotinic (1,60 g, 5,17 mmol, 1,0 echiv), clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (951 mg, 6,19 mmol, 1,2 echiv), DMF (16 mL), și DIEA (2,0 g, 15,48 mmol, 3,0 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (2,36 g, 6,21 mmol, 1,20 echiv) la 0°C. Soluția de reacție a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă (30 mL) și extrasă cu 3x30 mL acetat de etil. Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (30 mLx3) și uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) ca eluenți. Acestea au condus la (R)-2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)piridin-3-il(3-(hidroximetil)morfolino) metanonă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 409.

Etapă 6

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (R)-2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)piridin-3-il(3-(hidroximetil)morfolino)metanonă (1,0 g, 2,45 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (406 mg, 2,94 mmol, 1,2 echiv), PPh₃ (770 mg, 2,94 mmol, 1,2 echiv), și THF (50 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (594 mg, 2,94 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1). Acestea au condus la (S)-2-((4-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 529.

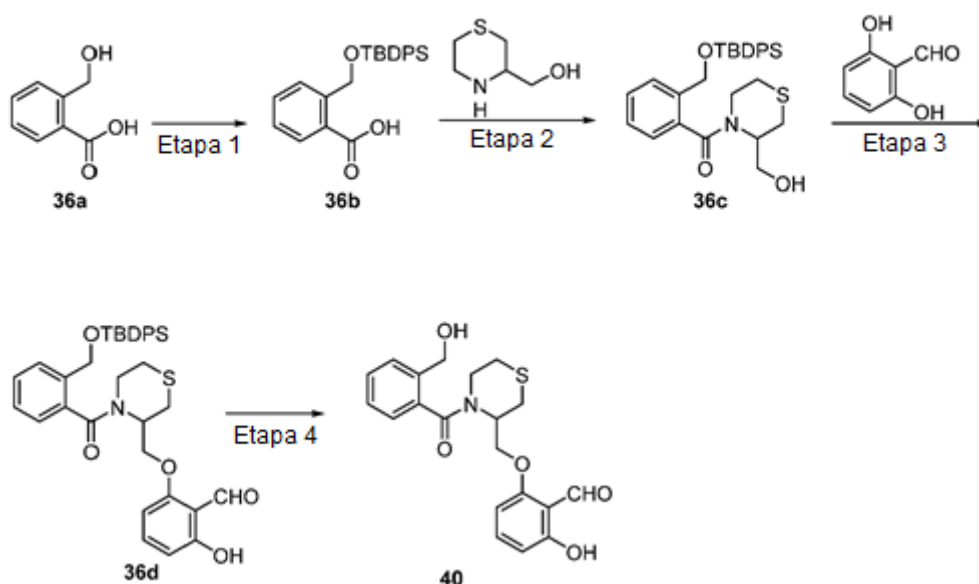
Etapă 7

Într-o fiolă de 20 mL, au fost plasate (S)-2-((4-(2-(2-((terț-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehidă (600 mg, 1,14 mmol, 1,0 echiv), CH₃CN (5,0 mL), și HCOOH (1,0 mL). Amestecul a fost agitat timp de 1 oră la 50°C. După răcire la temperatura camerei, soluția de reacție a fost purificată direct prin HPLC Prep cu condițiile: Coloană, Ascentis Express C18, 50*3,0 mm, 2,7 um, faza mobilă A: apă/0,05% FA, fază mobilă B: CH₃CN, debit: 1,5 mL/min, gradient: 5%B până la 100% B în 1,2 min, menținut 0,6 min. Acestea au condus la (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 415,2. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,75 (br, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,78-7,28 (m, 3H), 6,81-6,53 (m, 2H), 5,19-4,35 (m, 4H), 4,11-3,88 (m, 1H), 3,71-3,35 (m, 4H), 3,15-2,59 (m, 3H), 1,31-0,92 (m, 6H).

Exemplul 36. 2-hidroxi-6-({4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il}metoxi) benzaldehidă, Compusul 40

Compusul 40 a fost sintetizat în conformitate cu Schema 36.

Schema 36

**Etapa 1**

Într-un flacon de 500 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 2-hidroxiometilbenzoic (10,0 g, 65,7 mmol, 1,00 echiv), imidazol (8,95 g, 131 mmol, 2,00 echiv), și DCM (200 mL). La această soluție s-a adăugat TBDPS-Cl (21,6 g, 78,8 mmol, 1,20 echiv) în picătură la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 0-25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x100 mL de DCM. Stratul organic a fost uscat și concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:50 până la 1:1) ca eluenți. Acestea au condus la acidul 2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoic. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 391,2.

Etapa 2

La o soluție de acid 2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoic (2,00 g, 5,12 mmol, 1,00 echiv) în DCM (20,0 mL) s-a adăugat (COCl)₂ (1,30 g, 10,2 mmol, 2,00 echiv) în picătură la 0°C. Soluția rezultată a fost încălzită la 40°C timp de 5 ore. Reacția a fost apoi concentrată pentru a da un reziduu. Reziduul a fost dizolvat în THF (20,0 mL), și s-a adăugat TEA (1,55 g, 15,3 mmol, 3,00 echiv). La această soluție s-a adăugat tiomorfolin-3-ilmetanol (0,68 g, 5,12 mmol, 1,00 echiv) în porții la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 0-25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 10 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x20 mL de acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrată. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:50 până la 1:5) ca eluenți. Acestea au condus la [4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 506,7.

Etapa 3

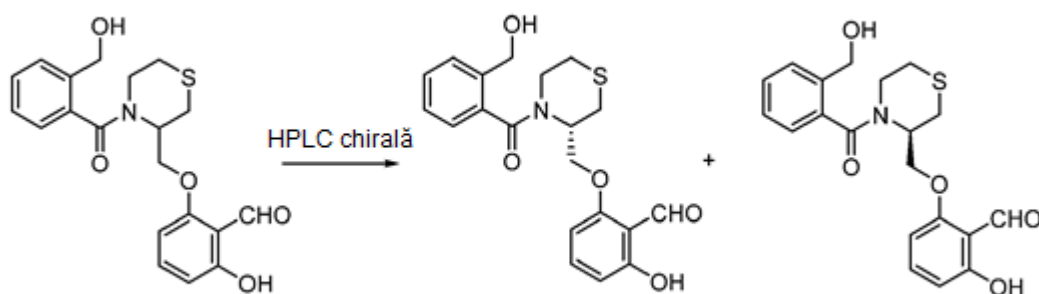
Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund sub N₂ atmosferă, au fost plasate [4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metanol (1,80 g, 3,55 mmol, 1,00 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,74 g, 5,33 mmol, 1,50 echiv), PPh₃ (1,40 g, 5,33 mmol, 1,50 echiv), și DCM (30,0 mL). La această soluție s-a adăugat o soluție de DBAD (1,23 g, 5,33 mmol, 1,50 echiv) în DCM (3,0 mL) în picătură la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 15 ore la 0-25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:100 până la 1:1). Acestea au condus la 2-[[4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidro-xibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 626,2

Etapa 4

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate 2-[[4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidro-xibenzaldehidă (1,05 g, 1,67 mmol, 1,00 echiv), THF (5,00 mL) și TBAF (0,33 mL, 0,330 mmol, 0,20 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 0-25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (50:1-1:1) ca eluenți. Acestea au condus la 2-hidroxi-6-([4-(2-(hidroximetil)benzoil)tiomorfolin-3-il]metoxi)benzaldehydă. LCMS (ES) [M+Na]⁺ m/z: 410,1; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,51-7,13 (m, 5H), 6,68-6,41 (m, 2H), 5,79-5,48 (m, 1H), 5,01-4,30 (m, 6H), 3,84-2,31 (m, 5H).

Exemplul 37. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il] metoxi}benzaldehydă și 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă

Schema 37



Compusul 40

Enantiomerul 1 și enantiomerul 2

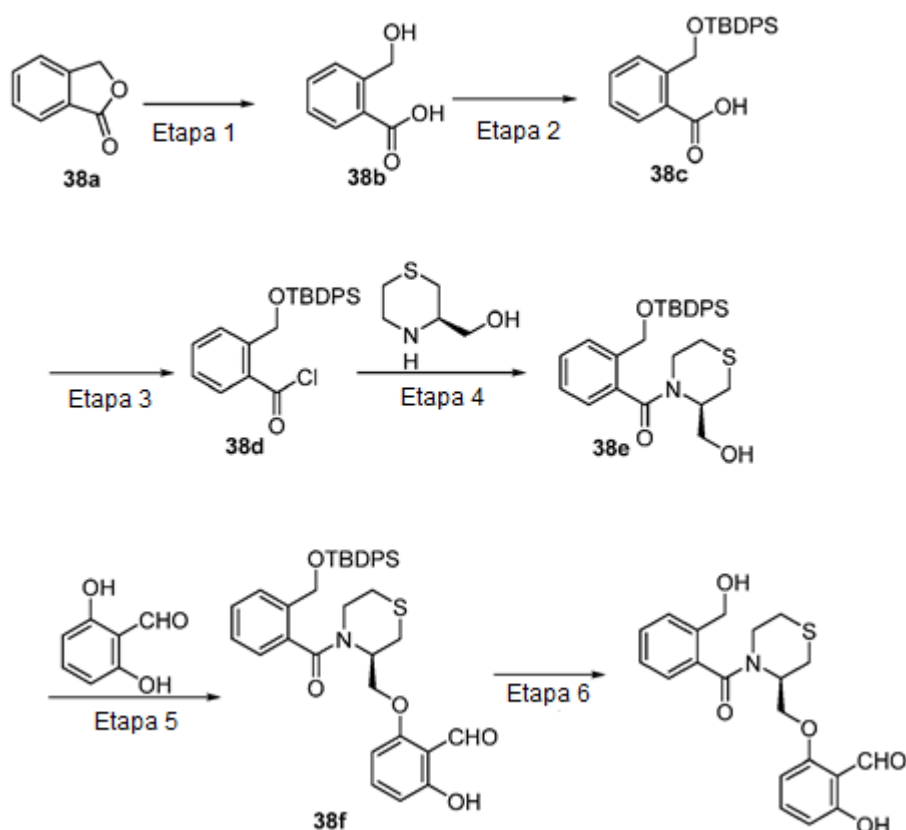
Compusul 40 a fost purificat prin HPLC Prep chirala (Condiții: Coloană: Lux Celuloză-4, 4,6*100 mm, 3 μm; fază mobilă, A: n-Hexan B: etanol (35% B în 18 min); debit: 30 mL/min; detector, 220 nm) și a fost analizată prin HPLC chirală analitică (Condiții: nume instrument: Shimadzu LC-20AD; fază mobilă A: n-Hexan/DCM=5/1; fază mobilă B: etanol; coloană : CHIRALPAK IA-3, 50*4,6mm, 3μm IA30CC-UL005). Acestea au condus la enantiomerul 1 și enantiomerul 2 ai compusului 40.

Compusul 40, enantiomerul 1: timp de retenție al HPLC chirale analitice = 2,42 min; LCMS (ES) [M+Na]⁺ m/z:410,1; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81-11,70 (m, 1H), 10,32-10,16 (m, 1H), 7,59-7,22 (m, 5H), 6,76 (d, *J*= 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 5,42-4,41 (m, 6H), 3,47-3,32 (m, 1H), 3,32-2,90 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H).

Compusul 40, enantiomerul 2: timp de retenție al HPLC chirale analitice = 4,50 min. LCMS (ES) [M+Na]⁺ m/z:410,1; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11,98-11,87 (m, 1H), 10,36 (br, 1H), 7,54-7,34 (m, 4H), 7,26-7,15 (m, 1H), 6,59-6,52 (m, 2H), 5,71-4,35 (m, 5H), 3,91-3,03 (m, 3H), 3,02-2,33 (m, 4H).

Exemplul 38. 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il] metoxi}benzaldehydă

Schema 38

**Etapa 1**

Într-un flacon de 1 L cu fund rotund, au fost plasate ftalidă (25,0 g, 186,3 mmol, 1,0 echiv), H₂O (250 mL) și NaOH (14,91 g, 372,762 mmol, 2 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 100°C într-o baie cu ulei. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C. Solidele au fost precipitate afară după ce valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 1 cu HCl (12mol/L). Produsul solid a fost colectat prin filtrare. Acestea au condus la acidul 2-hidroximetilbenzoic. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 153,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (br, 1H), 7,85 (dd, *J*=1,5, 7,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J*=1,8, 7,8 Hz, 1H), 7,57 (td, *J*=1,5, 7,5 Hz, 1H), 7,34 (td, *J*=1,5, 7,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H).

Etapa 2

Într-un flacon de 500 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 2-hidroximetilbenzoic (15,0 g, 98,6 mmol, 1,0 echiv), DCM (200 mL), și imidazol (10,0 g, 147,8 mmol, 1,5 echiv). După ce reacția a fost răcită la 0°C, s-a adăugat în picătură TBDPSCI (32,5 g, 118,3 mmol, 1,2 echiv) cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 300 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3 x 250 mL de acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:50 până la 1:1) ca eluenți. Acestea au condus la acidul 2-[[*tert*-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoic. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 391,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (s, 1H), 7,93 (td, *J*= 1,8, 7,8, Hz, 2H), 7,70-7,64 (m, 5H), 7,50-7,37 (m, 7H), 5,15 (s, 2H), 1,06 (s, 9H).

Etapa 3

Într-un flacon de 500 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 2-[[*tert*-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoic (15,0 g, 38,4 mmol, 1,0 echiv), DCM (250 mL) și două picături de DMF. După ce reacția a fost răcită la 0°C, s-a adăugat în picătură (COCl)₂ (5,8 g, 46,1 mmol, 1,2 echiv) cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la 40°C. Amestecul a fost concentrat sub vid. Acestea au condus la clorura de 2-[[*tert*-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil, care a fost utilizată pentru etapa următoare fără purificare suplimentară.

