

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037091

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.02.04

(21) Номер заявки
201591430

(22) Дата подачи заявки
2014.03.10

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ МОДУЛЯЦИИ ГЕМОГЛОБИНА

(31) 13/815,770; 61/905,802; 61/905,803

(32) 2013.03.15; 2013.11.18; 2013.11.18

(33) US

(43) 2015.12.30

(86) PCT/US2014/022789

(87) WO 2014/150276 2014.09.25

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

(72) Изобретатель:
Меткалф Брайан В., Ли Чжэ, Сюй
Цин, Гуолтни П Стивен Л., Харрис
Джейсон Р., Йи Келвин В. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) ABDULMALIK, O. et al. "Crystallographic analysis of human hemoglobin elucidates the structural basis of the potent and dual antisickling activity of pyridyl derivatives of vanillin." Acta Cryst. 2011. D67, pp. 920-928. See the whole document.

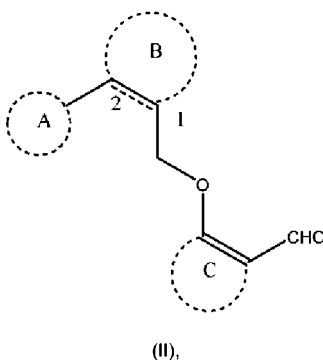
ADHIKARY, P.K. et al. "A new antisickling agent: In vitro studies of its effect on S/S erythrocytes and on hemoglobin S." Experientia. 1978. Vol. 34, No. 6, pp. 804-806. See the whole document.

US-A1-20090143371

US-A1-20100311748

US-B2-6593472

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II):



или их фармацевтически приемлемым солям, где А, В, С и такие, как определено в описании, а также их применению в качестве модуляторов гемоглобина при лечении нарушений, на которые будет оказывать благоприятное воздействие оксигенация ткани и/или клеток.

B1

037091

037091

B1

Настоящее изобретение предусматривает соединения и фармацевтические композиции, пригодные в качестве аллостерических модуляторов гемоглобина, способы и промежуточные соединения для их получения и способы их применения при лечении нарушений, опосредованных гемоглибином, и нарушений, на которые будет оказывать благоприятное воздействие оксигенация ткани и/или клеток.

Уровень техники

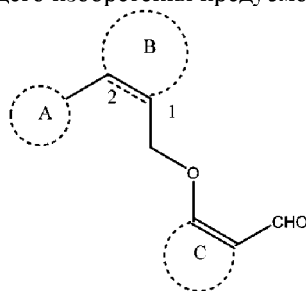
Менискоцитарная анемия представляет собой нарушение строения эритроцитов, встречающееся, в частности, у представителей африканского и средиземноморского происхождения. В основе менискоцитарной анемии лежит "серповидный" гемоглобин (HbS, гемоглобин S), который содержит точковую мутацию относительно преобладающей последовательности пептида гемоглобина (Hb).

Гемоглобин (Hb) переносит молекулы кислорода от легких к разным тканям и органам по всему организму. Гемоглобин связывает и высвобождает кислород посредством конформационных изменений. Серповидный гемоглобин (HbS) содержит точковую мутацию, при которой глутаминовая кислота замещена валином, что делает HbS подверженным полимеризации с приданием содержащим HbS эритроцитам их характерной серповидной формы. Серповидные клетки также являются более ригидными, чем нормальные эритроциты, и недостаток пластичности у них может привести к закупорке кровеносных сосудов. В патентном документе США 7160910 раскрыты соединения, которые являются аллостерическими модуляторами гемоглобина. Тем не менее, существует необходимость в дополнительных терапевтических средствах, при помощи которых можно лечить нарушения, которые опосредованы Hb или атипичным Hb, как, например, HbS.

Краткое описание изобретения

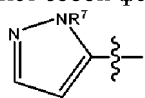
Настоящее изобретение в общем относится к соединениям и фармацевтическим композициям, пригодным в качестве аллостерических модуляторов гемоглобина. В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способам лечения нарушений, опосредованных гемоглибином, и нарушений, на которые будет оказывать благоприятное воздействие оксигенация ткани и/или клеток.

В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (II):

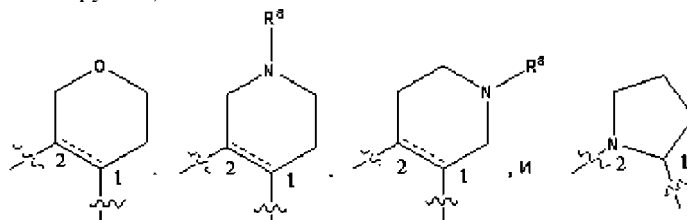


(II)

либо его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой фенил, необязательно замещенный C₁-C₆-алкокси, или



представляет собой ;
где R⁷ представляет собой C₁-C₆-алкил;
кольцо B выбрано из группы, состоящей из



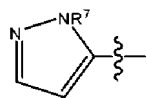
где R⁸ представляет собой C₁-C₆-алкил, -CO-C₁-C₆-алкил;

— — — — — представляет собой одинарную или двойную связь;

кольцо C представляет собой фенил или 6-членный содержащий азот гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из -OR¹, C₁-C₆-алкила, и C₁-C₆-алкокси; и

каждый R¹ представляет собой водород; и

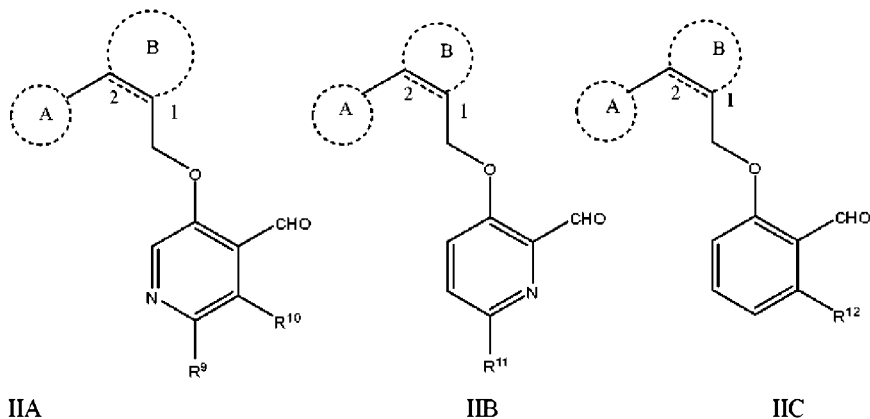
при условии, что когда кольцо C представляет собой фенил;



кольцо А не может представлять собой

при условии, что соединения, предусмотренные в данном документе, исключают соединения, раскрытые в заявках на патенты США № 13/730730 и 13/730674; и при условии, что соединения, предусмотренные в данном документе, исключают соединения в табл. 1 ниже.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, выбранное из формул (IIA), (IIB) и (IIC)



где

R^9 представляет собой водород, $-OR^1$ или C_1 - C_6 -алкокси;

R^{10} представляет собой водород, гидрокси или C_1 - C_6 -алкокси;

R^{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; и

R^{12} представляет собой $-OR^1$;

где R^1 представляет собой водород.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая какое-либо из соединений, описанных в данном документе, и по меньшей мере фармацевтически приемлемый наполнитель.

В еще одних дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ повышения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения гипоксии, ассоциированной с серповидно-клеточной анемией, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе.

Подробное описание настоящего изобретения

Определения

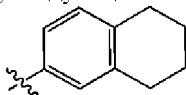
Следует отметить, что используемые в данном документе и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "растворитель" включает несколько таких растворителей. Используемое в данном документе выражение "содержащий" или "содержит" предназначено для обозначения, что композиции и способы включают перечисленные элементы, но не исключают другие. "Состоящий, по сути, из" при использовании для определения композиций и способов будет означать исключение других элементов любой существенной значимости по отношению к комбинации для заданного предназначения. Таким образом, композиция или способ, состоящие, по сути, из элементов, которые определены в данном документе, не будут исключать другие материалы или стадии, которые существенно не влияют на основную(ые) и новую(ые) характеристику(и) заявленного изобретения. "Состоящий из" будет означать исключение большего, чем следовые элементы других ингредиентов и фактические стадии способа. Варианты осуществления, определенные каждым из этих переходных выражений, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакций и т.п., используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как изменяемые во всех возможных случаях выражением "приблизительно". Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, изложенные в последующем описании и приложенной формуле изобретения, являются приближенными значениями. Каждый числовой параметр должен истолковываться по меньшей мере с учетом числа сообщенных значащих цифр и при применении стандартных методик округления. Выражение "приблизительно" при использовании перед цифровым обозначением, к примеру, температуры, времени, количества и концентрации, включая диапазон, означает приближенные значения, которые могут отличаться на (+) или (-) 10%, 5% или 1%.

Используемое в данном документе C_m-C_n , как например, C_1-C_{12} , C_1-C_8 или C_1-C_6 , при использовании перед группой обозначает ту группу, которая содержит от m до n атомов углерода.

Выражение "алкокси" обозначает -О-алкил.

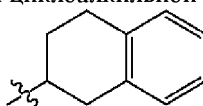
Выражение "алкил" обозначает одновалентные насыщенные алифатические гидрокарбильные группы с 1-12 атомами углерода (т.е. C_1-C_{12} -алкил), или 1-8 атомами углерода (т.е. C_1-C_8 -алкил), или 1-4 атомами углерода. Данное выражение включает, в качестве примера, линейные и разветвленные гидрокарбильные группы, как например, метил (CH_3-), этил (CH_3CH_2-), н-пропил ($CH_3CH_2CH_2-$), изопропил ($(CH_3)_2CH-$), н-бутил ($CH_3CH_2CH_2CH_2-$), изобутил ($(CH_3)_2CHCH_2-$), втор-бутил ($(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$), трет-бутил ($(CH_3)_3C-$), н-пентил ($CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$) и неопентил ($(CH_3)_3CCH_2-$).

Выражение "арил" обозначает одновалентное ароматическое моно- или бициклическое кольцо с 6-10 атомами углерода в кольце. Примеры арила включают фенил и нафтил. Конденсированное кольцо может быть или не быть ароматическим при условии, что точкой присоединения является ароматический атом углерода. Например и без ограничения, следующая является арильной группой



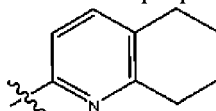
Выражение "-CO₂H сложный эфир" обозначает сложный эфир, образованный между группой -CO₂H и спиртом, предпочтительно алифатическим спиртом. Предпочтительный пример включает -CO₂R^E, где R^E представляет собой алкильную или арильную группу, необязательно замещенную аминогруппой. Выражение "хиральный фрагмент" обозначает фрагмент, который является хиральным. Такой фрагмент может характеризоваться одним или несколькими центрами асимметрии. Предпочтительно, хиральный фрагмент является энантимерно обогащенным и более предпочтительно отдельным энантимером. Неограничивающие примеры хиральных фрагментов включают хиральные карбоновые кислоты, хиральные амины, хиральные аминокислоты, как, например, встречающиеся в природе аминокислоты, хиральные спирты, в том числе хиральные стероиды и тому подобное.

Выражение "циклоалкил" обозначает одновалентное, предпочтительно насыщенное, гидрокарбильное моно-, би- или трициклическое кольцо с 3-12 атомами углерода в кольце. Кроме того, используемый в данном документе циклоалкил обозначает предпочтительно насыщенные гидрокарбильные кольца, он также включает кольца, содержащие 1-2 двойные связи углерод-углерод. Неограничивающие примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, адаментил и тому подобные. Конденсированные кольца могут быть или не быть неароматическими гидрокарбильными кольцами при условии, что точкой присоединения является циклоалкильный атом углерода. Например и без ограничения, следующая является циклоалкильной группой

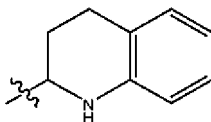


Выражение "галоген" обозначает F, Cl, Br и/или I.

Выражение "гетероарил" обозначает одновалентное ароматическое моно-, би-или трициклическое кольцо с 2-16 атомами углерода в кольце и 1-8 гетероатомами в кольце, выбранными предпочтительно из N, O, S и P и окисленных форм N, S и P, при условии, что кольцо содержит по меньшей мере 5 атомов в кольце. Неограничивающие примеры гетероарила включают фуран, имидазол, оксадиазол, оксазол, пиридин, хинолин и тому подобное. Конденсированные кольца могут быть или не быть содержащим гетероатом ароматическим кольцом при условии, что точкой присоединения является гетероарильный атом. Например и без ограничения, следующая является гетероарильной группой



Выражение "гетероцикл" или гетероцикл обозначает неароматическое, моно-, би- или трициклическое кольцо, содержащее 2-12 атомов углерода в кольце и 1-8 гетероатомов в кольце, выбранных предпочтительно из N, O, S и P и окисленных форм N, S и P, при условии, что кольцо содержит по меньшей мере 3 атома в кольце. Кроме того, гетероцикл предпочтительно обозначает насыщенные кольцевые системы, он также включает кольцевые системы, содержащие 1-3 двойные связи, при условии, что кольцо является неароматическим. Неограничивающие примеры гетероцикла включают азалактоны, оксазолин, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил. Конденсированные кольца могут содержать или не содержать неароматическое содержащее гетероатом кольцо при условии, что точкой присоединения является гетероциклическая группа. Например и без ограничения, следующая является гетероциклической группой



Выражение "гидролизование" обозначает разбивание фрагмента $R^H-O-CO-$, $R^H-O-CS-$ или R^H-O-SO_2- до R^H-OH предпочтительно посредством присоединения воды в месте разорванной связи. Гидролизование выполняют при помощи различных способов, хорошо известных специалисту в данной области, неограничивающие примеры которых включают кислотный и щелочной гидролиз. Выражение "оксо" обозначает группу $C=O$ и замещение 2 атомов водорода, присоединенных к одному и тому же атому, группой $C=O$.

Выражение "необязательно замещенный", если не указано иное, обозначает замещенную или незамещенную группу. Группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, как, например, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Предпочтительно заместители выбраны из группы, состоящей из оксо, галогена, $-CN$, NO_2 , $-N_2^+$, $-CO_2R^{100}$, $-OR^{100}$, $-SR^{100}$, $-SOR^{100}$, $-SO_2R^{100}$, $-NR^{101}R^{102}$, $-CONR^{101}R^{102}$, $-SO_2NR^{101}R^{102}$, C_1-C_6 -алкила, C_1-C_6 -алкокси, $-CR^{100}=C(R^{100})_2$, $-CCR^{100}$, C_3-C_{10} -циклоалкила, C_3-C_{10} -гетероциклила, C_6-C_{12} -арила и C_2-C_{12} -гетероарила, где каждый R^{100} независимо представляет собой водород или C_1-C_8 -алкил; C_3-C_{12} -циклоалкил; C_3-C_{10} -гетероциклил; C_6-C_{12} -арил или C_2-C_{12} -гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 атомами галогена, 1-3 C_1-C_6 -алкилами, 1-3 C_1-C_6 -галогеналкилами или 1-3 C_1-C_6 -алкоксигруппами. Предпочтительно заместители выбраны из группы, состоящей из хлора, фтора, $-OCH_3$, метила, этила, изо-пропила, циклопропила, винила, этинила, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CF_3$ и $-OCHF_2$.

R^{101} и R^{102} независимо представляют собой водород; C_1-C_8 -алкил, необязательно замещенный $-CO_2H$, или его сложный эфир, C_1-C_6 -алкокси, оксо, $-CR^{103}=C(R^{103})_2$, $-CCR$, C_3-C_{10} -циклоалкил, C_3-C_{10} -гетероциклил, C_6-C_{12} -арил или C_2-C_{12} -гетероарил, где каждый R^{103} независимо представляет собой водород или C_1-C_8 -алкил; C_3-C_{12} -циклоалкил; C_3-C_{10} -гетероциклил; C_6-C_{12} -арил или C_2-C_{12} -гетероарил; где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен 1-3 алкильными группами или 1-3 галогеновыми группами, или R^{101} и R^{102} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-7-членный гетероцикл. Выражение "фармацевтически приемлемый" обозначает безопасный и нетоксичный для введения *in vivo* предпочтительно человеку.

Выражение "фармацевтически приемлемая соль" обозначает соль, которая является фармацевтически приемлемой.

Выражение "соль" обозначает ионное соединение, образованное в результате реакции между кислотой и основанием. В тех случаях, когда соединение, предусмотренное в данном документе, обладает кислотными функциональными характеристиками, такие соли включают без ограничения соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов и аммонийные соли. Используемые в данном документе аммонийные соли включают соли, содержащие протонированные азотистые основания и алкилированные азотистые основания. Примерные и неограничивающие катионы, пригодные во фармацевтически приемлемых солях, включают Na , K , Rb , Cs , NH_4 , Ca , Ba , имидазолиум и аммоний-катионы, основанные на встречающихся в природе аминокислотах. В тех случаях, когда соединения, используемые в данном документе, обладают основными функциональными характеристиками, то такие соли включают без ограничения соли органических кислот, как например, карбоновых кислот и сульфоновых кислот, и минеральных кислот, как например, галогенидов водорода, серной кислоты, фосфорной кислоты, и тому подобные. Примерные и неограничивающие анионы, пригодные во фармацевтически приемлемых солях, включают оксалат, малеат, ацетат, пропионат, сукцинат, тартрат, хлорид, сульфат, бисульфат, моно-, ди- и трехосновный фосфат, мезилат, тозилат и тому подобные.

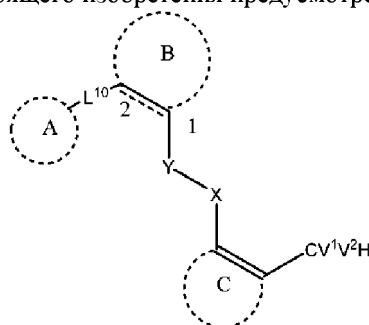
Выражения "лечить", "процесс лечения" или "лечение", используемые в данном документе, включают уменьшение, снижение степени проявления или облегчение заболевания или состояния, или их одного или нескольких симптомов, предупреждение дополнительных симптомов, облегчение или предупреждение лежащих в основе причин симптомов, связанных с обменом веществ, приостанавливание заболевания или состояния, к примеру, торможение или подавление развития заболевания или состояния, ослабление заболевания или состояния, приведение к регрессии заболевания или состояния, ослабление состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или подавление симптомов заболевания или состояния и предназначены включать профилактику. Выражения также включают ослабление заболевания или состояний, к примеру, приведение к регрессии клинических симптомов. Выражения дополнительно включают достижение терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под терапевтической пользой понимают устранение или облегчение основного нарушения, которое лечат. Также терапевтическая польза достигается при помощи устранения или облегчения одного или нескольких физиологических симптомов, ассоциированных с основным нарушением, как, например, улучшение наблюдаемое у индивидуума, несмотря на то, что индивидуум все еще страдает от основного нарушения. Для профилактической пользы композиции вводят индивидууму с риском развития определенного заболевания или индивидууму, сообщаящему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если данное заболевание еще не было диагностировано.

Выражения "предупреждение" или "предотвращение" означают снижение риска возникновения заболевания или нарушения (т.е. устранение развития по меньшей мере одного из клинических симптомов заболевания у субъекта, который может быть подвержен заболеванию или предрасположен к нему, но еще не испытывает симптомов заболевания, или они не проявляются у него). Выражения дополнительно включают устранение развития клинических симптомов, например, у субъекта с риском того, что он будет страдать от такого заболевания или нарушения, таким образом, фактически предотвращая начало возникновения заболевания или нарушения.

Выражение "эффективное количество" означает количество, которое эффективно для лечения состояния или нарушения при помощи интраназального введения соединения или композиции, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество какой-либо из композиций или лекарственных форм, описанных в данном документе, представляет собой количество, применяемое для лечения нарушения, опосредованного гемоглобином, или нарушения, на которое будет оказывать благоприятное воздействие оксигенация ткани и/или клеток, какой-либо из композиций или лекарственных форм, описанных в данном документе, по отношению к субъекту, нуждающемуся в этом. Выражение "носитель", используемое в данном документе, означает относительно нетоксичные химические соединения или средства, которые способствуют включению соединения в клетки, к примеру, эритроциты, или ткани. Используемый в данном документе "предшественник лекарственного средства" представляет собой соединение, которое после введения подвергается метаболизму или иным образом превращается в активную или более активную форму в отношении по меньшей мере одного свойства. Для получения предшественника лекарственного средства фармацевтически активное соединение может быть химически модифицировано для того, чтобы оно стало менее активным или неактивным, но химическая модификация такова, что активная форма соединения получается при помощи метаболических или других биологических процессов. Предшественник лекарственного средства может обладать, по сравнению с лекарственным средством, измененной метаболической стабильностью или измененными транспортными характеристиками, меньшими побочными эффектами или более низкой токсичностью. Например, смотри ссылку Nogrady, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392. Предшественники лекарственных средств также могут быть получены с применением соединений, которые не являются лекарственными средствами.

Соединения

В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I)



(I)

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где

L^{10} представляет собой необязательно замещенный метилен или предпочтительно связь;

кольцо A представляет собой C_6 - C_{10} -арил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце,

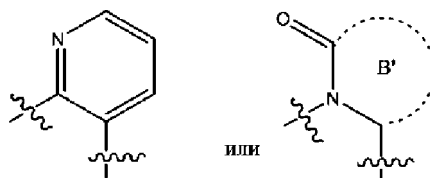
где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S,

где каждый из арила, гетероарила, циклоалкила или гетероцикла необязательно замещен 1-4 из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси и/или C_3 - C_{10} -циклоалкила,

где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси и/или C_3 - C_{10} -циклоалкилом; или

кольцо A представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из арила или гетероарила необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкильными группами и/или C_1 - C_6 -алкоксигруппами;

кольцо B представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из гетероарила и гетероцикла необязательно замещен 1-4 из галогена, C_1 - C_6 -алкила и/или $-CO$ - C_1 - C_6 -алкила, или кольцо B представляет собой



где кольцо B', включая фрагмент -N-CO-, представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и окисленных форм N и S, где каждый из гетероарила и гетероцикла необязательно замещен 1-4 C₁-C₆-алкильными группами;

представляет собой одинарную или двойную связь;
каждый X и Y независимо представляет собой (CR²⁰R²¹)_n, O, S, SO, SO₂ или NR²⁰;
n равняется 1-4, предпочтительно 1;
каждый R²⁰ и R²¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₃-алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, OH или C₁-C₆-алкокси, или CR²⁰R²¹ представляет собой C=O при условии, что если один из X и Y представляет собой O, S, SO, SO₂, то другой не представляет собой CO, и X и Y оба не являются гетероатомами или их окисленными формами;