Etapa 4

La o soluție de (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (5,3 g, 40,3 mmol, 1,05 echiv) și TEA (7,8 g, 76,7 mmol, 2,0 echiv) în THF (250 mL) s-a adăugat clorura de 2-[[*tert*-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil (15,7 g, 38,3 mmol, 1,0 echiv) în THF (50 mL) în picătură la 0°C. După adăugare, soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la 0-25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă. Soluția rezultată

a fost extrasă cu 3x150 mL de acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrată. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:50 până la 1:5) ca eluenți. Acestea au condus la [(3R)-4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 506; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65-7,63 (m, 5H), 7,62-7,27 (m, 9H), 4,84-4,53 (m, 4H), 3,80-3,52 (m, 3H), 3,30-2,67 (m, 3H), 2,43-1,99 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Etapa 5

Într-un flacon de 2,5 L cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de argon, au fost plasate [(3R)-4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil] benzoil)tiomorfolin-3-il]metanol (18,0 g, 35,5 mmol, 1,00echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (5,4 g, 39,1 mmol, 1,1 echiv), DCM (900,00 mL) și PPh₃ (14,0 g, 53,3 mmol, 1,5 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de DBAD (9,8 g, 42,7 mmol, 1,2 echiv) în DCM (100 mL) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 15 ore la 0-25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:100 până la 1:1) ca eluenți. Acestea au condus la 2-[[[(3R)-4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 626,2; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,61-7,41 (m, 16H), 6,55 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,69-4,21 (m, 5H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,07-2,85 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 1H), 1,06 (s, 9H).

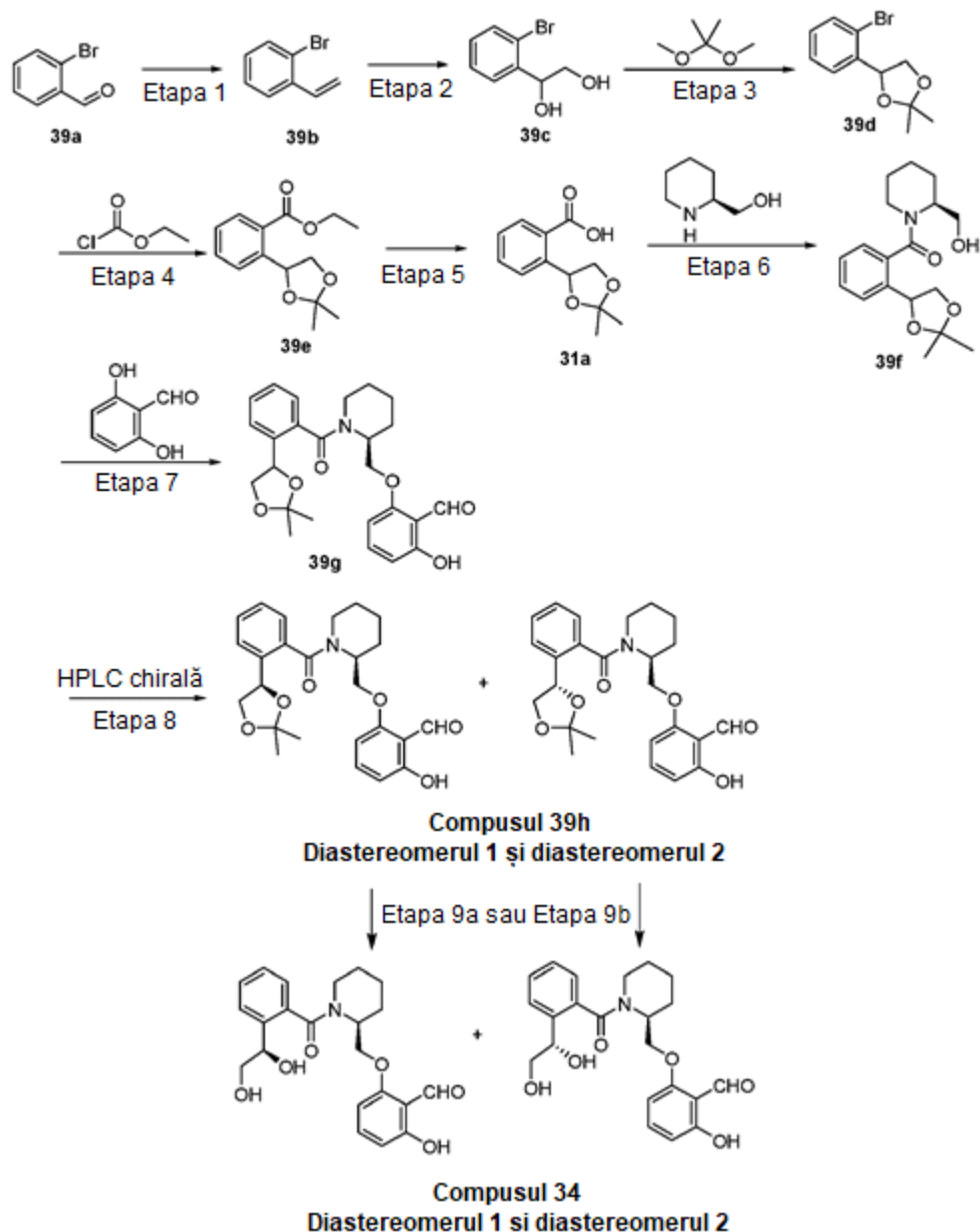
Etapa 6

Într-un flacon de 500 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate 2-[[[(3R)-4-(2-[[terț-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (14,0 g, 22,3 mmol, 1,0 echiv) și THF (140 mL). La această soluție s-a adăugat o soluție de TBAF (4,5 mL, 4,50 mmol, 0,20 echiv, 1 M în THF) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 0-25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:50 până la 1:1) pentru a da un produs brut. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep rapidă cu următoarele condiții (IntelFlash-1): Coloană, C18 gel de siliciu; fază mobilă, MeCN/H₂O=1:9 creștere la MeCN/H₂O=1:1 în 15; detector, 220. Acestea au condus la 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-(2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il] metoxi}benzaldehydă, care a fost supusă la analiză HPLC analitică chirală cu următoarele condiții: nume instrument: Shimadzu LC-20AD; faza mobilă A: n-Hexan/DCM=5/1; faza mobilă B: etanol; coloană: CHIRALPAK IA-3, 50*4,6mm, 3um IA30CC-UL005. Timp de retenție HPLC analitică chirală: 4,540 min. LCMS (ES, m/z): $[M+Na]^+$: 410,1; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,81-11,70 (m, 1H), 10,32-10,10 (m, 1H), 7,59-7,22 (m, 5H), 6,77-6,55 (m, 2H), 5,42-4,08 (m, 6H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,21-2,90 (m, 2H), 2,71-2,95 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 1H).

Pe baza produsului din Schema 38, s-a determinat că compusul 40, enantiomerul 2 corespunde la 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-(2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă.

Exemplul 39. 2-[[[(2S)-1-{2-[(1R)-1,2-dihidroxietil]benzoil}piperidin-2-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehidă și 2- [[(2S)-1- {2- [(1S)-1,2-dihidroxietil]benzoil}piperidin-2-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehidă

Schema 39

**Etapa 1**

Într-un flacon de 500 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate 2-bromobenzaldehidă (10,0 g, 54,05 mmol, 1,0 echiv), bromhidrat de metiltrifenil-lambda5-fosfan (23,20 g, 64,58 mmol, 1,2 echiv), și DMF (100 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de NaH (60% în ulei mineral) (9,67 g, 241,69 mmol, 4,5 echiv) cu grijă la 0°C din patru loturi. Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă/gheață (100 mL), extrasă cu 3x100 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (80 mLx3) și uscat pe sulfat de sodiu anhidru. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu PE (100%) ca eluenți. Acestea au condus la 1-bromo-2-vinilbenzen. GCMS:182.

Etapa 2

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate 1-bromo-2-vinilbenzen (8,50 g, 46,43 mmol, 1,0 echiv), acetonă (130 mL), H₂O (13 mL), NMO (5,43 g, 46,35 mmol, 1,0 echiv), și K₂O₅O₄·2H₂O (730 mg, 2,32 mmol, 0,05 echiv). Amestecul a fost agitat peste noapte la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu THF/PE (15%) ca eluenți. Acestea au condus la -(2-bromofenil)etan-1,2-diol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 217.

Etapa 3

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate 1-(2-bromofenil)etan-1,2-diol (5,10 g, 23,50 mmol, 1,0 echiv), 2,2-dimetoxipropan (4,17 g, 40,04 mmol, 1,7 echiv), TsOH (812 mg, 4,72 mmol, 0,20 echiv), și DMF (75 mL). Soluția de reacție a fost agitată timp de 5 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă (100 mL) și extrasă cu 3x100 mL acetat de etil. Faza organică combinată a fost spălată cu saramură (100 mL*3) și uscată pe sulfat de sodiu anhidru. Amestecul a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu PE (100%) ca eluenți. Acestea au condus la 4-(2-bromofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan. GCMS: 256.

Etapă 4

Într-un flacon de 100 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate 4-(2-bromofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan (2,50 g, 9,72 mmol, 1,0 echiv), THF (50 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de *n*-BuLi (2,5 M în THF) (4,68 mL, 11,68 mmol, 1,2 echiv) la -78 °C. Soluția de reacție a fost agitată timp de 30 min la 78°C. La aceasta s-a adăugat cloroformiat de etil (2,11 g, 19,44 mmol, 2,0 echiv) la -78°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră suplimentară la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugare de NH₄Cl (apoasă) (60 mL) și extrasă cu 3x50 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrat, și filtratul a fost concentrat sub presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol(1:10) ca eluenți. Acestea au condus la etil 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoat. GCMS: 250.

Etapă 5

Într-un flacon de 100 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoat de etil (1,60 g, 6,39 mmol, 1,0 echiv), EtOH (10,0 mL), H₂O (50,0 mL), și LiOH·H₂O (538 mg, 12,82 mmol, 2,0 echiv). Soluția de reacție a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și valoarea pH-ului reziduului a fost ajustată la 4 cu 2N HCl. Solidul a fost colectat prin filtrare și uscat sub lampă cu infraroșii. Acestea au condus la acidul 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoic. LCMS (ES) [M-1]⁺ m/z: 221.

Etapă 6

Într-un flacon de 50 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoic (865 mg, 3,89 mmol, 1,0 echiv), (2S)-piperidin-2-ilmetanol (537 mg, 4,66 mmol, 1,2 echiv), DMF (20 mL), și DIEA (1,0 g, 7,74 mmol, 2,0 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (1,78 g, 4,68 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de apă (30 mL) și extrasă cu 3x20 mL de acetat de etil. Faza organică combinată a fost uscată pe sulfat de sodiu anhidru și filtrată, și filtratul a fost concentrat în vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/3) ca eluenți. Acestea au condus la (2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)fenil)((S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanonă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z:320.

Etapă 7 și Etapă 8

Într-un flacon de 250 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate (2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)fenil)((S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanonă (900 mg, 2,82 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (467 mg, 3,38 mmol, 1,2 echiv), PPh₃ (887 mg, 3,38 mmol, 1,2 echiv), și THF (60 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (684 mg, 3,38 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. După adăugare, soluția de reacție a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul a fost concentrat pentru a îndepărta solventul, și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) ca eluenți.

Produsul racemat colectat a fost separat prin HPLC Prep chirală cu următoarele condiții: fază mobilă: A: *n*-Hexan, B: etanol, debit: 20mL/min, coloană: CHIRALPAK IC-3, 4,6*50 mm, 3μm, gradient: 30% B în 18 min, 220 nm.

Enantiomerii separați au fost supuși la analiză HPLC chirală analitică (nume instrument: Shimadzu LC-20AD; fază mobilă A: *n*-Hexan; fază mobilă B: etanol; coloană: CHIRALPAK IC-3, 50*4,6mm, 3μm IC30CC-SC002). Acestea au condus la compusul 39h, diastereomerul 1 (condiții de analiză HPLC chirală: Rt = 2,03 min) și compusul 39h, diastereomerul 2 (condiții de analiză HPLC chirală: Rt = 2,89 min). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 440.

Etapă 9a

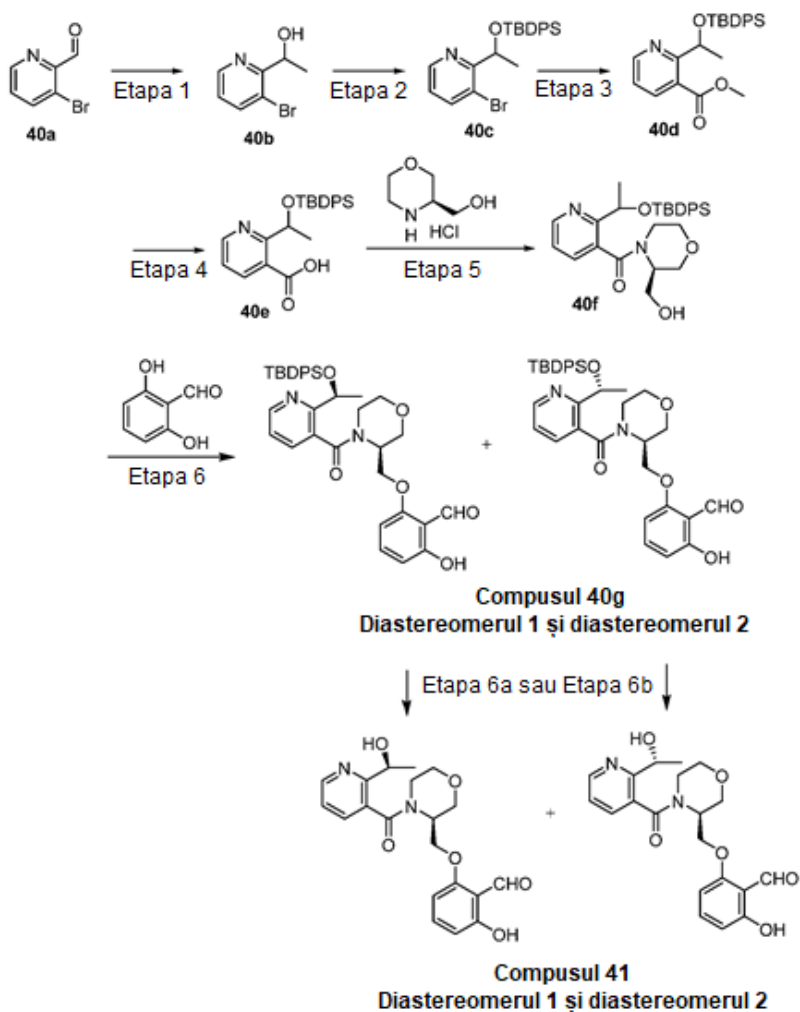
Într-o fiolă de 25 mL, au fost plasate compusul 39h, diastereomerul 1 (288 mg, 0,66 mmol, 1,0 echiv), CH₃CN (8,0 mL), și Yb(OTf)₃ (203 mg, 0,33 mmol, 0,50 echiv). Amestecul a fost agitat timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluția de reacție a fost purificată direct prin HPLC Prep cu următoarele condiții (SHIMADZU (HPLC-01): coloană, XBridge C18 coloană prep OBD, 10μm, 19 mm X 250 mm, fază mobilă, apă (0,1% FA) și CH₃CN (5% fază B până la 50% în 12 min), detector, UV 254 nm. Acestea au condus la compusul 34, diastereomerul 1. LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 400. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,83-11,73 (m, 1H), 10,30-10,19 (m, 1H), 7,57-7,21 (m, 5H), 6,79-6,53 (m, 2H), 5,25-4,56 (m, 6H), 3,47-2,88 (m, 4H), 1,93-1,37 (m, 6H).

Etapa 9b

Într-un flacon de 25 mL cu fund rotund, au fost plasate compusul 39h, diastereomerul 2 (307 mg, 0,70 mmol, 1,0 echiv), CH₃CN (8,0 mL), Yb(OTf)₃ (203 mg, 0,35 mmol, 0,50 echiv). Soluția de reacție a fost agitată timp de 2 ore la temperatura camerei. Soluția de reacție a fost purificată direct prin HPLC Prep cu următoarele condiții (SHIMADZU (HPLC-01): coloană, XBridge C18 coloană prep OBD, 10 μm, 19 mm X 250 mm, fază mobilă, apă (0,1%FA) și CH₃CN (5% fază B până la 50% în 12 min), detector, UV 254 nm. S-a obținut compusul 34, diastereomerul 2. LCMS (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 400. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 11,83-11,73 (m, 1H), 10,33-10,10 (m, 1H), 7,59-7,20 (m, 5H), 6,79-6,53 (m, 2H), 5,25-4,56 (m, 6H), 3,47-2,88 (m, 4H), 1,94-1,37 (m, 6H).

Exemplul 40. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-{2-[(1S)-1-hidroxietil]piridin-3-carbonil} morfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă și 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-{2-[(1R)-1-hidroxietil] piridin-3-carbonil}morfolin-3-il] metoxi}benzaldehydă

Compusul 41, diastereomerul 1 și compusul 41, diastereomerul 2 au fost sintetizați în conformitate cu Schema 40.

Schema 40**Etapa 1**

Într-un flacon de 250 mL cu 3 găuri cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate un amestec de 3-bromopiridin-2-carbaldehydă (10,0 g, 53,7 mmol, 1,00 echiv), tetrahidrofuran (150 mL), și s-a picurat bromo(metil)magneziu (35,8 mL, 2,0 echiv) la -78°C. Soluția a fost agitată timp de 30 minute la -78°C și apoi lăsată la temperatura camerei 30 minute. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea de 100 mL. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x100 mL acetat de etil. Amestecul rezultat a fost spălat cu 1 x 100 mL de saramură. Amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Acestea au condus la 1-(3-bromopiridin-2-il)etanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ *m/z*: 202.

Etapa 2

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate un amestec de 1-(3-bromopiridin-2-il)etanol (8,00 g, 39,5 mmol, 1,00 echiv), DMF (80,0 mL), terț-butil(cloro)difenilsilan (16,3 g, 59,3

mmol, 1,50 echiv), și imidazol (5,39 g, 79,1 mmol, 2,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 500 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x150 mL de acetat de etil. Amestecul rezultat a fost spălat cu 1 x150 mL de saramură. Amestecul a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/9). Acestea au condus la 3-bromo-2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridină. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 440,1.

Etapă 3

Într-un reactor cu rezervor de presiune de 1000 mL, au fost plasate un amestec de 3-bromo-2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridină (14,0 g, 31,7 mmol, 1,00 echiv), metanol (200 mL), Et₃N (6,43 g, 63,5 mmol, 2,00 echiv), și Pd(dppf)Cl₂ (2,33 g, 3,18 mmol, 0,10 echiv). Reactorul a fost evacuat și spălat de trei ori cu azot, urmat de spălarea cu CO la 30 atm. Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 110°C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (2/23) ca eluant. Acestea au condus la 2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilat de metil. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 420,2.

Etapă 4

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate un amestec de 2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilat de metil (10,0 g, 23,8 mmol, 1,00 echiv), MeOH (100 mL), și LiOH (1,71 g, 71,4 mmol, 3,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 50 grade C. Amestecul rezultat a fost concentrat. Soluția rezultată a fost diluată cu 100 mL de H₂O. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată la 3 cu HCl (2mol/L). Solidele au fost colectate prin filtrare. Aceste lucruri au condus la acidul 2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilic. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 406,2.

Etapă 5

Într-un flacon de 250 mL cu fund rotund, au fost plasate un amestec de acid 2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilic (7,00 g, 17,6 mmol, 1,00 echiv), DCM (100 mL), clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (3,45 g, 22,4 mmol, 1,30 echiv), DIEA (6,69 g, 51,7 mmol, 3,0 echiv), și HATU (7,88 g, 20,7 mmol, 1,2 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (3/2) ca eluant. Acestea au condus la [(3R)-4-(2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 505,3.

Etapă 6

Într-un flacon de 250 mL cu 3 găuri cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot, au fost plasate un amestec de [(3R)-4-(2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)morfolin-3-il]metanol (2,0 g, 3,96 mmol, 1,00 echiv), DCM (100 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,71 g, 5,15 mmol, 1,30 echiv), și PPh₃ (1,56 g, 5,94 mmol, 1,50 echiv). s-a adăugat în picătură DBAD (1,00 g, 4,35 mmol, 1,10 echiv) la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1/1) ca eluenți.

Acestea au condus la compusul 40g, diastereomerul 1 (LCMS, timp de retenție: 1,896 min), și compusul 40g, diastereomerul 2 (LCMS timp de retenție : 1,872 min, (ES) $[M+1]^+$ m/z: 625,2). Condiții de analiză LCMS: instrument: Shimadzu LC2020; coloană: Kinetex XB-C18, 50*3,0 mm, dimensiunea particulei 2,6 um; fază mobilă A: apă/0,05%TFA; fază mobilă B: acetonitril/0,05%TFA; gradient: 5-100% B în 3 min.

Etapă 7A

Într-o fiolă de 20 mL, au fost plasate o soluție din compusul 40g, diastereomerul 1 (400 mg, 0,640 mmol, 1,00 echiv), THF (4,00 mL), și TBAF/THF (3,21 mL, 3,20 mmol, 5,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 45 grade C. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (99/1~1/9). Amestecul de reacție brut a fost filtrat și supus la HPLC preparativă cu fază inversă (XB-C18, 50-250 mm, 10 mM; gradient eluare de 10% MeCN în apă până la 45% MeCN în apă pe o perioadă de 20 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% acid formic), și produsul a fost analizat prin HPLC chirală analitică (instrument: Shimadzu LC-20AD; fază mobilă A: n-Hexan(0,1%TFA); fază mobilă B: EtOH/MeOH =1/1; conc. de fază B: 20,0%; coloană: CHIRALPAK IC-3, 50*4,6mm, 3um IC30CC-SC002; coloană ID: AY30CC-SK001; debit: 1,000 mL/min). Acestea au condus la compusul 41, diastereomerul 1. Timp de retenție al HPLC chirale analitice = 5,801 min. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 387,1. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84-11,69 (m, 1H), 10,35-10,14 (m, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 7,69-7,32 (m, 3H), 6,75-6,54 (m, 2H), 5,33-4,21 (m, 5H), 4,20-3,63 (m, 4H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,23-2,91 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 3H).

Etapă 7B

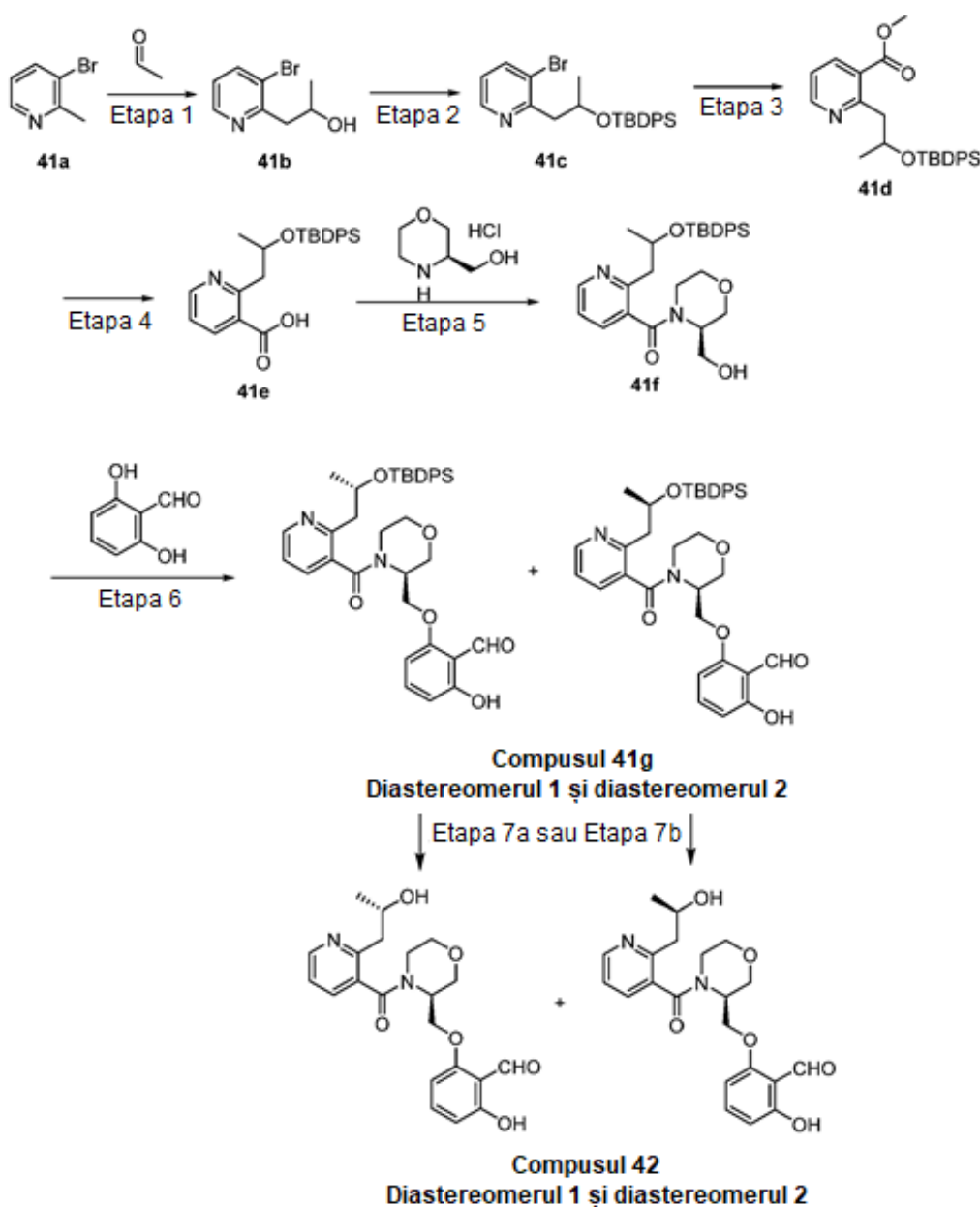
Într-o fiolă de 20 mL, au fost plasate o soluție din compusul 40g, diastereomerul 2 (500 mg, 0,800 mmol, 1,00 echiv), THF (5,00 mL), și TBAF (4,01 mL, 4,00 mmol, 5,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la 45 grade C. Reziduul a fost aplicat pe o coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (99/1~1/9). Amestecul de reacție brut a fost filtrat și supus la HPLC preparativă cu fază

inversă (XB-C18, 50-250 mm, 10 mM; eluare cu gradient de 10% MeCN în apă până la 45% MeCN în apă pe o perioadă de 20 min, unde ambii solvenți conțin 0,1% acid formic), și produsul a fost analizat prin HPLC chirală analitică (instrument: Shimadzu LC-20AD; fază mobilă A: n-Hexan(0,1%TFA); fază mobilă B: EtOH/MeOH = 1/1; conc. de fază B: 20,0%; coloană: CHIRALPAK IC-3, 50*4,6mm, 3μm IC30CC-SC002; coloană ID: AY30CC-SK001; debit: 1,000 mL/min). Acestea au condus la compusul 41, diastereomerul 2. Timp de retenție al HPLC chirale analitice = 4,128 min. LCMS (ES) [M+1]⁺m/z: 387,1. ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84-11,20 (br, 1H), 10,38-10,15 (m, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 7,70-7,30 (m, 3H), 6,77-6,51 (m, 2H), 5,33-4,75 (m, 3H), 4,55-3,63 (m, 7H), 3,21-3,02 (m, 1H), 1,51-1,10 (m, 3H).