кольцо C представляет собой C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из галогена, оксо, -OR¹, C₁-C₆-алкила, -COOR¹ и/или C₁-C₆-алкокси, где C₁-C₆-алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C₁-C₆-алкокси, и/или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S; или

кольцо C представляет собой C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из галогена, оксо, -OR¹, C₁-C₆-алкила, -COOR¹, NR⁵R⁶,

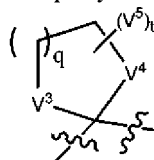
R¹ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или фрагмент-предшественник лекарственного средства; где алкил необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом, содержащим до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, который необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом, содержащим до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где гетероарил необязательно замещен C₁-C₆-алкилом;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или -COOR³;

R³ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

V¹ и V² независимо представляют собой C₁-C₆-алкокси;

или V¹ и V² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V³ и V⁴ независимо представляет собой O, S или NH при условии, что, когда один из V³ и V⁴ представляет собой S, тогда другой представляет собой NH, и при условии, что V³ и V⁴ одновременно не являются NH; q равняется 1 или 2; каждый V⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 OH-группами, или V⁵ представляет собой CO₂R⁶⁰, где каждый R⁶⁰ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или водород; t равняется 0, 1, 2 или 4; или CV¹V² представляет собой C=V, где V представляет собой O, NOR⁸⁰ или NNR⁸¹R⁸²;

R⁸⁰ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

R⁸¹ и R⁸² независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆-алкила, COR⁸³ или CO₂R⁸⁴;

R⁸³ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил; и

R⁸⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

с условием, что когда кольцо C представляет собой C₆-C₁₀-арил;

а кольцо B представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

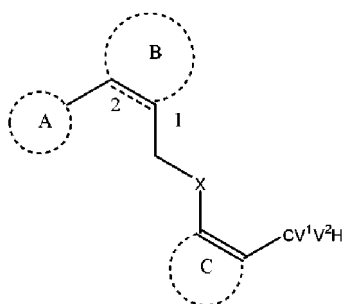
тогда кольцо A исключает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

и при условии, что когда кольцо C представляет собой C₆-C₁₀-арил;

а кольцо B представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

тогда кольцо A не является необязательно замещенным 4-10-членным гетероциклом.

В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (X-I)



(X-I)

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них,

где кольцо А представляет собой C_6 - C_{10} -арил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из арила, гетероарила, циклоалкила или гетероцикла необязательно замещен 1-4 из галогена, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкокси и/или C_3 - C_{10} -циклоалкила, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси и/или C_3 - C_{10} -циклоалкилом;

кольцо В представляет собой 5-10-членный гетероарил или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из гетероарила и гетероцикла необязательно замещен 1-4 из галогена, C_1 - C_6 -алкила и/или $-CO-C_1-C_6$ -алкила,



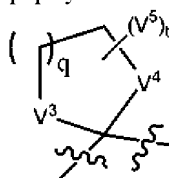
представляет собой одинарную или двойную связь;

X представляет собой O, S, SO или SO_2 ;

кольцо С представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из галогена, оксо, $-OR^1$, C_1 - C_6 -алкила, $-COOR^1$ и/или C_1 - C_6 -алкокси, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси, и/или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S; и

R^1 представляет собой водород или фрагмент-предшественник лекарственного средства;

V^1 и V^2 независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкокси; или V^1 и V^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V^3 и V^4 независимо представляет собой O, S или NH при условии, что когда один из V^3 и V^4 представляет собой S, тогда другой представляет собой NH, и при условии, что V^3 и V^4 одновременно не являются NH; q равняется 1 или 2;

каждый V^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или CO_2R^{60} , где каждый R^{60} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или водород;

t равняется 0, 1, 2 или 4;

или CV^1V^2 представляет собой $C=V$, где V представляет собой O, NOR^{80} или $NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{81} и R^{82} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 -алкила, COR^{83} или CO_2R^{84} ;

R^{83} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{84} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

при условии, что когда кольцо С представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

а кольцо В представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

тогда кольцо А исключает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

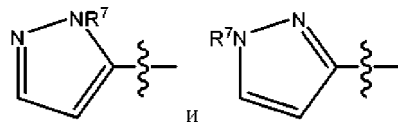
и при условии, что когда кольцо С представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

а кольцо В представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

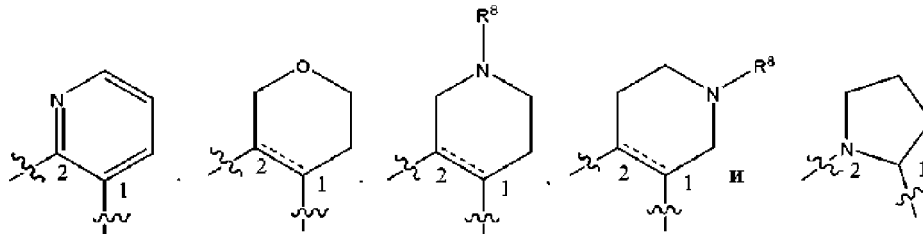
тогда кольцо А не является необязательно замещенным 4-10-членным гетероциклом.

В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (X-I) или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где кольцо А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена и/или C_1 - C_6 -алкокси, или представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гете-

роатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, или представляет собой



где R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 3-5 содержащими фтор группами, или представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил; кольцо В выбрано из группы, состоящей из



где R^8 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, $-\text{CO}-C_1$ - C_6 -алкил или фрагмент-предшественник лекарственного средства;

X представляет собой O, S, SO или SO_2 ;

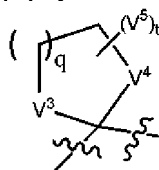


представляет собой одинарную или двойную связь;

кольцо С представляет собой фенил или 6-членный содержащий азот гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из галогена, оксо-, $-\text{OR}^1$, C_1 - C_6 -алкила, $-\text{COOR}^1$ и/или C_1 - C_6 -алкокси, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси, и/или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S; и

каждый R¹ представляет собой водород или фрагмент-предшественник лекарственного средства R;

V^1 и V^2 независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкокси; или V^1 и V^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V^3 и V^4 независимо представляет собой O, S или NH при условии, что когда один из V^3 и V^4 представляет собой S, тогда другой представляет собой NH, и при условии, что V^3 и V^4 одновременно не являются NH;

q равняется 1 или 2;

каждый V^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или CO_2R^{60} , где каждый R^{60} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или водород; t равняется 0, 1, 2 или 4;

или CV^1V^2 представляет собой $\text{C}=\text{V}$, где V представляет собой O, NOR^{80} или $\text{NNR}^{81}\text{R}^{82}$;

R^{80} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{81} и R^{82} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 -алкила, COR^{83} или CO_2R^{84} ;

R^{83} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{84} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

при условии, что когда кольцо С представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

а кольцо В представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

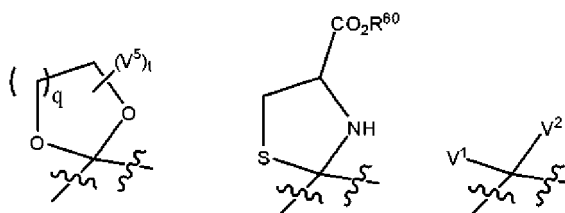
тогда кольцо А исключает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

и при условии, что когда кольцо С представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

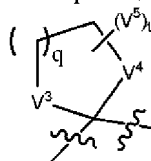
а кольцо В представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

тогда кольцо А не является необязательно замещенным 4-10-членным гетероциклом.

Предпочтительно V^1 и V^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



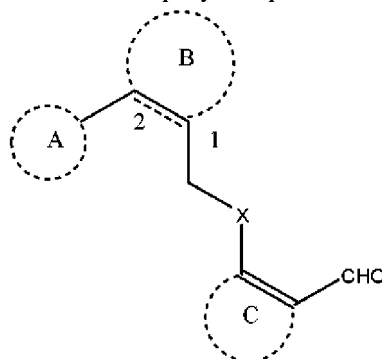
В некоторых вариантах осуществления V^1 и V^2 независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкокси; или V^1 и V^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V^3 и V^4 независимо представляют собой O, S или NH при условии, что когда один из V^3 и V^4 представляет собой S, тогда другой представляет собой NH, и при условии, что V^3 и V^4 одновременно не являются NH; q равняется 1 или 2; каждый V^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или CO_2R^{60} , где R^{60} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или водород;

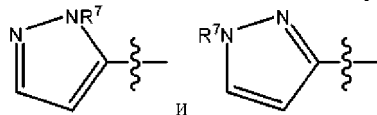
t равняется 0, 1, 2 или 4; или CV^1V^2 представляет собой $C=V$, где V представляет собой O, и где остальные переменные определены в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (III)

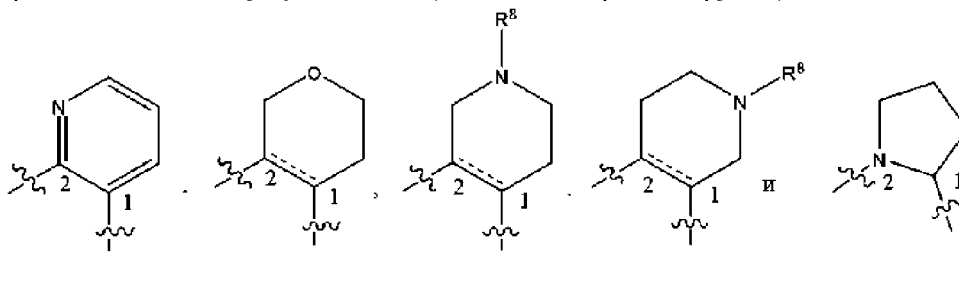


(III)

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где кольцо A представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена и/или C_1 - C_6 -алкокси, или представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, или представляет собой



где R^7 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 3-5 содержащими фтор группами, или представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил; кольцо B выбрано из группы, состоящей из



где R^8 представляет собой C_1 - C_6 -алкил, $-CO-C_1$ - C_6 -алкил или фрагмент-предшественник лекарственного средства;

X представляет собой O, S, SO или SO_2 ;

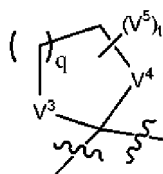


представляет собой одинарную или двойную связь;

кольцо C представляет собой фенил или 6-членный содержащий азот гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из галогена, оксо-, $-OR^1$, C_1 - C_6 -алкила, $-COOR^1$ и/или C_1 - C_6 -алкокси, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси, и/или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S; и

каждый R^1 представляет собой водород или фрагмент-предшественник лекарственного средства R;

V^1 и V^2 независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкокси; или V^1 и V^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V^3 и V^4 независимо представляет собой O, S или NH при условии, что когда один из V^3 и V^4 представляет собой S, тогда другой представляет собой NH, и

при условии, что V^3 и V^4 одновременно не являются NH; q равняется 1 или 2;

каждый V^5 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или CO_2R^{60} , где каждый R^{60} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или водород; t равняется 0, 1, 2 или 4;

или CV^1V^2 представляет собой $C=V$, где V представляет собой O, NOR^{80} или $NNR^{81}R^{82}$;

R^{80} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{81} и R^{82} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C_1 - C_6 -алкила, COR^{83} или CO_2R^{84} ;

R^{83} представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

R^{84} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

при условии, что когда кольцо C представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

а кольцо B представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

тогда кольцо A исключает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

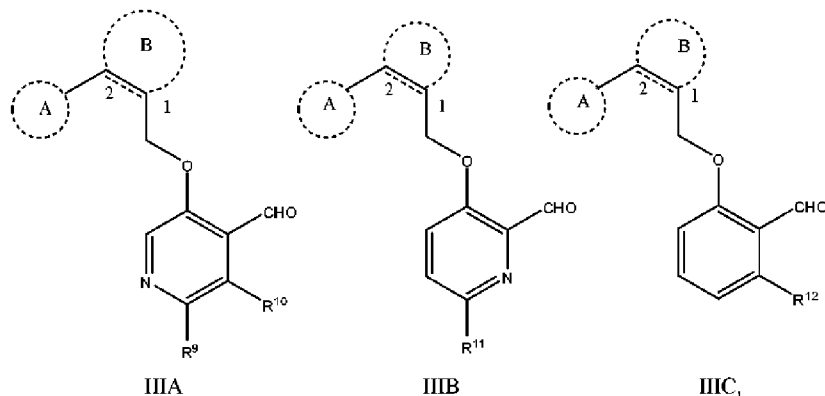
и при условии, что когда кольцо C представляет собой C_6 - C_{10} -арил;

а кольцо B представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

тогда кольцо A не является необязательно замещенным 4-10-членным гетероциклом.

В определенных вариантах осуществления t равняется 0. В определенных вариантах осуществления t равняется 1. В определенных вариантах осуществления t равняется 2. В определенных вариантах осуществления t равняется 3. В одном варианте осуществления --X-Y- представляет собой $-CH_2-O-$. В другом варианте осуществления --X-Y- представляет собой $-O-CH_2-$.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, выбранное из формул (IIIА), (IIIВ) и (IIIС),



где

R^9 представляет собой водород, $-OR^1$, C_1 - C_6 -алкокси, необязательно замещенный 1-3 C_1 - C_6 -алкокси, или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, выбранных из N, O, S или их окисленных форм;

R^{10} представляет собой водород, галоген, гидроксиль или C_1 - C_6 -алкокси;

R^{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил; и

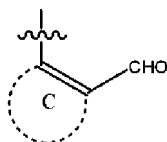
R^{12} представляет собой $-OR^1$;

где R^1 представляет собой водород или фрагмент-предшественник лекарственного средства R.

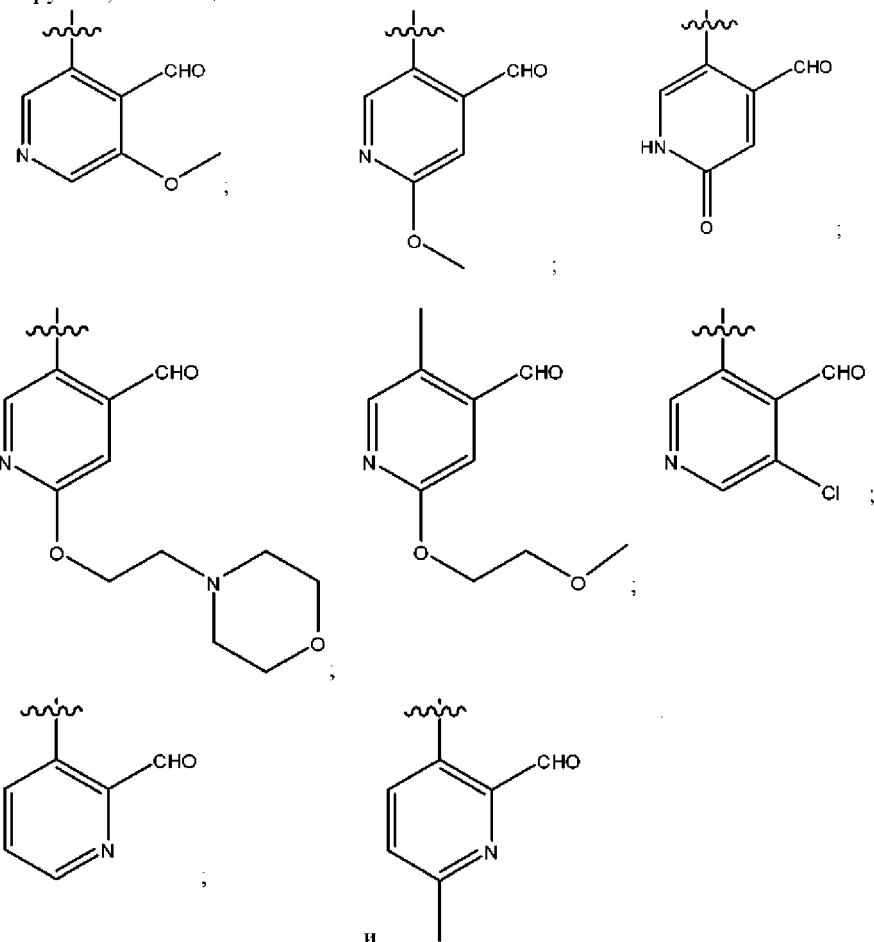
В определенных вариантах осуществления кольцо A представляет собой фенил, замещенный 1-3 атомами галогена или C_1 - C_6 -алкокси, или C_3 - C_8 -гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, где гетероцикл необязательно замещен 1-3 атомами галогена.

В определенных вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиридил, необязательно замещенный, как определено в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предусмотрены соединения формул (II), (III), (IIIА), (IIIВ) и (IIIС), где

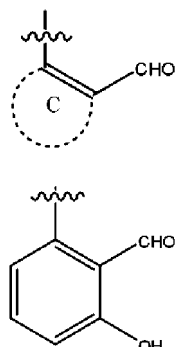


выбрано из группы, состоящей из

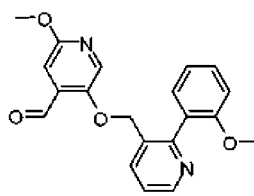
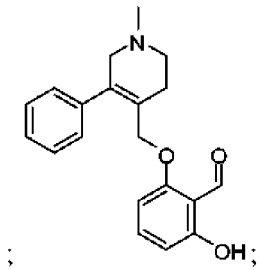
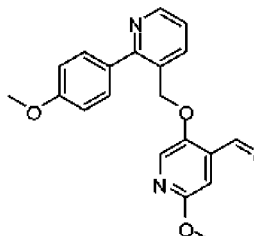
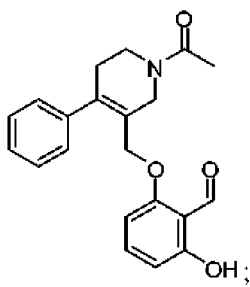
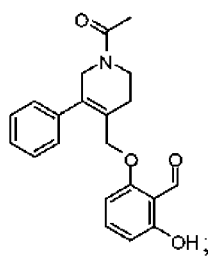
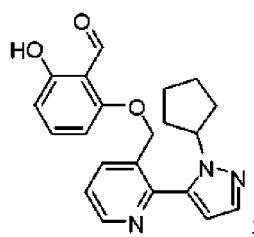
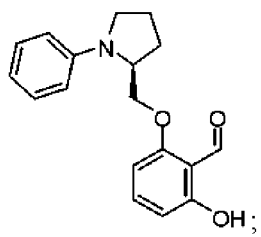
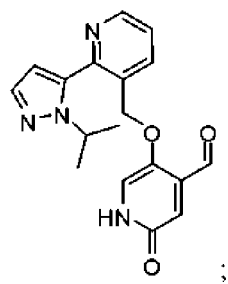
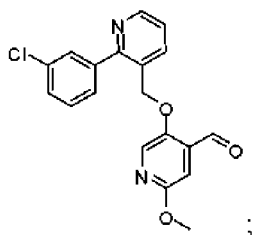
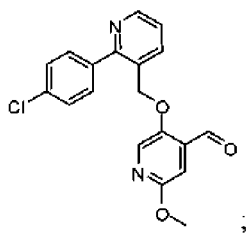


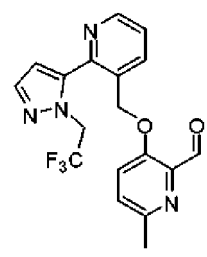
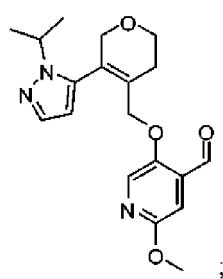
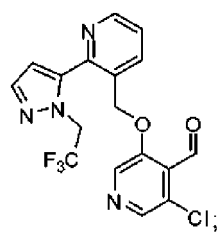
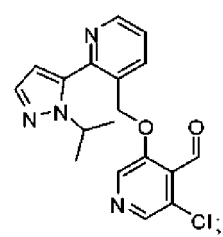
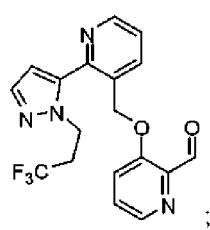
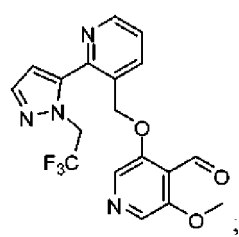
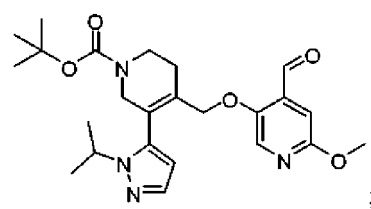
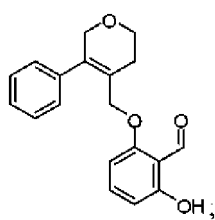
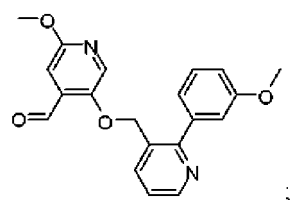
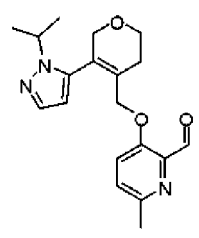
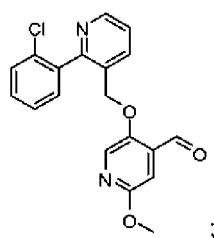
В определенных вариантах осуществления предусмотрены соединения формул (II), (III), (IIIА), (IIIВ) и (IIIС), где

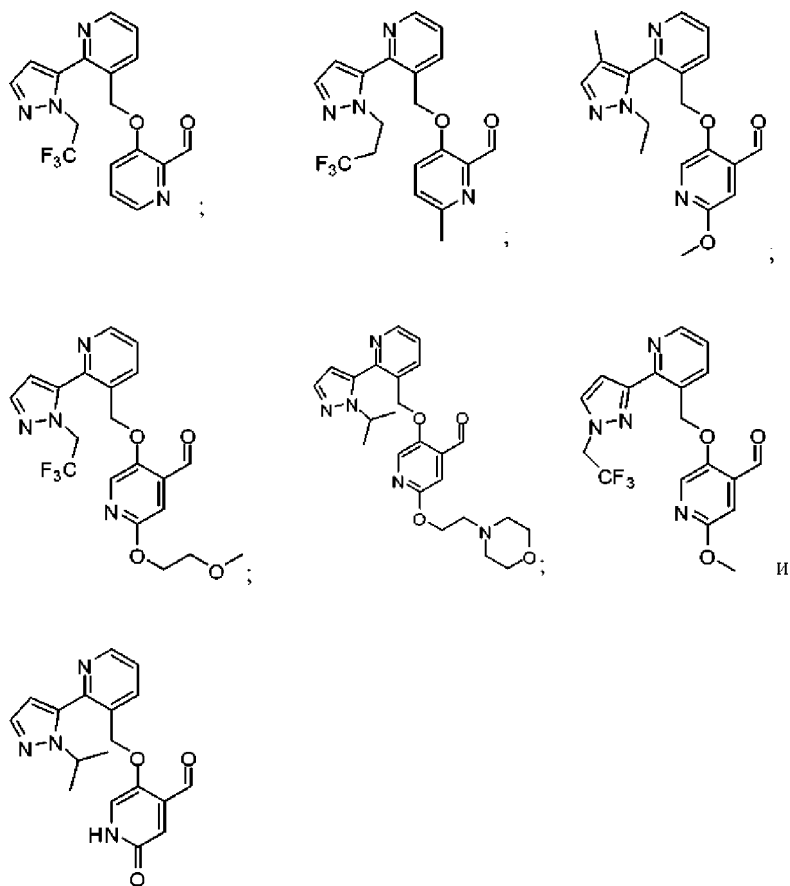
представляет собой



В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, где соединение выбрано из группы, состоящей из