Exemplul 41. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-{2-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carbonil} morfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă și 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-{2-[(2R)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carbonil}morfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă

Compusul 42, diastereomerul 1 și compusul 42, diastereomerul 2 au fost sintetizați în conformitate cu Schema 41.

Schema 41



Etapă 1

Într-un flacon de 1000 mL cu 3 gâturi cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de azot au fost plasate 3-bromo-2-metilpiridină (25 g, 145,33 mmol, 1,00 echiv) și THF (500,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de LDA (87,20 mL, 174,40 mmol, 1,20 echiv) în picătură cu agitare la -78°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la -78°C. La acest amestec s-a adăugat acetaldehidă (7,04 g, 159,81 mmol, 1,10 echiv) în picătură cu agitare la -78°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 1 oră la -78°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 300 mL de soluție de NH₄Cl saturată. Amestecul rezultat a fost extras cu 3x300 mL de acetat de etil, și straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând THF/PE (20%) ca eluant pentru a da 1-(3-bromopiridin-2-il)propan-2-ol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 216.

Etapă 2

Într-un flacon de 1000 mL cu fund rotund, au fost plasate 1-(3-bromopiridin-2-il)propan-2-ol (15,00 g, 69,42 mmol, 1,00 echiv), imidazol (9,45 g, 138,81 mmol, 2,00 echiv), DMF (300,00 mL), DMAP (0,85 g, 6,94 mmol, 0,1 echiv) și TBDPSCl (22,90 g, 83,30 mmol, 1,20 echiv). Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 60°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 300 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x300 mL acetat de etil, și straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrate. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând THF/PE (5%) pentru a da 3-bromo-2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridină. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 454.

Etapă 3

Într-un reactor cu rezervor de presiune de 2000 mL au fost plasate 3-bromo-2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridină (25,00 g, 55,00 mmol, 1,00 echiv), MeOH (800,00 mL), TEA (11,13 g, 110,01 mmol, 2,00 echiv), și Pd(dppf)Cl₂ (4,02 g, 5,49 mmol, 0,10 echiv). Reactorul a fost evacuat și spălat de trei ori cu azot, urmat de spălarea cu CO la 30 atm. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la 110°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat cu cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând THF/PE (7%) pentru a da 2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carboxilat de metil. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 434.

Etapă 4

Într-un flacon de 1000 mL cu fund rotund, au fost plasate 2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carboxilat de metil (20,00 g, 46,12 mmol, 1,00 echiv), MeOH (400 mL), H₂O (200 mL), și LiOH·H₂O (3,87 g, 92,22 mmol, 2,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 4 ore la 50°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Soluția rezultată a fost extrasă cu 200 mL acetat de etil, și straturile apoase combinate. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 4-5 cu HCl (1 mol/L). Precipitatul rezultat a fost colectat prin filtrare și uscat sub lumină cu infraroșii. Acestea au condus la acidul 2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carboxilic. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 420.

Etapă 5

Într-un flacon de 250 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate acid 2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carboxilic (4,00 g, 9,53 mmol, 1,00 echiv), clorhidrat de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (1,76 g, 11,46 mmol, 1,20 echiv), DCM (100,00 mL), și DIEA (3,70 g, 28,59 mmol, 3,00 echiv). Acestea au fost urmate de adăugarea de HATU (4,35 g, 11,44 mmol, 1,20 echiv) în porții la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată timp de 3 ore la temperatura camerei. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 100 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x100 mL de diclorometan, și straturile organice au fost combinate, uscate pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrate. Reziduul a fost purificat cu cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând THF/PE (25%) ca eluant pentru a da [(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carbonil)morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 519.

Etapă 6

Într-un flacon de 250 mL cu 3 gâturi cu fund rotund, au fost plasate 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,96 g, 6,94 mmol, 1,20 echiv), [(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carbonil)morfolin-3-il]metanol (3,00 g, 5,78 mmol, 1,00 echiv), PPh₃ (1,82 g, 6,94 mmol, 1,20 echiv), și DCM (100,00 mL). Acestea au fost urmate de adăugarea de DIAD (1,40 g, 6,92 mmol, 1,20 echiv) în picătură cu agitare la 0°C. Soluția rezultată a fost agitată peste noapte la temperatura camerei. Amestecul rezultat a fost concentrat. Reziduul a fost purificat cu coloană cu gel de siliciu utilizând THF/PE (30%) ca eluant pentru a da produs brut. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: coloană: Welch XB-C18 50*250mm, 10um, fază mobilă, apă (0,1% TFA) și ACN (50% în 100 min); detector, 254. Acestea au condus la compusul 41g, diastereomerul 1 (Timp de retenție = 70 min) și compusul 41g, diastereomerul 2 (Timp de retenție = 90 min). LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 639.

Etapă 7A

Într-o fiolă de 40 mL, au fost plasate compusul 41g, diastereomerul 1 (1,2 g, 1,88 mmol, 1,00 echiv), THF (9,00 mL), și TBAF/THF (9,39 mL, 9,39 mmol, 5,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată

timp de 5 ore la 45°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: coloană, XBridge Prep C18 coloană OBD, 19cm, 150mm, 5μm; fază mobilă, apă (0,1% HCOOH) și ACN (5% până la 55% în 15 min); detector, 254. Acestea au condus la compusul 42, diastereomerul 1. Compusul final a fost analizat cu HPLC chirală cu aceste condiții: instrument: SHIMADZU LC-20AT; fază mobilă A: n-Hexan; fază mobilă B: fază mobilă B; conc. de fază B: 50,0%, debit coloană: 1.000 mL/min; CHIRALPAK AY-3, 4,6*50 mm, 3μm; coloană ID: AY30CC-SK001; Timp de retenție = 3,35 min. LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 401. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,80-11,67 (m, 1H), 10,34-10,23 (m, 1H), 8,58 (dd, *J* = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 5,04-4,89 (m, 1H), 4,49-4,29 (m, 4H), 4,09 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,99-3,63 (m, 3H), 3,57-3,07 (m, 3H), 2,94-2,60 (m, 1H), 1,19-0,81 (m, 3H).

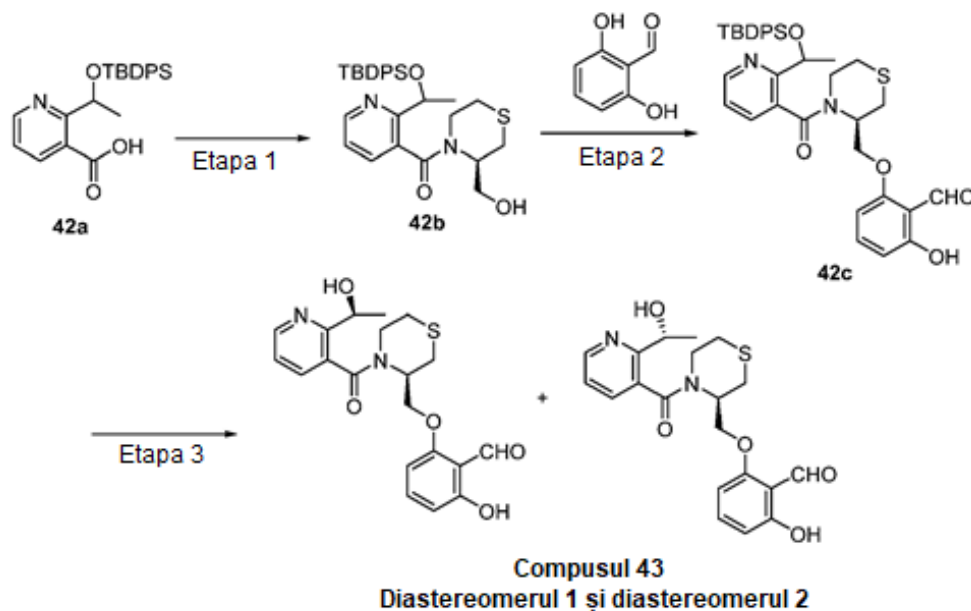
Etapa 7B

Într-o fiolă de 40 mL, au fost plasate compusul 41g, diastereomerul 2 (1,20 g, 1,88 mmol, 1,00 echiv), THF (9,00 mL), și TBAF (9,39 mL, 9,39 mmol, 5,00 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la 45°C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura camerei. Produsul brut a fost purificat prin HPLC Prep cu următoarele condiții: coloană, XBridge Prep C18 coloană OBD, 19cm, 150mm, 5μm; fază mobilă, apă (0,1% HCOOH) și ACN (5% până la 55% în 15 min); detector, 254. Acestea au condus la compusul 42, diastereomerul 2. Compusul final a fost analizat cu HPLC chirală cu aceste condiții: instrument: SHIMADZU LC-20AT; fază mobilă A: n-Hexan; fază mobilă B: fază mobilă B; conc. de fază B: 50,0%; debit coloană: 1.000 mL/min; CHIRALPAK AY-3, 4,6*50 mm, 3μm; coloană ID: AY30CC-SK001; Timp de retenție = 1,91 min. LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 401. ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,82-11,69 (m, 1H), 10,33-10,23 (m, 1H), 8,58 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,26 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,45-4,15 (m, 4H), 4,09 -3,61 (m, 4H), 3,46-3,12 (m, 3H), 2,95-2,66 (m, 1H), 1,20-0,83 (m, 3H).

Exemplul 42. 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-{2-[(1S)-1-hidroxietyl]piridin-3-carbonil} tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă și 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-{2-[(1R)-1-hidroxietyl] piridin-3-carbonil}tiomorfolin-3-il] metoxi}benzaldehydă

Compusul 43, diastereomerul 1 și compusul 43, diastereomerul 2 au fost sintetizați în conformitate cu Schema 42.

Schema 42



Etapa 1

La o soluție de acid 2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilic (2,0 g, 4,93 mmol, 1,0 echiv) în DMF (20,0 mL) s-a adăugat DIPEA (1,27 g, 9,8 mmol, 2,0 echiv) și HATU (2,25 g, 5,9 mmol, 1,2 echiv) la 0°C. După ce amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 20 min, s-a adăugat în porții (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (720 mg, 5,42 mmol, 1,10 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x80 mL de acetat de etil. Stratul organic combinat a fost uscat pe sulfat de sodiu anhidru și concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând acetat de

etil/eter de petrol (1:100 până la 1:1) ca eluant. Acestea au condus la [(3R)-4-(2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 521,2; ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 8,75 (d, *J*=5,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71-7,26 (m, 11H), 4,98-4,44 (m, 3H), 4,07-3,54 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,59-1,10 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).

Etapa 2

O soluție de [(3R)-4-(2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil) tiomorfolin-3-il]metanol (1,3 g, 2,5 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (380 mg, 2,72 mmol, 1,1 echiv) și PPh₃ (980 mg, 3,75 mmol, 1,5 echiv) în DCM (200 mL) a fost răcită la 0°C sub atmosferă de argon. O soluție de DBAD (690 mg, 3,0 mmol, 1,2 echiv) în DCM (30 mL) a fost adăugată în picătură. După adăugare, soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 0-25°C. Reacția a fost concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu utilizând acetat de etil/eter de petrol (1:100 până la 1:5) ca eluant. Acestea au condus la 2-[[[(3R)-4-(2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 641,2; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 11,96 (s, 1H), 10,25 (br, 1H), 8,89-8,78 (m, 1H), 7,81-7,19 (m, 13H), 6,63-6,28 (m, 2H), 5,21-4,89 (m, 2H), 4,45-4,13 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,18-2,92 (m, 2H), 2,75-2,35 (m, 3H), 1,74-1,50 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).

Etapa 3

Într-un flacon de 100 mL cu 3 găuri cu fund rotund, au fost plasate 2-[[[(3R)-4-(2-[1-[(terț-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (2,0 g, 3,12 mmol, 1,0 echiv) și THF (10 mL). După ce reacția a fost răcită la 0°C, s-a adăugat în porții TBAF (1,63 g, 6,24 mmol, 2,0 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la 45°C. Soluția rezultată a fost stinsă cu NH₄Cl (20 mL, 2N) și extrasă cu acetat de etil (50 mLx3); straturile organice au fost combinate și concentrate. Reziduul a fost purificat prin coloană cu gel de siliciu eluată cu PE/EA=100:1 până la 1:1 până la a da produsul racemat, care a fost purificat prin HPLC chirală preparativă cu următoarele condiții: coloană: Lux Amylose-1, 50*250mm, 10μm; fază mobilă : A:n-Hexan B:etanol; debit: 90 mL/min; gradient:50%B în 50min; 220nm. Diastereomerii izolați au fost analizați prin HPLC analitică utilizând următoarele condiții: instrument: SHIMADZU LC-20AT; fază mobilă A: n-Hexan; fază mobilă B: etanol; conc. de fază B: 50,0%; debit: 1.000 mL/min; coloană: Lux Amylose-1, 4,6*100 mm, 3μm; coloană ID: H18-344853. Acestea au condus la compusul 43, diastereomerul 1 și compusul 43, diastereomerul 2.