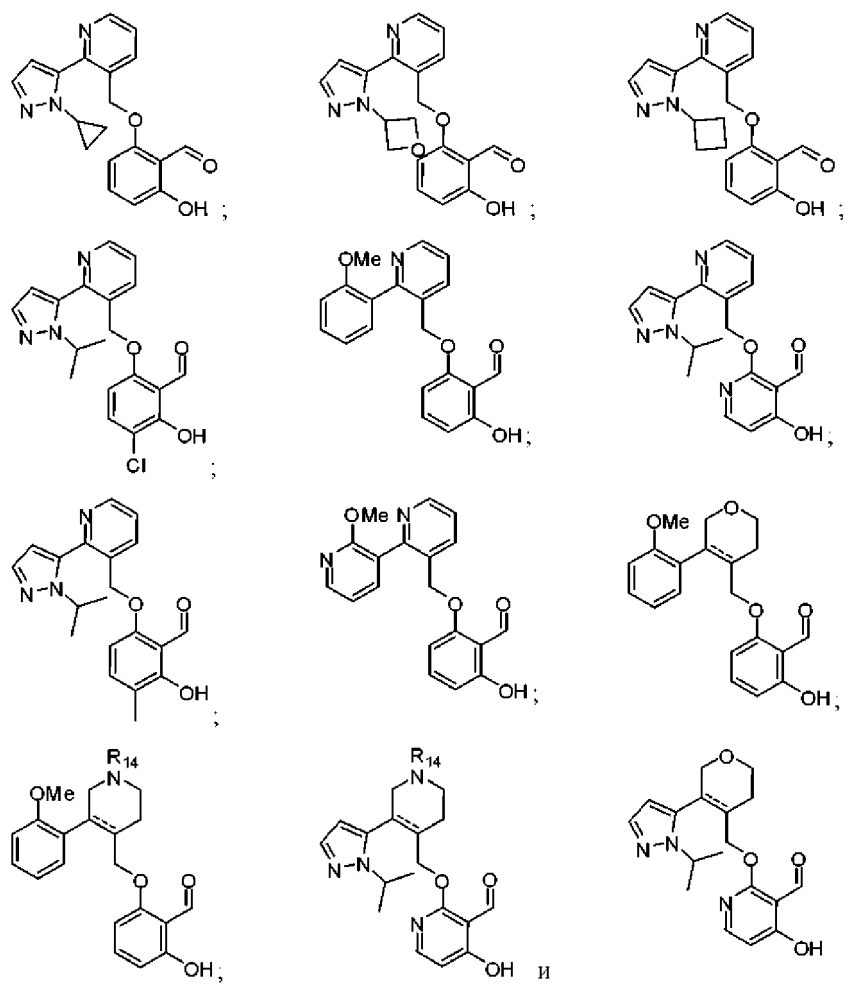






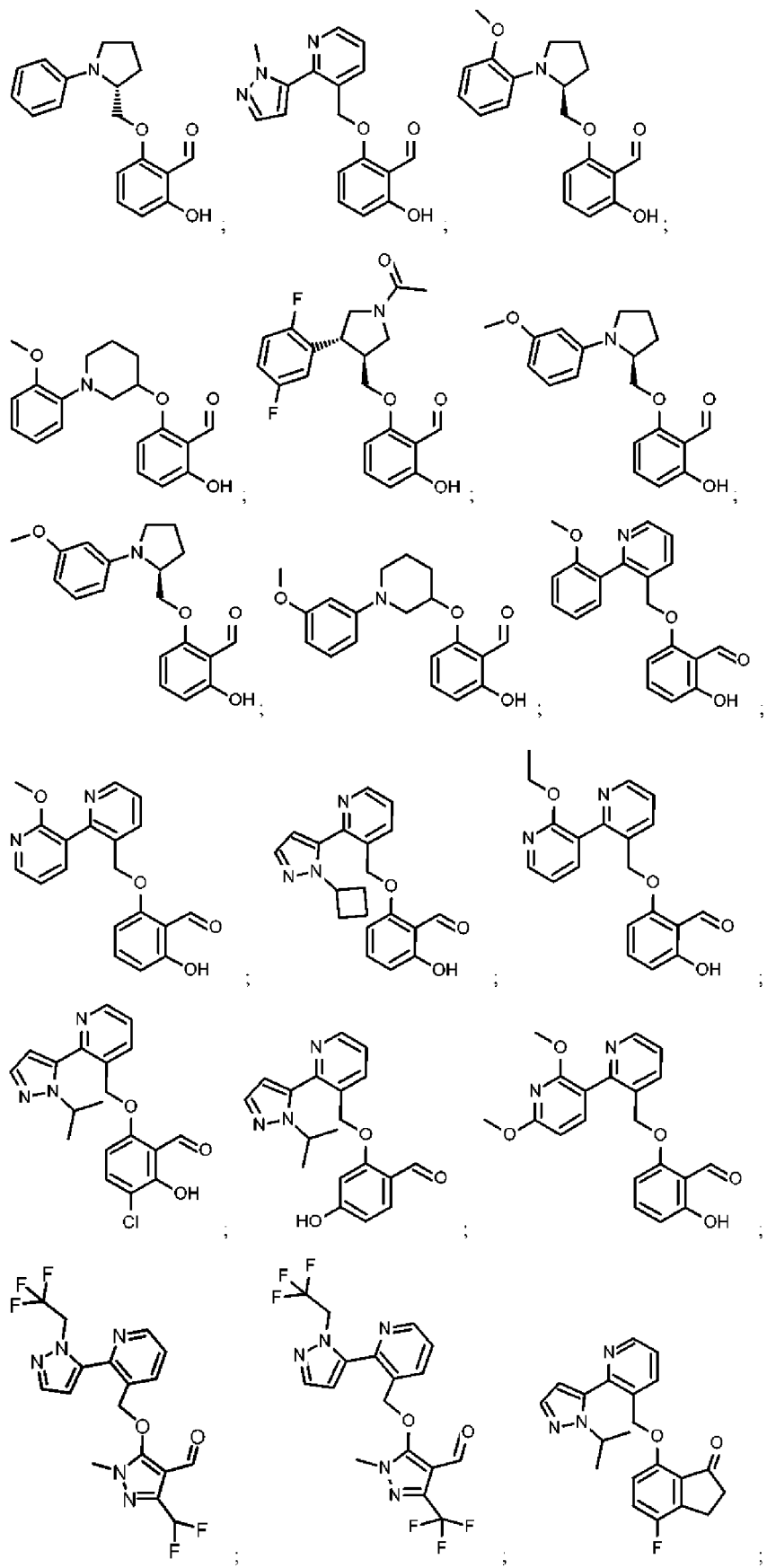
Или его N-оксиды или фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

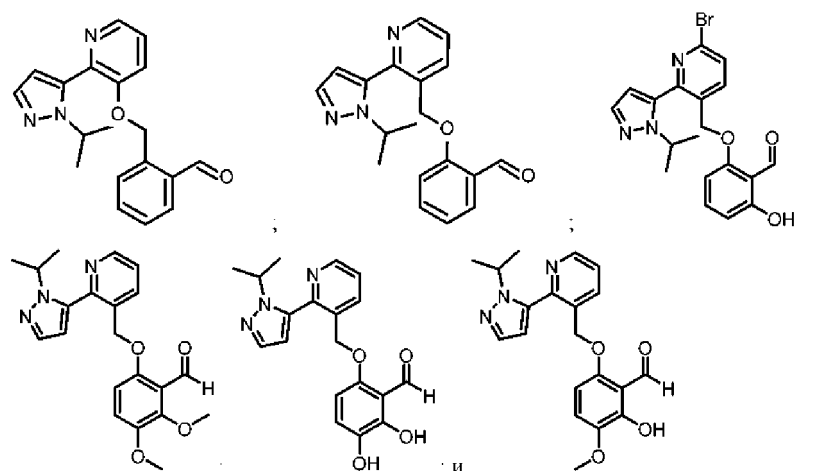
В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, где соединение выбрано из группы, состоящей из



или его N-оксиды, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них.

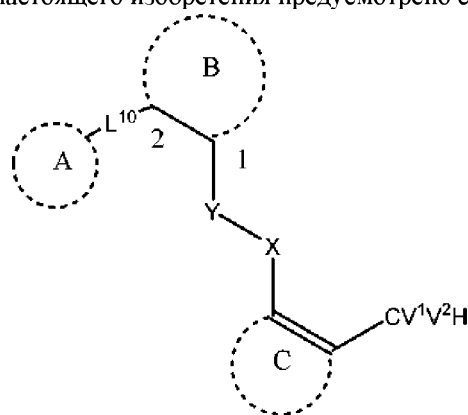
В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение, где соединение выбрано из группы, состоящей из





Или его предшественник лекарственного средства, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них. Другие соединения настоящего изобретения показаны в разделе "Примеры".

В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I)

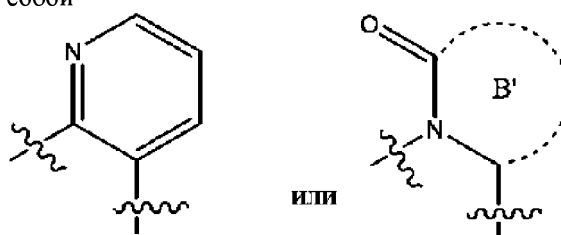


(I)

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где L^{10} представляет собой необязательно замещенный метилен или предпочтительно связь;

кольцо A представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из арила или гетероарила необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкильными группами и/или C_1 - C_6 -алкоксигруппами;

кольцо B представляет собой



где кольцо B', включая фрагмент -N-CO-, представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и окисленных форм N и S, где каждый из гетероарила и гетероцикла необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкильными группами;

каждый X и Y независимо представляет собой $(CR^{20}R^{21})_e$, O, S, SO, SO₂ или NR²⁰;

e равняется 1-4, предпочтительно 1;

каждый R²⁰ и R²¹ независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена, OH или C_1 - C_6 -алкокси, или $CR^{20}R^{21}$ представляет собой C=O при условии, что если один из X и Y представляет собой O, S, SO, SO₂, то другой не представляет собой CO, и X и Y оба не являются гетероатомами или их окисленными формами;

кольцо C представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из галогена, оксо-, -OR¹, C_1 - C_6 -алкила, -COOR⁵, NR⁵R⁶,

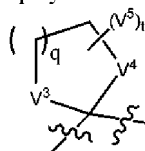
R¹ представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или фрагмент-предшественник лекарственного средства; где алкил необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом, содержащим до 5 гетероатомов в

кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, который необязательно замещен 5-10-членным гетероариллом, содержащим до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где гетероарилл необязательно замещен C₁-C₆-алкилом;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или -COOR³;

R³ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

V¹ и V² независимо представляют собой C₁-C₆-алкокси; или V¹ и V² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V³ и V⁴ независимо представляет собой O, S или NH при условии, что когда один из V³ и V⁴ представляет собой S, тогда другой представляет собой NH, и при условии, что V³ и V⁴ одновременно не являются NH; q равняется 1 или 2;

каждый V⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 OH-группами, или V⁵ представляет собой CO₂R⁶⁰, где каждый R⁶⁰ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или водород;

t равняется 0, 1, 2 или 4; или CV¹V² представляет собой C=V, где V представляет собой O, NOR⁸⁰ или NNR⁸¹R⁸²;

R⁸⁰ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

R⁸¹ и R⁸² независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆-алкила, COR⁸³ или CO₂R⁸⁴;

R⁸³ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил; и

R⁸⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

с условием, что когда кольцо С представляет собой C₆-C₁₀-арил;

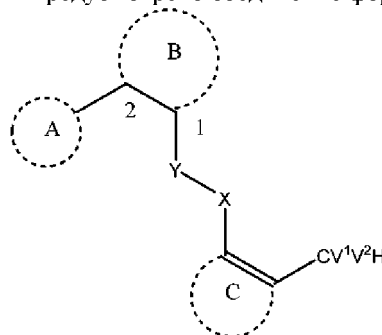
а кольцо В представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл;

тогда кольцо А исключает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

и при условии, что когда кольцо С представляет собой C₆-C₁₀-арил;

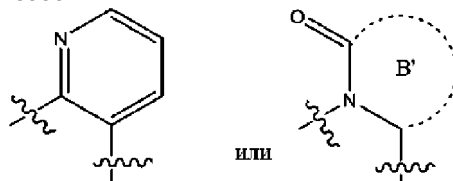
а кольцо В представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил;

тогда кольцо А не является необязательно замещенным 4-10-членным гетероциклом. В определенных аспектах настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (IV)



(IV)

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где кольцо А представляет собой C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из арила или гетероарила необязательно замещен 1-4 C₁-C₆-алкилами; кольцо В представляет собой



где кольцо В', включая фрагмент -N-CO-, представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и окисленных форм N и S, где каждый из гетероарила и гетероцикла необязательно замещен 1-4 C₁-C₆-алкильными группами;

каждый X и Y независимо представляет собой CR²⁰R²¹, O, S, SO, SO₂, или NR¹⁰;

каждый R²⁰ и R²¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₃-алкил, необязательно заме-

щенный 1-3 атомами галогена, OH или C₁-C₆-алкокси, или CR²⁰R²¹ представляет собой C=O при условии, что если один из X и Y представляет собой O, S, SO, SO₂, то другой не представляет собой CO, и X и Y оба не являются гетероатомами или их окисленными формами;

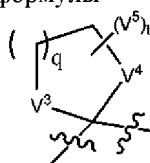
кольцо C представляет собой C₆-C₁₀-арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из галогена, оксо, -OR¹, C₁-C₆-алкила, -COOR⁵, NR⁵R⁶,

R¹ представляет собой водород, C₁-C₆-алкил или фрагмент-предшественник лекарственного средства; где алкил необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом, содержащим до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, который необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом, содержащим до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где гетероарил необязательно замещен C₁-C₆-алкилом;

каждый из R⁵ и R⁶ независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C₁-C₆-алкил или -COOR³;

R³ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

V¹ и V² независимо представляют собой C₁-C₆-алкокси; или V¹ и V² вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют кольцо формулы



где каждый V³ и V⁴ независимо представляет собой O, S или NH при условии, что когда один из V³ и V⁴ представляет собой S, тогда другой представляет собой NH, и при условии, что V³ и V⁴ одновременно не являются NH; q равняется 1 или 2; каждый V⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил, необязательно замещенный 1-3 OH-группами, или V⁵ представляет собой CO₂R⁶⁰, где каждый R⁶⁰ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или водород;

t равняется 0, 1, 2 или 4; или CV¹V² представляет собой C=V, где V представляет собой O, NOR⁸⁰ или NNR⁸¹R⁸²;

R⁸⁰ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

R⁸¹ и R⁸² независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, необязательно замещенного C₁-C₆-алкила, COR⁸³ или CO₂R⁸⁴;

R⁸³ представляет собой водород или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;

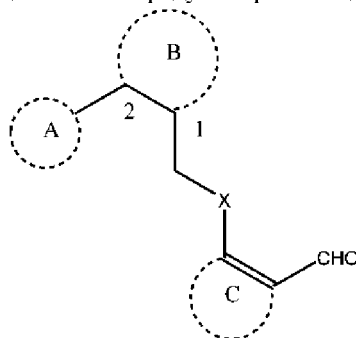
и R⁸⁴ представляет собой необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, В определенных вариантах осуществления кольцо C замещено по меньшей мере одним заместителем, выбранным из следующего: галогена, -OR¹, C₁-C₆-алкила, -COOR⁵, NR⁵R⁶.

В определенных вариантах осуществления X представляет собой CH₂, O, S, SO, SO₂ или NH. В определенных вариантах осуществления X представляет собой O, S, SO или SO₂. Предпочтительно X представляет собой O, и где остальные переменные определены в данном документе.

В определенных вариантах осуществления Y представляет собой CR²⁰R²¹, O, S, SO, SO₂ или NR¹⁰; где каждый R²⁰ и R²¹ независимо представляют собой водород или C₁-C₃-алкил. В определенных вариантах осуществления Y представляет собой CR²⁰R²¹, где каждый R²⁰ и R²¹ независимо представляет собой водород или C₁-C₃-алкил. Предпочтительно Y представляет собой CH₂, и где остальные переменные определены в данном документе.

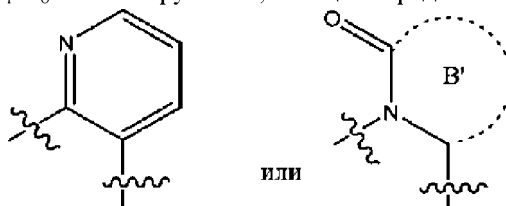
В определенных вариантах осуществления t равняется 0. В определенных вариантах осуществления t равняется 1. В определенных вариантах осуществления t равняется 2. В определенных вариантах осуществления t равняется 3. Предпочтительно CV¹V² представляет собой C=V, где V представляет собой O, и где остальные переменные определены в данном документе.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (V)



(V)

или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где кольцо А представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из арила или гетероарила необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкильными группами и/или C_1 - C_6 -алкоксигруппами; кольцо В представляет собой



где кольцо В', включая фрагмент -N-CO-, представляет собой 5-6-членный гетероцикл, содержащий до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и окисленных форм N и S, где каждый из гетероарила и гетероцикла необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкильными группами;

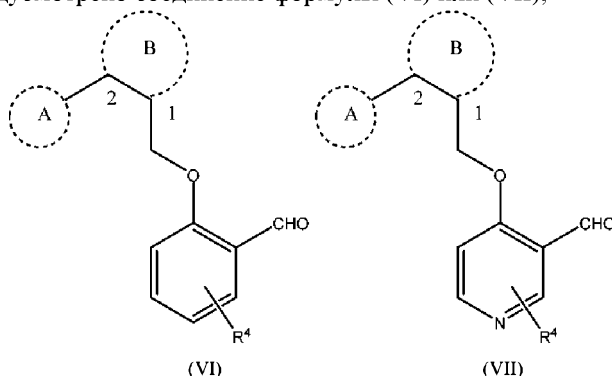
X представляет собой O, S, SO или SO_2 ;

кольцо С представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, каждый из которых необязательно замещен 1-4 из галогена, оксо, $-OR^1$, C_1 - C_6 -алкила, $-COOR^5$, NR^5R^6 ,

R^1 представляет собой водород, C_1 - C_6 -алкил или фрагмент-предшественник лекарственного средства R; где алкил необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом, содержащим до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, который необязательно замещен 5-10-членным гетероарилом, содержащим до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где гетероарил необязательно замещен C_1 - C_6 -алкилом;

каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил или $-COOR^3$; и

R^3 представляет собой водород или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (VI) или (VII),



или его таутомер, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них, где кольцо А представляет собой C_6 - C_{10} -арил или 5-10-членный гетероарил, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из арила или гетероарила необязательно замещен 1-4 C_1 - C_6 -алкилами; кольцо В представляет собой C_6 - C_{10} -арил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, или 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S, где каждый из арила, гетероарила, циклоалкила или гетероцикла необязательно замещен 1-4 из галогена, C_1 - C_6 -алкила или C_1 - C_6 -алкокси, где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен 1-5 атомами галогена, C_1 - C_6 -алкокси и/или C_3 - C_{10} -циклоалкилом;

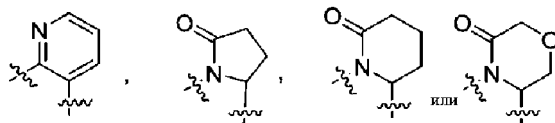
R^4 представляет собой галоген, оксо, $-OR^{18}$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, $-COOR^5$ и/или NR^5R^6 ;

R^{18} представляет собой водород, замещенный C_1 - C_6 -алкил или фрагмент-предшественник лекарственного средства R;

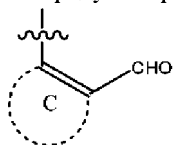
каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой водород, необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил или $-COOR^3$; и

R^3 представляет собой водород при условии, что $COOR^3$ не присоединена к атому азота, или представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой -OH. В другом варианте осуществления R^4 представляет собой NH_2 . В одном варианте осуществления R^4 представляет собой $NH(CH_3)$. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой $N(CH_3)_2$. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой $NCH(O)OC(CH_3)_3$. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой $COOH$. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой необязательно замещенный диоксолан. В одном варианте осуществления R^4 представляет собой заме-

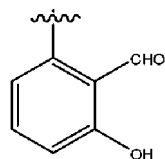
щенный пиридин. Используемый в данном документе R^3 представляет собой водород при условии, что $COOR^3$ не присоединена к атому азота. В определенных вариантах осуществления кольцо В выбрано из группы, состоящей из



В определенных вариантах осуществления предусмотрены соединения формулы (V), где

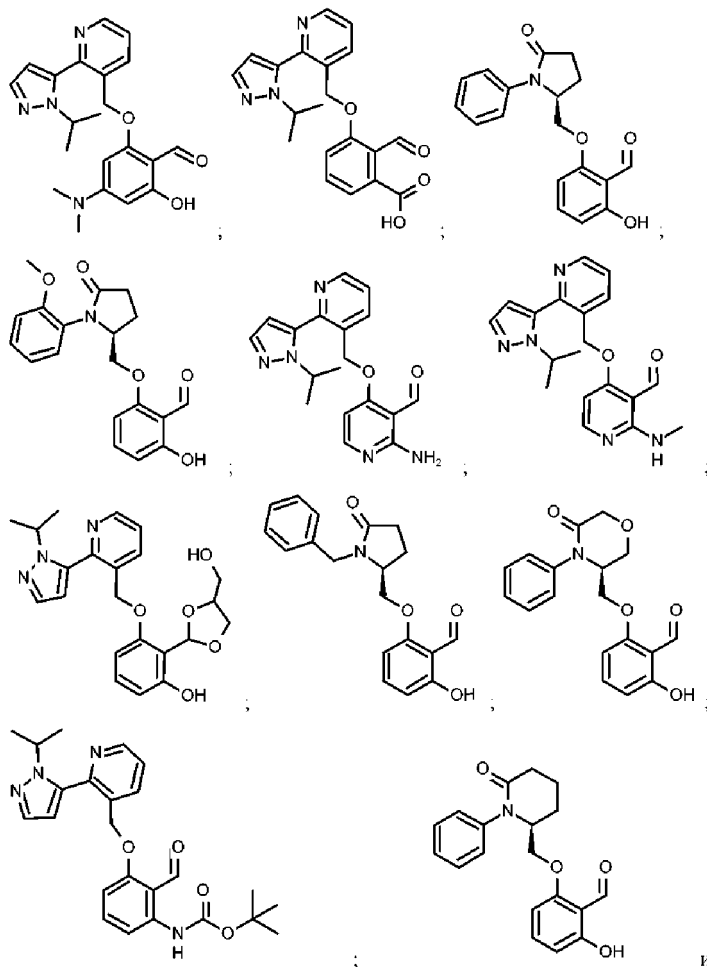


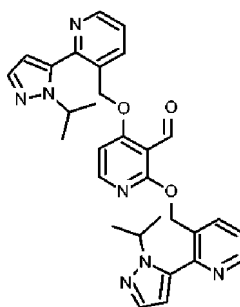
представляет собой



В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение формулы (IV), которое раскрыто выше, с условием, что когда кольцо С представляет собой C_6 - C_{10} -арил; а кольцо В представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл; тогда кольцо А исключает необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил.

В определенных вариантах осуществления предусмотрено соединение, где соединение выбрано из группы, состоящей из





или его N-оксиды, или фармацевтически приемлемая соль каждого из них. Соединения, предусмотренные в данном документе, включают приведенные в разделе "Примеры".

Фрагмент-предшественник лекарственного средства

В одном аспекте R представляет собой водород, содержащий фосфат или дифосфат фрагмент или другой фрагмент-предшественник, или фрагмент-предшественник лекарственного средства. Предпочтительно фрагмент-предшественник лекарственного средства обеспечивает по меньшей мере в 2 раза, более предпочтительно в 4 раза увеличенную растворимость и/или биодоступность по отношению к активному фрагменту (где R представляет собой водород) и более предпочтительно гидролизует *in vivo*. Фрагменты-предшественники структурно и функционально определены в данном документе.

В одном варианте осуществления R представляет собой $-\text{COR}^{90}$, CO_2R^{91} или $\text{CONR}^{92}\text{R}^{93}$, где

R^{90} и R^{91} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, при этом каждый содержит по меньшей мере 1 фрагмент-азотистое основание; и

R^{92} и R^{93} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, при этом каждый содержит по меньшей мере 1 фрагмент-азотистое основание; или R^{92} и R^{93} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-9-членный гетероцикл, замещенный по меньшей мере 1 амино-, C_1 - C_6 -алкиламино- или ди- C_1 - C_6 -алкиламиногруппой.

В определенных вариантах осуществления R представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ или $\text{CON}(\text{R}^{13})_2$,

каждый R^{31} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, при этом каждый содержит по меньшей мере 1 фрагмент-азотистое основание; и

каждый R^{13} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, 4-9-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, при этом каждый содержит по меньшей мере 1 фрагмент-азотистое основание; или оба R^{13} вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 4-9-членный гетероцикл, замещенный по меньшей мере 1 амино-, C_1 - C_6 -алкиламино- или ди- C_1 - C_6 -алкиламиногруппой. В одном аспекте R представляет собой $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$, $\text{C}(\text{S})\text{OR}^{31}$, $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{31}$ или COR^{31} , где R^{31} является таким, который определен в данном документе. В одном варианте осуществления R^{31} представляет собой группу формулы $(\text{CR}^{32}\text{R}^{33})_e\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$, где

каждый R^{32} и R^{33} независимо представляет собой H, C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_6 - C_{10} -арил, C_3 - C_9 -гетероарил, или R^{32} и R^{33} вместе с атомом углерода, с которым они связываются, образуют C_3 - C_8 -циклоалкильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_3 - C_9 -гетероциклильную или C_3 - C_9 -гетероарильную кольцевую систему, или 2 смежных фрагмента R^{32} , или 2 смежных фрагмента R^{33} вместе с атомом углерода, с которым они связываются, образуют C_3 - C_8 -циклоалкильную, C_6 - C_{10} -арильную, C_3 - C_9 -гетероциклильную или C_3 - C_9 -гетероарильную кольцевую систему;

каждый R^{34} и R^{35} представляет собой C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_3 - C_8 -циклоалкил, или R^{34} и R^{35} вместе с атомом азота, с которым они связываются, образуют C_3 - C_8 -циклоалкильную или C_3 - C_9 -гетероциклильную кольцевую систему; каждая гетероциклическая и гетероарильная кольцевая система необязательно замещена C_1 - C_3 -алкильной, -ОН, амино- и карбоксильной группами; и e равняется целому числу от 1 до 4.

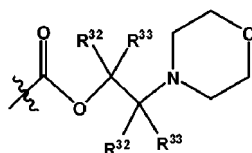
В некоторых менее предпочтительных вариантах осуществления R^{34} и R^{35} могут быть водородом.

В одном варианте осуществления индекс e равняется предпочтительно 2, и

каждый R^{32} и R^{33} предпочтительно независимо выбран из группы H, CH_3 и функциональной единицы, в которой R^{32} и R^{33} соединены вместе с образованием циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной, циклогексильной или 1,1-диоксо-гексагидро-1 Δ^6 -тиопиран-4-ильной или тетрагидропиран-4-ильной группы.

Применительно к группе-предшественнику лекарственного средства предпочтительными вариантами осуществления являются соединения, где $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ представляет собой морфолино.

В одном варианте осуществления R представляет собой



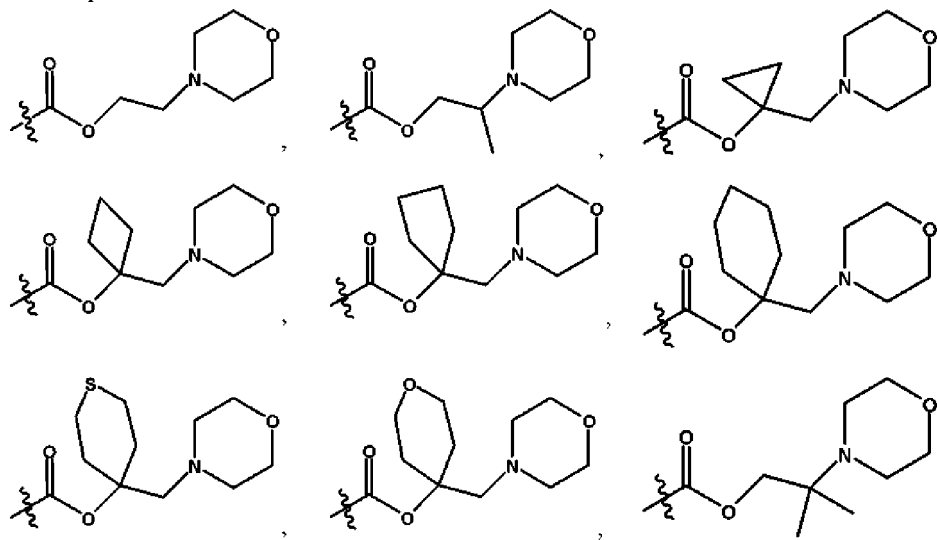
где

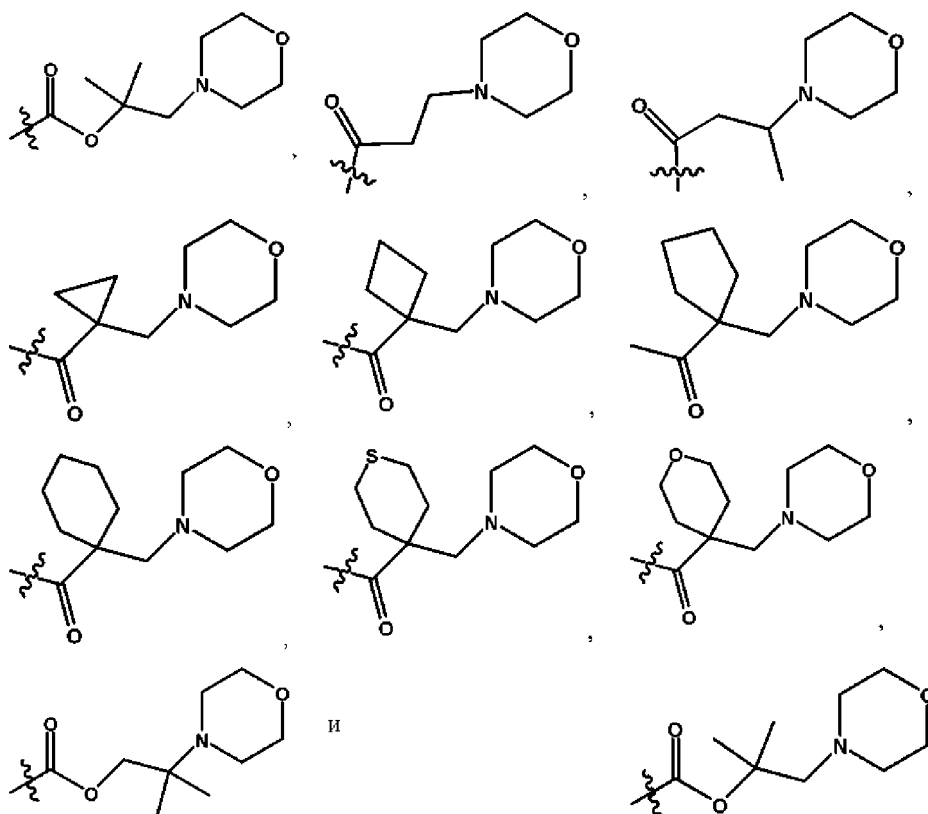
каждый R^{32} и R^{33} независимо представляет собой H, C_1 - C_8 -алкил или необязательно, если оба находятся на том же заместителе, могут быть соединены вместе с образованием C_3 - C_8 -циклоалкильной, C_6 - C_{10} -арильной, C_3 - C_9 -гетероциклической или C_3 - C_9 -гетероарильной кольцевой системы.

В пределах данного варианта осуществления каждый R^{32} и R^{33} независимо представляет собой H, CH_3 или соединены вместе с образованием циклопропильной, циклобутильной, циклопентильной, циклогексильной, 1,1-диоксо-гексагидро-1 λ^6 -тиопиран-4-ильной или тетрагидропиран-4-ильной группы.

В предпочтительном варианте осуществления связь фрагмента-предшественника лекарственного средства с остальной частью активной молекулы довольно стабильна, таким образом время полужизни в сыворотке крови предшественника лекарственного средства составляет от приблизительно 8 до приблизительно 24 ч.