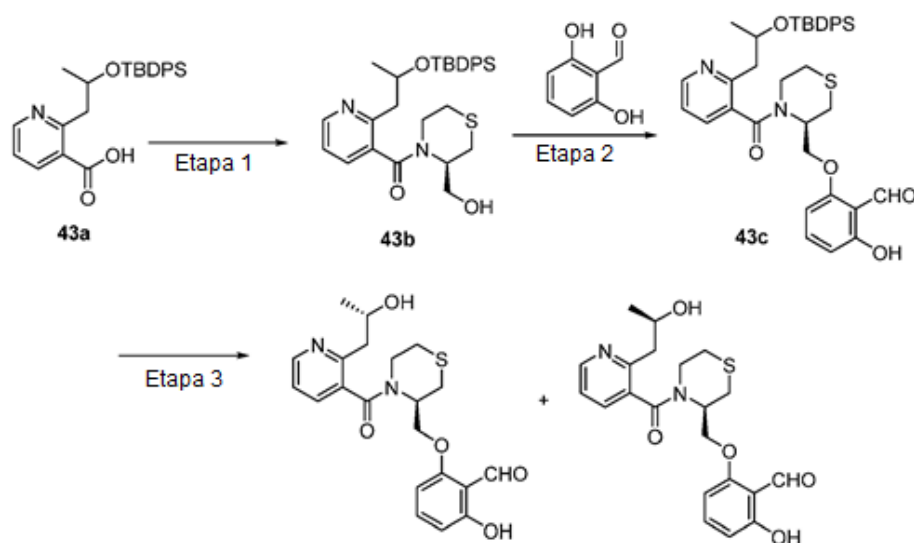
Datele pentru compusul 43, diastereomerul 1: timp de retenție HPLC chirală 8,31 min; LCMS (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 403,1; ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,85 (br, 1H), 10,35-10,16 (m, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 7,75-7,32 (m, 3H), 6,77-6,55 (m, 2H), 5,42-5,27 (m, 2H), 4,88-4,03 (m, 3H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,21-2,73 (m, 3H), 2,50-2,44 (m, 1H), 1,43-1,34 (m, 3H).

Datele pentru compusul 43, diastereomerul 2: timp de retenție HPLC chirală 5,30 min; LCMS (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 403,1; ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,79 (br, 1H), 10,32-10,16 (m, 1H), 8,60-8,53 (m, 1H), 7,77-7,28 (m, 3H), 6,77-6,55 (m, 2H), 5,43-5,5,33 (m, 2H), 4,88-4,06 (m, 3H), 3,50-3,34 (m, 2H), 3,15-2,36 (m, 4H), 1,46-1,34 (m, 3H).

Exemplul 43. 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-{2-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carbonil} tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă and 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-{2-[(2R)-2-hidroxiopropil]piridin-3-carbonil}tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehydă

Compusul 44, diastereomerul 1 și compusul 44, diastereomerul 2 au fost sintetizați în conformitate cu Schema 43.

Schema 43



Compusul 44
Diastereomerul 1 și 2

Etapa 1

La o soluție de acid 2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carboxilic (2,0 g, 4,76 mmol, 1,0 echiv) în DMF (20,0 mL) s-a adăugat DIPEA (1,23 g, 9,5 mmol, 2 echiv) și HATU (2,17 g, 5,720 mmol, 1,20 echiv) la 0°C. După ce amestecul de reacție a fost agitat la 0°C timp de 20 min, s-a adăugat în porții (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (0,70 g, 5,243 mmol, 1,1 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 2 ore la 25°C. Reacția a fost apoi stinsă prin adăugarea a 50 mL de apă. Soluția rezultată a fost extrasă cu 3x80 mL acetat de etil, uscată pe sulfat de sodiu anhidru, și concentrată sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu utilizând acetat de etil/eter de petrol (1:100 până la 1:1) ca eluant. Acestea au condus la [(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 535,2.

Etapa 2

Într-un flacon de 250 mL cu 3 găuri cu fund rotund purjat și menținut cu o atmosferă inertă de de argon, au fost plasate [(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol (1,5 g, 2,8 mmol, 1,0 echiv), 2,6-dihidroxibenzaldehidă (0,43 g, 3,1 mmol, 1,1 echiv), DCM (150,00 mL) și PPh₃ (1,1 g, 4,2 mmol, 1,5 echiv). După ce reacția a fost răcită la 0°C, s-a adăugat în picătură o soluție de DBAD (0,78 g, 3,36 mmol, 1,2 echiv) în DCM (10 mL). Soluția rezultată a fost agitată timp de 16 ore la 0 până la 25°C. Amestecul rezultat a fost concentrat sub vid. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu cu acetat de etil/eter de petrol (1:100 până la 1:5) ca eluant. Acestea au condus la 1-[[[(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 655,2; ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 11,76 (br, 1H), 10,39 (br, 1H), 8,54-8,48 (m, 1H), 7,86-7,27(m, 13H), 6,78-6,55 (m, 2H), 5,41 (br, 1H), 4,83-4,44 (m, 3H), 3,39-3,14 (m, 4H), 3,10-2,70 (m, 3H), 2,41-2,11 (m, 1H), 1,02-0,81 (m, 12H).

Etapa 3

Într-un flacon de 100 mL cu 3 găuri cu fund rotund, au fost plasate 2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(terț-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehidă (1,0 g, 1,52 mmol, 1,0 eq.) și THF (10 mL). După ce reacția a fost răcită la 0°C, s-a adăugat în picătură o soluție de TEA·3HF (1,0 g, 80,9 mmol, 3,0 echiv). Soluția rezultată a fost agitată timp de 5 ore la 45°C. Valoarea pH-ului soluției a fost ajustată până la 8 cu NaHCO₃ (2 mol/L). Reacția a fost extrasă cu acetat de etil (50 mLx3), și straturile organice combinate și concentrate. Produsul brut a fost purificat prin cromatografie pe coloană cu gel de siliciu eluat cu PE/EA=100:1 până la 1:1 până la a da produsul racemat.

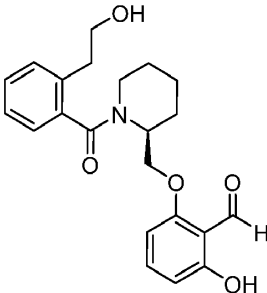
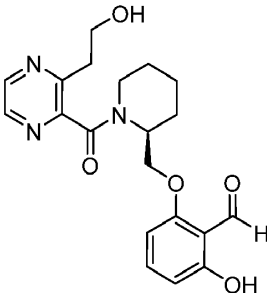
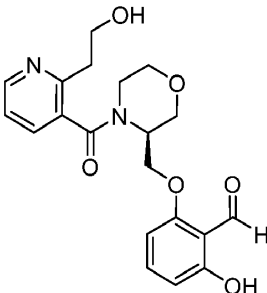
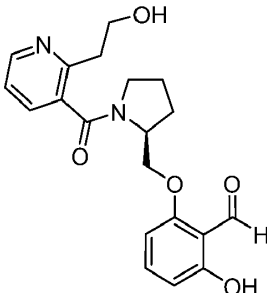
Produsul racemat a fost purificat prin HPLC chirală (condiții: coloană: Lux Amylose-1, 50*250mm, 10um; fază mobilă: A:n-Hexan B:etanol; debit: 90 mL/min; gradient:50%B în 36min; 220nm) și a fost analizată prin HPLC analitică (condiții: instrument: SHIMADZU LC-20AT; fază mobilă A: n-Hexan; fază mobilă B: etanol; conc. de fază B: 50,0%; debit: 1.000 mL/min; coloană: Lux Amylose-1, 4,6*100 mm, 3μm; coloană ID: H18-344853). Acestea au condus la compusul 44, diastereomerul 1 și la compusul 44, diastereomerul 2.

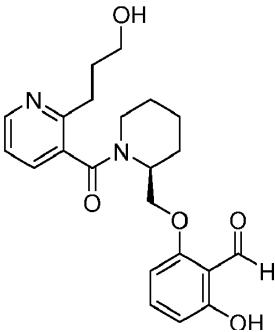
Datele pentru compusul 44, diastereomerul 1: timp de retenție HPLC chirală = 4,85 min; LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 417,2; 1H -RMN: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11,77 (br, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 7,76-7,29 (m, 3H), 6,75-6,55 (m, 2H), 5,43-5,41 (m, 1H), 4,81-4,13 (m, 4H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,11-2,41(m, 6H), 1,08-0,92 (m, 3H).

Datele pentru compusul 44, diastereomerul 2: timp de retenție HPLC chirală 6,94 min; LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 417,2; 1H -RMN: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10,33 (s, 1H), 8,57-8,48 (m, 1H), 7,80-7,27 (m, 3H), 6,75-6,54 (m, 2H), 5,53-41 (m, 1H), 4,56-4,06 (m, 4H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,15-2,67(m, 5H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,14-0,89 (m, 3H).

Compușii 6-9, și 18 din **Tabelul 3** au fost sintetizați în conformitate cu metodele descrise aici și modificările adecvate ale acestora.

Tabelul 3

Număr compus	Structură	Date spectrometrie de masă
6		384,1 (MH ⁺)
7		386,2 (MH ⁺)
8		387,1 (MH ⁺)
9		371,1 (MH ⁺)
18		LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 399,2

Număr compus	Structură	Date spectrometrie de masă
		

Teste biologice

- Test de sânge integral:** curbele de echilibru la oxigen (OEC-uri) au fost colectate utilizând un analizor TCS Hemox (TCS Scientific Company, New Hope, PA, SUA) pentru a măsura modificările în afinitatea de legare a O₂ la Hb. Sânge integral a fost incubat timp de 1 oră la 37°C cu compușii indicați la un raport echimolar de hemoglobină la compus și diluat în TES (acid 2-[[1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il]amino]etansulfonic)/tampon salin înainte de măsurători. De exemplu, pentru sângele integral la 20% hematocrite [Hct], care corespund până la 1 mM Hb, a fost utilizată o concentrație de compus de 1 mM (de exemplu, pentru compușii 1-5), și mostra incubată diluată de 50 până la 100 de ori. Concentrația pentru compușii 6-44 (diastereomerii 1 și 2) a variat dar au rămas în raport echimolar cu hemoglobina. Mostrele diluate au fost apoi oxigenate cu aer comprimat în analizorul Hemox și OEC-urile au fost colectate în timpul dezoxigenării cum s-a descris anterior (Guarnone și colab., Haematologica, 1995, 80, 426-430). Valorile p50 (presiunea parțială a O₂ la care Hb este saturată 50% cu O₂) au fost obținute utilizând o analiză de regresie neliniară. Procentajul de modificare în p50 [$\Delta p50$ (%)] a fost calculat după cum urmează: $\Delta p50$ (%) = [(p50 al controlului)-p50 cu compus)/p50 control] x 100. Datele rezultante sunt prezentate în **Tabelul 4**. Enantiomerul 1 și enantiomerul 2 ai compusului 13 prezintă de asemenea o $\Delta p50$ de aproximativ 61,0% până la aproximativ 80,6%.

Tabelul 4

Număr compus	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 (Enantiomer 1)	65,6
10 (Enantiomer 2)	87,3
11	79,3
12	76,7
13 (Enantiomer 1)	80,6
13 (Enantiomer 2)	61,0
14	74,56
15	80,5
16	49,55
17	27,09
18	79,67

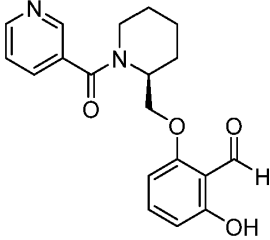
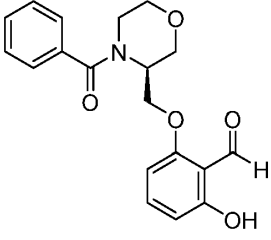
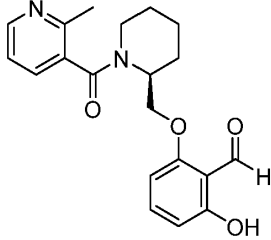
Număr compus	Delta-p50 (%)
19	54,67
20	78,32
21	60,21
22	70,32
23	70,92
24	65,51
25	53,36
26	51,72
27	66,58
28	83,35
29	78,79
30	74,19
31	74,03
32	60,55
33	49,03
34	79,46
34 (Diastereomer 1)	80,43
34 (Diastereomer 2)	81,59
35 (Diastereomer 1)	81,35
35 (Diastereomer 2)	83,1
36	77,04
37	60,58
38	60,85
39	77,98
40	72,82
40 (Enantiomer 1)	64,31
40 (Enantiomer 2)	83,36
41 (Diastereomer 1)	66,71
41 (Diastereomer 2)	53,94
42 (Diastereomer 1)	76,39
42 (Diastereomer 2)	75,05
43 (Diastereomer 1)	64,50
43 (Diastereomer 2)	64,56
44 (Diastereomer 1)	66,57
44 (Diastereomer 2)	54,34

Test CYP (PXR): activarea receptorului nuclear PXR utilizând linii celulare de hepatom uman transfectate stabil (DPX2) au fost însămânțate într-o placă cu 96 de godeuri. La douăzeci și patru de ore după însămânțare, celulele au fost tratate cu concentrațiile selectate ale compușilor în godeuri duplicate, și celulele au fost apoi întoarse în incubator pentru încă 24 de ore suplimentare. La sfârșitul acestei perioade de incubare, numărul de celule viabile/godeu a fost determinat utilizând testul de citotoxicitate Promega's Cell Titer Fluor. Ulterior, s-a adăugat Promega's ONE-Glo la aceleași godeuri și a fost evaluată activitatea raportoare a genelor. Unitățile luminescente medii pentru fiecare doză de compus din două replicare au fost divizate cu media pentru controlul cu solvent DMSO pentru a determina numărul de ori

de inducere. În conformitate cu standardul industrial, un prag de $\geq 2,5$ ori a fost utilizat pentru a semnaliza compușii care au risc de inducere CYP in vivo.

Structurile de referință ale compușilor (Compus A, Compus B, și Compus C) sunt prezentate mai jos în Tabelul 5.

Tabelul 5

	Compus de referință A	Compus de referință B	Compus de referință C
Structură			

Rezultatele pentru diferiți compuși divulgați aici și compușii de referință selectați sunt rezumate în Tabelul 6.

Tabelul 6

Compus	Semnalizare CYP (PXR)
Compus de referință A	Y
Compus de referință B	Y
Compus de referință C	Y ¹
1	N ¹
8	N
12	N
Compusul 13 (Enantiomer 1)	N
Semnalizare CYP (PXR) pe baza numărului de ori de activare PXR (uman, la 30 μ M): Y, activare PXR $\geq 2,5$ ori; N, activare PXR $< 2,5$ ori. ¹ la 25 μ M.	

PK de șobolan: un grup de șobolani Sprague-Dawley masculi înfomețați a fost dozat prin gavaj oral la 10 mg/kg cu articole de test formulate în 0,5% suspensie de metilceluloză. Probele de sânge au fost colectate prin vena jugulară la momente de timp preselectate. Probele de sânge au fost preparate prin precipitarea proteinei cu ACN, vortexare și apoi centrifugare înainte ca supernatanții să fie transferați pentru bioanaliză. Concentrațiile articolelor de test au fost măsurate prin HPLC-MS-MS. Parametrii farmacocinetici au fost calculați utilizând analiza noncompartimentală. Raportul sânge/plasmă a fost calculat prin împărțirea $AUC_{ultimă}$ (adică, aria de sub curba calculată de la $t = 0$ la ultimul moment de timp detectabil) în sânge cu $AUC_{ultimă}$ în plasmă. $T_{1/2}$ a fost calculat printr-o regresie liniară a fazei terminale a profilului de concentrație sânge-timp.

Rezultatele pentru diferiți compuși divulgați aici și compușii de referință selectați (Compusul A și Compusul B) sunt rezumate în Tabelul 7.

Tabelul 7

Compus	$T_{1/2}$ (h)	Raport sânge/plasmă
Compus de referință A	29	75
Compus de referință B	29,8	98
1	58	162
8	69	105
10 (Enantiomer 2)	112	212
11	55	126
12	58	131
20	65	45

Compus	T _{1/2} (h)	Raport tângă/plasmă
23	62	59
36	56	115
39	52	52
40 (Enantiomer 2)	117	424
13 (Enantiomer 1)	88	230
35 (Diastereomer 1)	102	493
35 (Diastereomer 2)	89	636

În afară de cazul când sunt altfel definiți, toți termenii tehnici și științifici utilizați aici au aceeași semnificație ca cea înțeleasă în mod obișnuit de cineva având calificare obișnuită în domeniul căruia această invenție îi aparține.

5 Invențiile ilustrative descrise aici pot fi practicate adecvat în absența oricărui element sau elemente, limitare sau limitări, nedivulgate specific aici. Astfel, de exemplu, termenii „cuprinzând”, „incluzând”, „conținând”, etc. vor fi citați expansiv și fără limitare. Suplimentar, termenii și expresiile
10 utilizate aici au fost utilizate ca termeni de descriere și nu de limitare, și nu există intenția în utilizarea unor astfel de termeni și expresii de a exclude orice echivalenți ai caracteristicilor prezentate și descrise sau ai porțiunilor acestora, dar se recunoaște că diferite modificări sunt posibile în domeniul invenției revendicate.

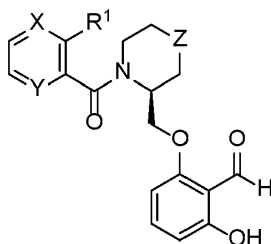
În caz de conflict cu orice publicații, cereri de brevet, brevete, și alte referiri menționate aici, prezenta descriere, incluzând definițiile, va deține controlul.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- WO-A1-2014/150268

(57) Revendicări:

1. Un compus cu formula I:



I,

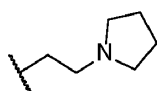
sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia, în care:

X este CH sau N;

Y este CH sau N;

Z este absent, CH₂, O, sau S; și

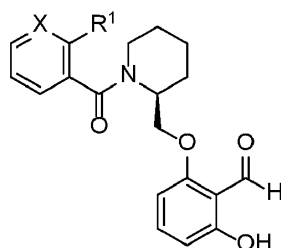
R¹ este mono-hidroxi-(alchil C₁₋₄), di-hidroxi-(alchil C₁₋₄), -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, sau



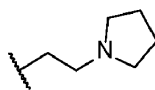
2. Compusul conform revendicării 1, în care X este CH.

3. Compusul conform revendicării 1, în care X este N.

4. Compusul din oricare dintre revendicările precedente, în care Y este CH.
5. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-3, în care Y este N.
6. Compusul din oricare dintre revendicările precedente, în care Z este absent, CH₂, sau O.
7. Compusul din oricare dintre revendicările precedente, în care Z este absent.
8. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care Z este CH₂.
9. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care Z este O.
10. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-5, în care Z este S.
11. Compusul conform revendicării 1, cu formula Ia:



12. Compusul din oricare dintre revendicările precedente, în care R¹ este -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CN, sau



13. Compusul din oricare dintre revendicările precedente, în care R¹ este -CH₂OH sau -CH₂CH₂OH.

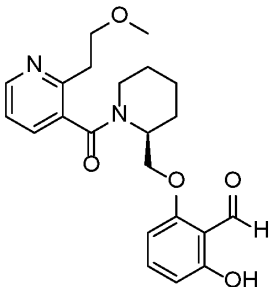
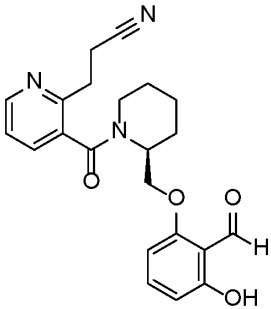
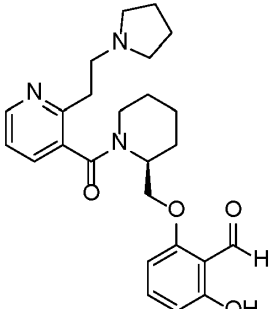
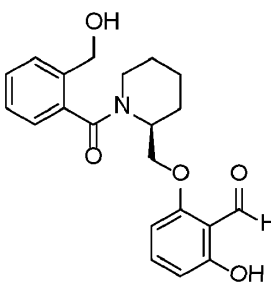
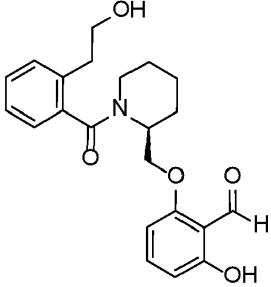
14. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-11, în care R¹ este mono-hidroxi-(alchil C₁₋₄) sau di-hidroxi-(alchil C₁₋₄).

15. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-11, în care R¹ este hidroximetil, 1-hidroxietyl, 2-hidroxietyl, 1,2-dihidroxietyl, 2-hidroxiopropil, 3-hidroxiopropil, sau 2-hidroxi-2-metilpropil.

16. Un compus conform revendicării 1, sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia, selectat din Tabelul 1:

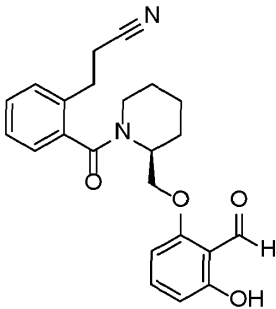
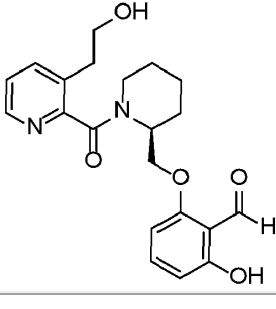
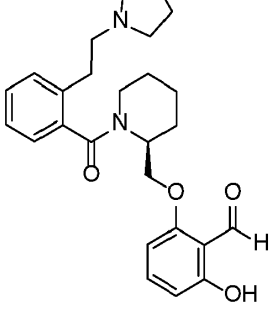
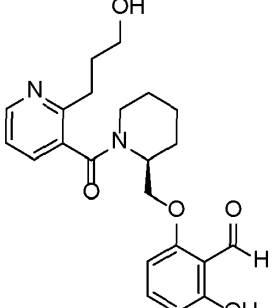
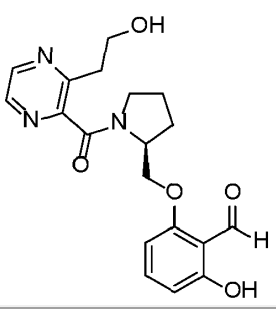
Tabelul 1

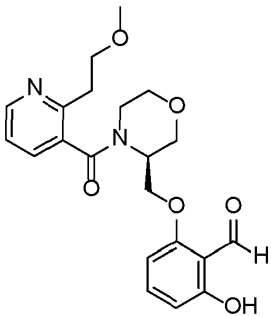
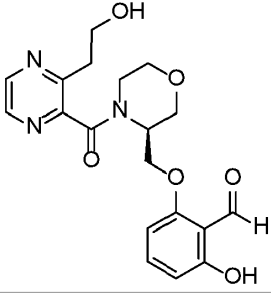
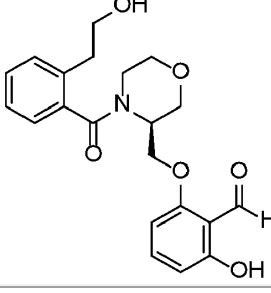
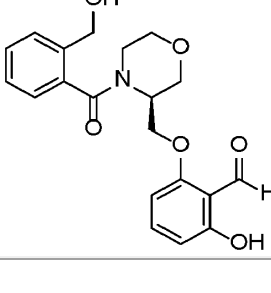
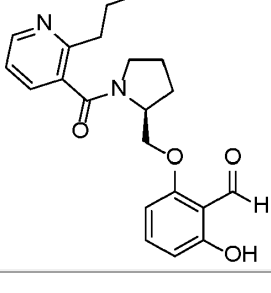
Număr compus	Structură	Nume IUPAC
1		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehydă
2		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietyl)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)

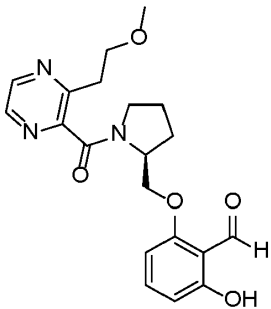
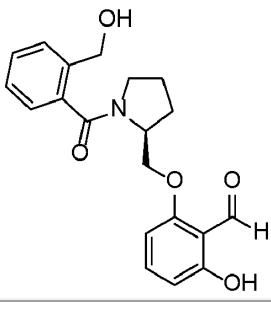
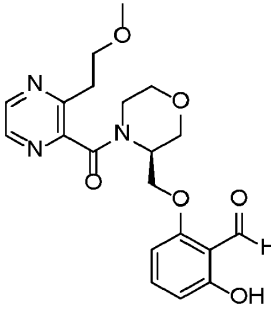
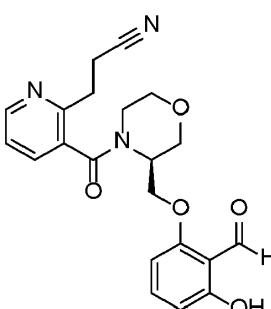
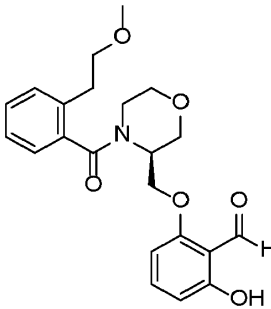
Număr compus	Structură	Nume IUPAC
		benzaldehydă
3		(S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxi)fenoksi)metil)piperidin-1-carbonil)piridin-2-il) propannitril
4		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il)etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
5		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(hidroximetil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
6		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(hidroxietil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
7		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxi)etil)pirazin-2-carbonil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă

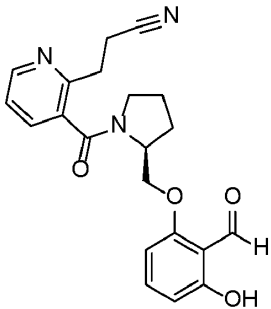
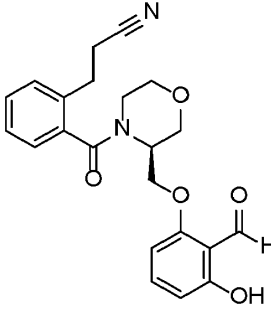
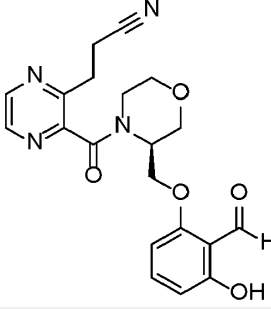
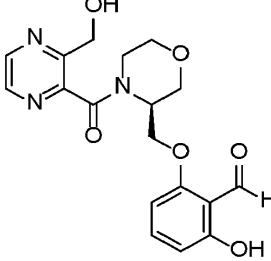
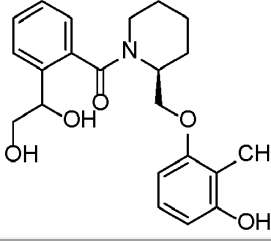
Număr compus	Structură	Nume IUPAC
8		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
9		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)pirolidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
10 (Enantiomer 2)		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
10 (Enantiomer 1)		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
11		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă

Număr compus	Structură	Nume IUPAC
12		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
13 (Enantiomer 1)		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil) nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
13 (Enantiomer 2)		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil) tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
14		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil) benzoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
15		(S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi) metil)piperidin-1-carbonil)fenil) propannitril

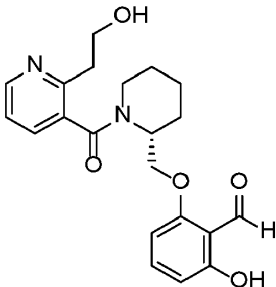
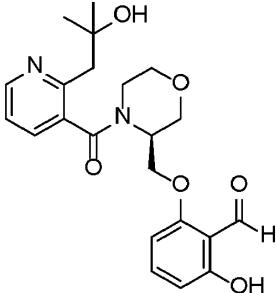
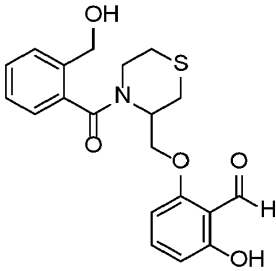
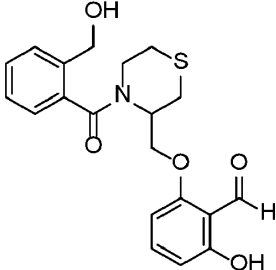
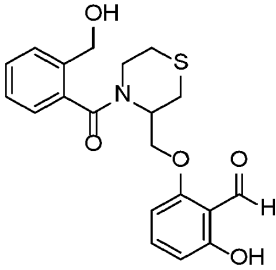
Număr compus	Structură	Nume IUPAC
		
16		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietil) picolinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
17		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirolidin-1-il) etil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
18		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(3-hidroxiampil) nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
19		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietil) pirazin-2-carbonil)pirolidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
20		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-metoxietil) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă

Număr compus	Structură	Nume IUPAC
		
21		(S)-2-hidroxi-6-((4-(3-(2-hidroxietil)pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
22		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)benzoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
23		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)benzoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
24		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)nicotinoil)pirolidin-2-il)metoxi) benzaldehidă
25		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil)pirolidin-2-il)metoxi) benzaldehidă

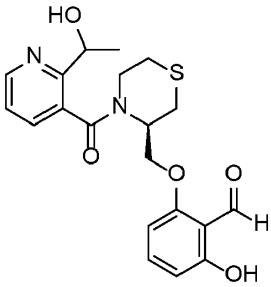
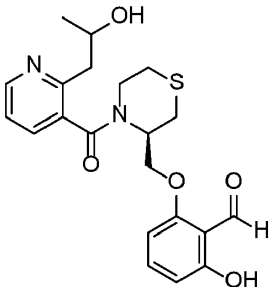
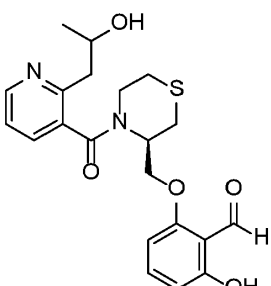
Număr compus	Structură	Nume IUPAC
		
26		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)benzoil)pirolidin-2-il)metoxi)benzaldehydă
27		(S)-2-hidroxi-6-((4-(3-(2-metoxietil)pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
28		(S)-3-(3-(3-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)propannitril
29		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-metoxietil)benzoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
30		(S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)pirolidin-1-carbonil)piridin-2-il)propannitril

Număr compus	Structură	Nume IUPAC
		
31		(S)-3-(2-(3-((2-formil-3-hidroxi)fenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)fenil)propannitril
32		(S)-3-(3-(3-((2-formil-3-hidroxi)fenoxi)metil)morfolin-4-carbonil)pirazin-2-il) propannitril
33		(S)-2-hidroxi-6-((4-(3-(hidroximetil)pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
34		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroxi)etil)benzoil) piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi)benzaldehydă
34 (Diastereomer 1)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroxi)etil)benzoil) piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi)benzaldehydă

Număr compus	Structură	Nume IUPAC
34 (Diastereomer 2)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihydroxietyl)benzoyl) piperidin-2-yl)methoxy)-6-hidroxi-benzaldehidă
35 (Diastereomer 1)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihydroxietyl)benzoyl) tiomorfolin-3-yl)methoxy)-6-hidroxi-benzaldehidă
35 (Diastereomer 2)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihydroxietyl)benzoyl) tiomorfolin-3-yl)methoxy)-6-hidroxi-benzaldehidă
36		2-([(2S)-1-[2-(1,2-dihydroxietyl)piridin-3-carbonil]piperidin-2-yl)methoxy]-6-hidroxi-benzaldehidă
37		(R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
38		(R)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxietyl) nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehidă

Număr compus	Structură	Nume IUPAC
		
39		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
40		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)benzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
40 (Enantiomer 1)		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)benzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
40 (Enantiomer 2)		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)benzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă
41 (Diastereomer 1)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(1-hidroxietil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehydă

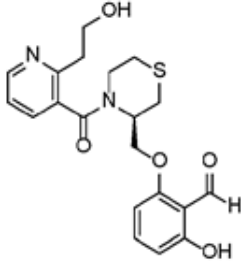
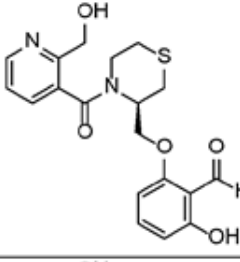
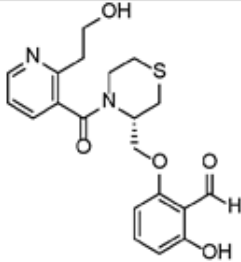
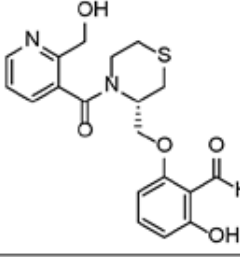
Număr compus	Structură	Nume IUPAC
41 (Diastereomer 2)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(1-hidroxietil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehydă
42 (Diastereomer 1)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(2-hidroxiopropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehydă
42 (Diastereomer 2)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(2-hidroxiopropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehydă
43 (Diastereomer 1)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(1-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehydă
43 (Diastereomer 2)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(1-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehydă

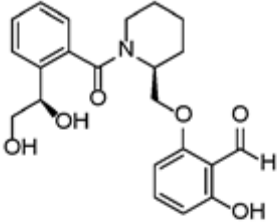
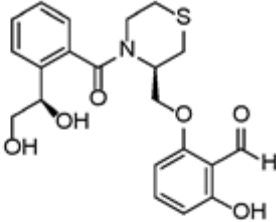
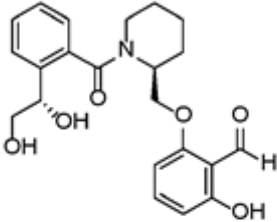
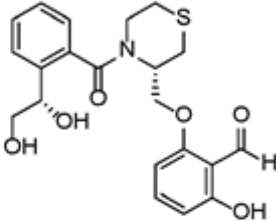
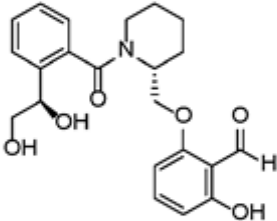
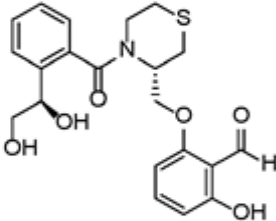
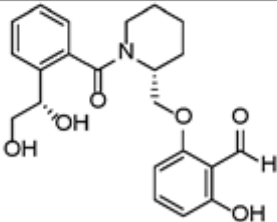
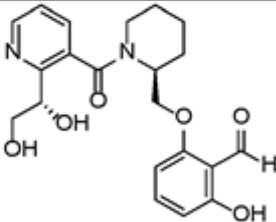
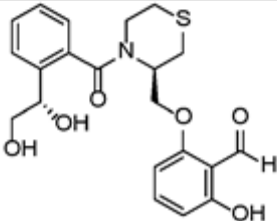
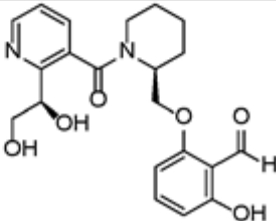
Număr compus	Structură	Nume IUPAC
		
44 (Diastereomer 1)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(2-hidroxiopropil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă
44 (Diastereomer 2)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(2-hidroxiopropil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi) benzaldehidă

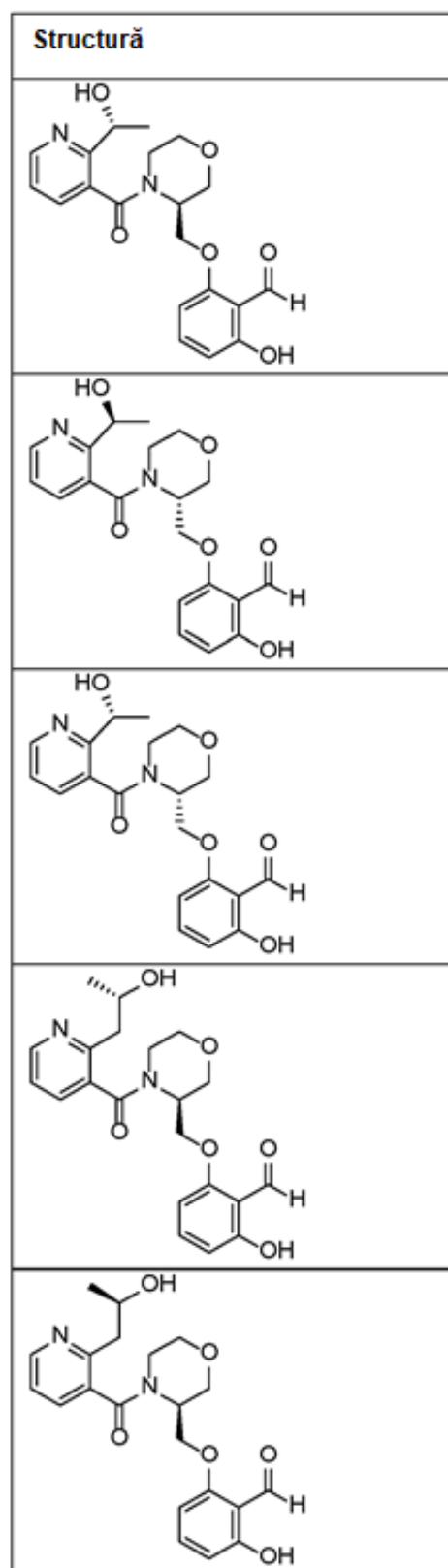
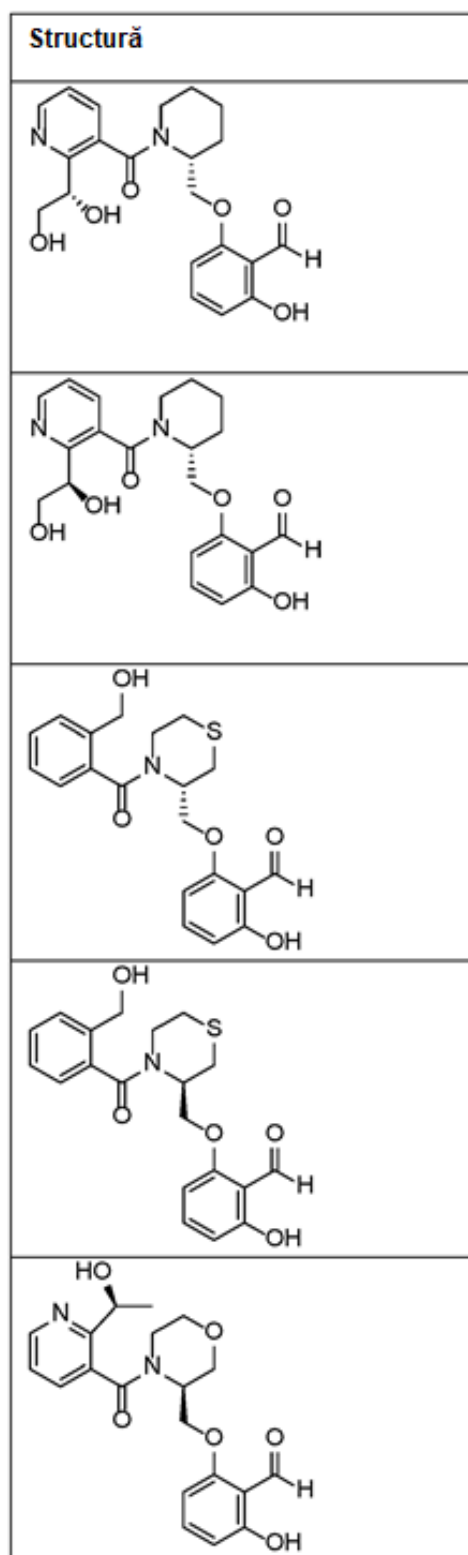
17. Un compus conform revendicării 16, selectat dintre Tabelul 1.

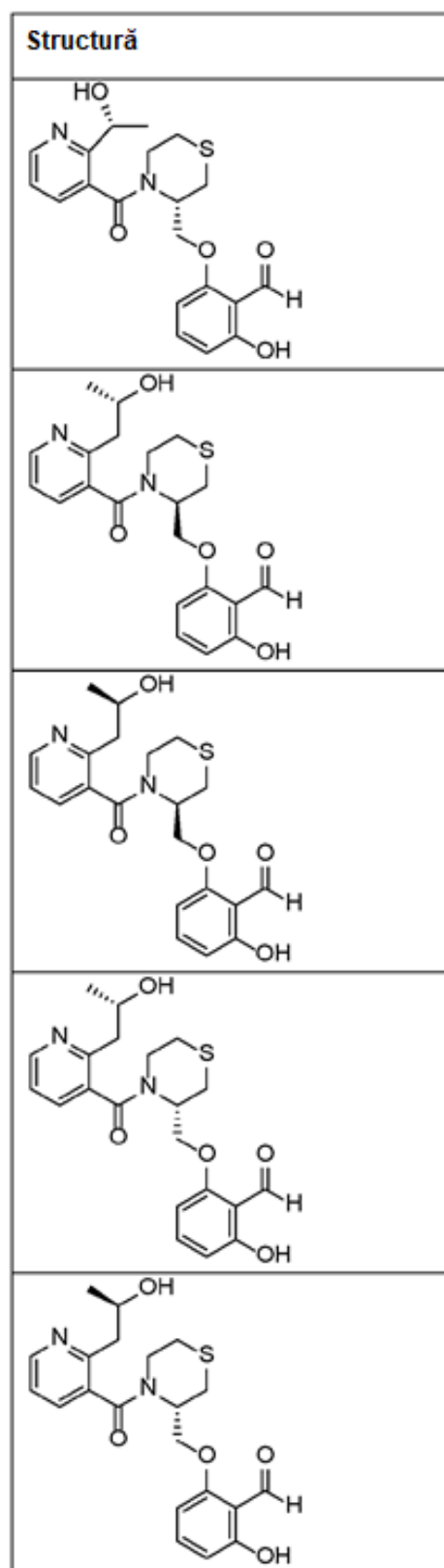
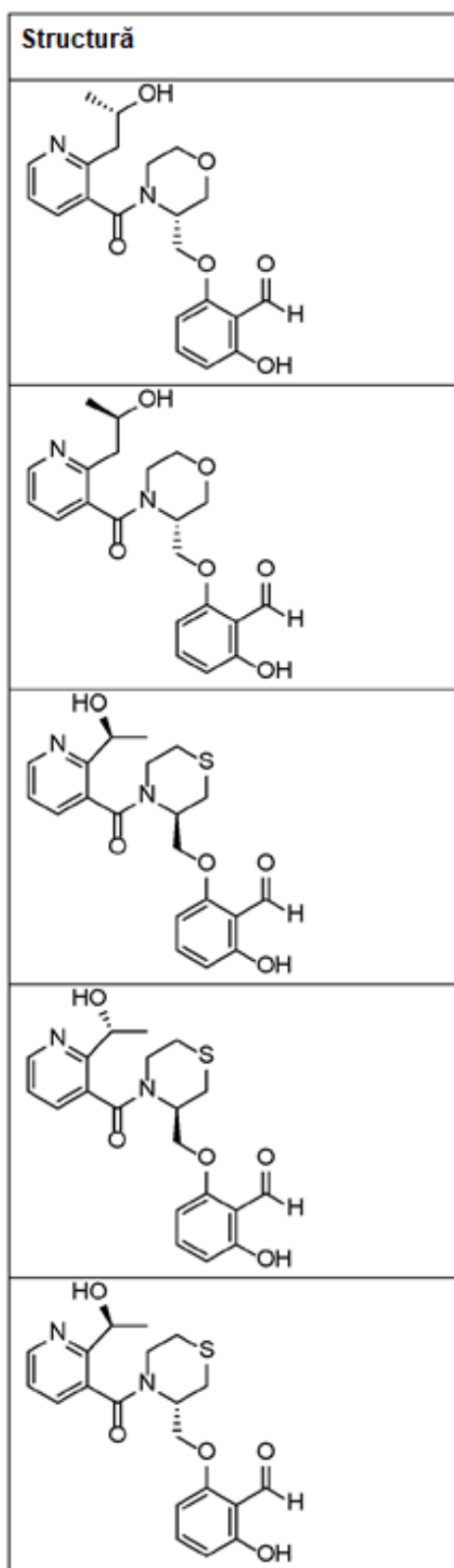
18. Un compus conform revendicării 1, sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia, selectat din Tabelul 2:

Tabelul 2

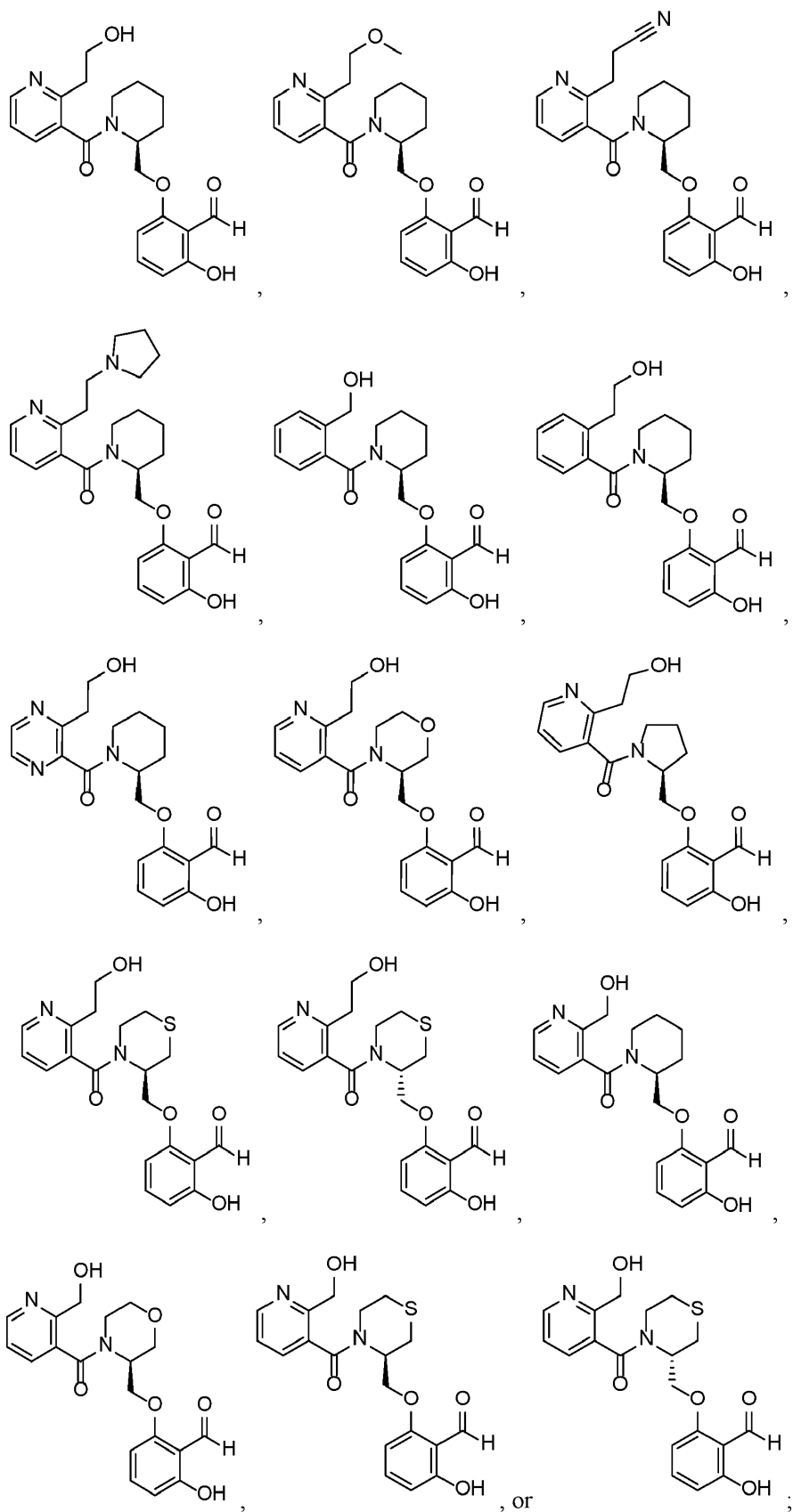
Structură	Structură
	
	

Structură	Structură
 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCC2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>	 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCS2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>
 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCS2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>	 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCS2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>
 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCS2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>	 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCS2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>
 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCS2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>	 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCS2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>
 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCS2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>	 <chem>O=C(Oc1ccccc1C(=O)N2CCCCS2)Oc3cc(O)ccc3C=O</chem>



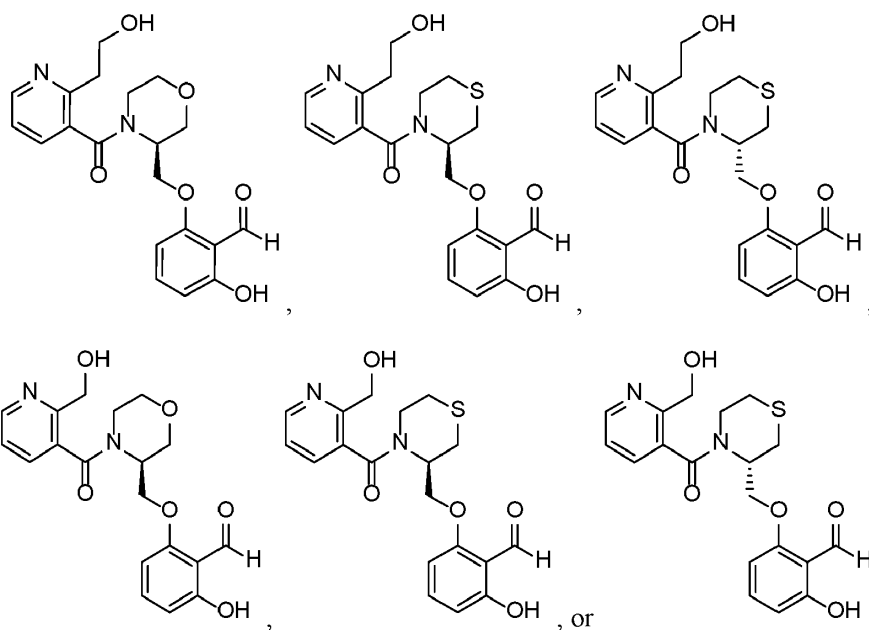


19. Un compus conform revendicării 1, cu formula:



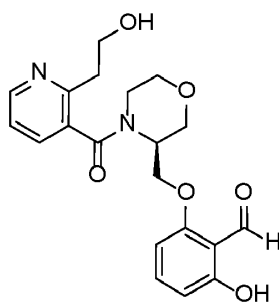
sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutică a fiecărui dintre aceștia.

20. Un compus conform revendicării 1, cu formula:



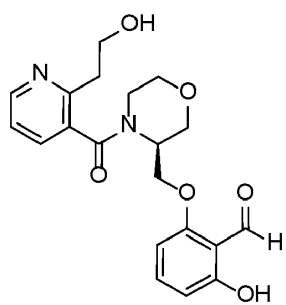
sau o sare acceptabilă farmaceutic fiecărei a acestuia.

21. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

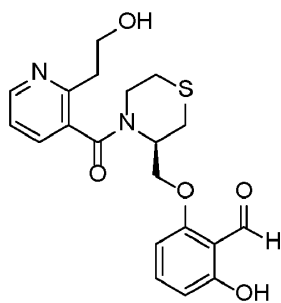


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

22. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

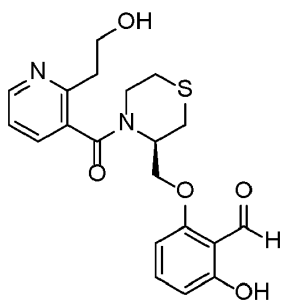


23. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

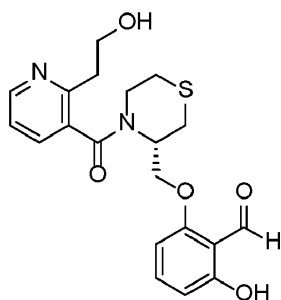


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

24. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

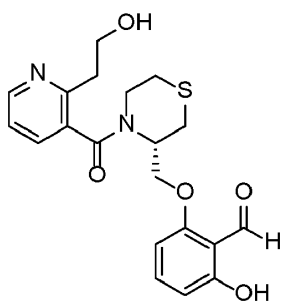


25. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

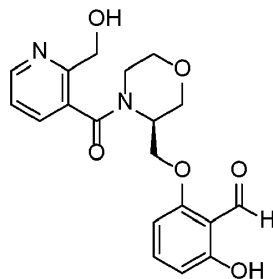


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

26. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

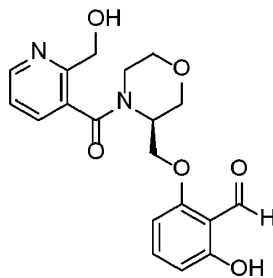


27. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

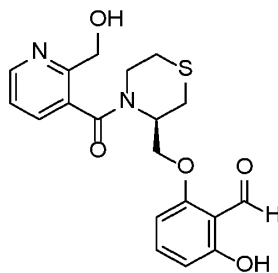


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

28. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

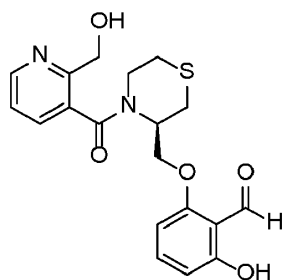


29. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

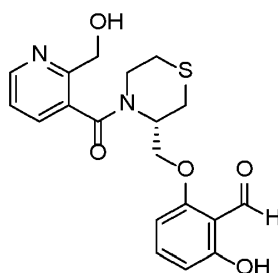


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

30. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:

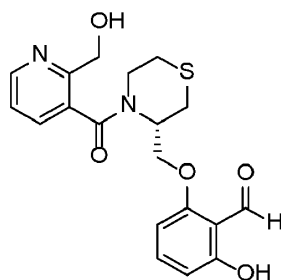


31. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

32. Compusul conform revendicării 20, în care compusul este:



33. O compoziție farmaceutică cuprinzând un compus în conformitate cu oricare dintre revendicările precedente, sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia, și un excipient acceptabil farmaceutic.

34. O compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 33 cuprinzând un compus în conformitate cu revendicarea 17, și un excipient acceptabil farmaceutic.

35. Compusul conform oricăreia dintre revendicările 1-32, sau un analog îmbogățit izotopic, stereoizomer, amestec de stereoizomeri, sau o sare acceptabilă farmaceutic a fiecăruia dintre aceștia, sau o compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 33 pentru utilizare într-o metodă pentru tratarea bolii celulei seceră la un subiect care are nevoie de aceasta.

36. Compusul sau compoziția farmaceutică pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 35, în care compusul pentru utilizare este un compus în conformitate cu revendicarea 17 sau compoziția farmaceutică pentru utilizare este o compoziție farmaceutică în conformitate cu revendicarea 34.