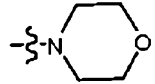
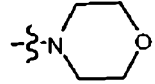
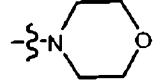
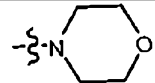
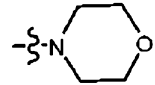
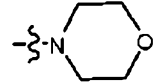
В одном варианте осуществления настоящего изобретения фрагмент-предшественник лекарственного средства включает третичный амин с рКа, близким к физиологическому pH 7,5. Любые амины с рКа в пределах 1 единицы от 7,5 являются пригодными альтернативными аминами для данной цели. Амин может быть представлен амином морфолиновой группы. Такой диапазон рКа от 6,5 до 8,5 допускает наличие в слабощелочной среде тонкого кишечника значительных концентраций основно-нейтрального амина. Основно-нейтральная форма предшественника лекарственного средства-амина является липофильной и всасывается через стенку тонкого кишечника в кровь. После всасывания в кровяное русло фрагмент-предшественник лекарственного средства расщепляется эстеразами, которые естественным образом присутствуют в сыворотке крови, для высвобождения активного соединения. Примеры R включают без ограничения



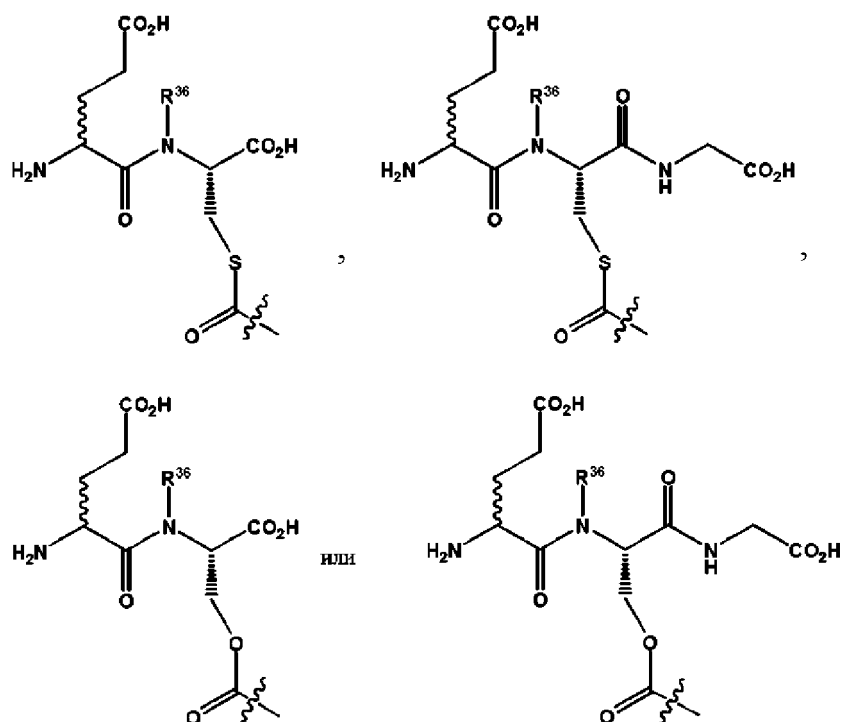


В другом варианте осуществления R является таким, как в таблице ниже

R	m	R ³⁴	R ³⁵	NR ³⁴ R ³⁵
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	2	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	3	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	4	Me	Me	
C(O)(CH ₂) _m NR ³⁴ R ³⁵	1			

$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4	Me	Me	
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	2			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	3			
$C(O)O(CH_2)_mNR^{34}R^{35}$	4			
$P(O)(OH)_2$				

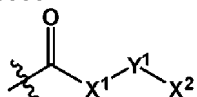
его N-оксид или фармацевтически приемлемая соль каждого из них. В другом аспекте R представляет собой



где

R^{36} представляет собой низший алкил (к примеру, C_1 - C_6 -алкил).

В еще другом аспекте R представляет собой



где X^1 , Y^1 и X^2 являются такими, которые определены в данном документе.

В одном варианте осуществления X^1 выбран из группы, состоящей из O, S и NR^{37} , где R^{37} представ-

ляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил;

Y^1 представляет собой $-C(R^{38})_2$ или сахарный фрагмент, где каждый R^{38} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероцикл, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил;

X^2 выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкокси, диацетилглицерина, amino, C_1 - C_6 -алкиламино, C_1 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -алкилтио, фрагмента-PEG, фрагмента-желчной кислоты, сахарного фрагмента, фрагмента-аминокислоты, ди- или трипептида, PEG-карбоновой кислоты и -U-V, где

U представляет собой O или S; и

V выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила, C_3 - C_8 -циклоалкила, C_3 - C_9 -гетероцикла, C_6 - C_{10} -арила, C_3 - C_9 -гетероарила, $C(W^2)X^3$, $PO(X^3)_2$ и SO_2X^3 ;

где W^2 представляет собой O или NR^{39} ;

где R^{39} представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероцикл, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил; и

каждый X^3 представляет собой независимо amino, гидроксил, меркапто, C_1 - C_6 -алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероцикл, арил или гетероарил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкиламино, C_1 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -алкилтио, алкоксигруппу на основе желчной кислоты, сахарный фрагмент, фрагмент-PEG и $-O-CH_2-CH(OR^{40})CH_2X^{40}$,

где

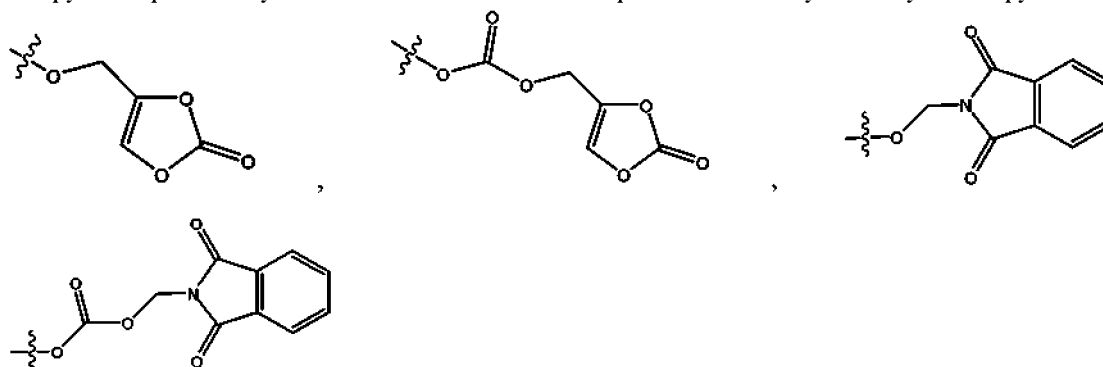
X^4 выбран из группы, состоящей из O, S, $S=O$ и SO_2 ; и

каждый R^{40} независимо представляет собой C_{10} - C_{22} -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероцикл, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил, C_1 - C_8 -алкилен или C_1 - C_8 -гетероалкилен.

Каждая гетероциклическая и гетероарильная кольцевая система необязательно замещена C_1 - C_3 -алкильной, -ОН, amino- и карбоксильной группами.

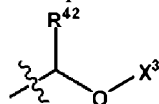
В одном варианте осуществления в настоящем изобретении используют следующие группы Y^1 : CH_2 , $CHMe$, CH (изопропил), CH (третичный бутил), $C(Me)_2$, $C(Et)_2$, C (изопропил) $_2$ и C (пропил) $_2$.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении используют следующие группы X^2 :



-OMe, -OEt, -O-изопропил, O-изобутил, O-третичный бутил, -O-COMe, -O-C(=O)(изопропил), -O-C(=O)(изобутил), -O-C(=O)(третичный бутил), -O-C(=O)-NMe $_2$, -O-C(=O)-NHMe, -O-C(=O)-NH $_2$, -O-C(=O)-N(H)-CH(R 41)-CO $_2$ Et, где R^{41} представляет собой C_1 - C_6 -алкил боковой цепи или C_3 - C_9 -гетероциклическую группу, выбранную из групп боковых цепей, присутствующих в незаменимых аминокислотах; -O-P(=O)(OMe) $_2$, -O-P(=O)(O-изопропил) $_2$ и -O-P(=O)(O-изобутил) $_2$. Каждый гетероциклический элемент необязательно замещен одной или несколькими, предпочтительно 1-3, C_1 - C_3 -алкильными, -ОН, amino- и/или карбоксильными группами.

В другом варианте осуществления, в одном варианте осуществления R представляет собой



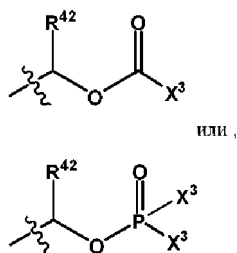
где

X^3 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероцикл, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил; и

R^{42} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероцикл, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил.

Каждый гетероциклический элемент необязательно замещен одной или несколькими, предпочтительно 1-3, C_1 - C_3 -алкильными, -ОН, amino- и/или карбоксильными группами.

В одном варианте осуществления R представляет собой



где

каждый X^3 независимо представляет собой amino, гидроксил, меркапто, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкиламино, C_1 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -алкилтио, алкоксигруппу на основе желчной кислоты, сахарный фрагмент, фрагмент-PEG и $-O-CH_2-CH(OR^{40})CH_2X^4R^{40}$,

где

X^4 выбран из группы, состоящей из O, S, S=O и SO_2 ; и

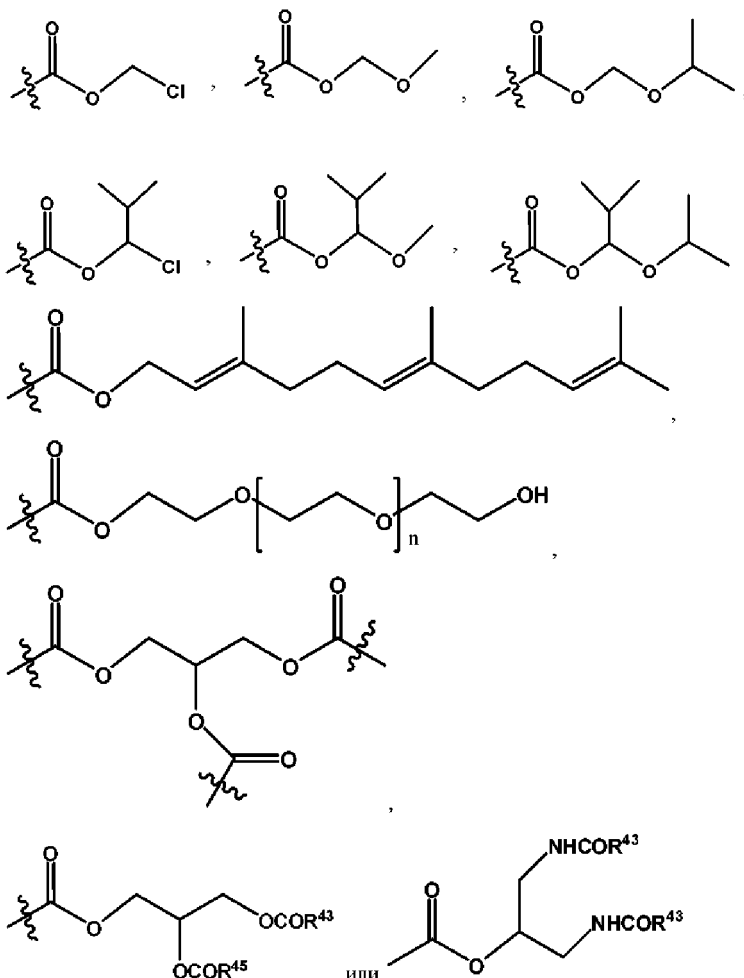
каждый R^{40} независимо представляет собой C_{10} - C_{22} -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_6 - C_{10} -арил, C_3 - C_9 -гетероарил, C_1 - C_8 -алкилен или C_1 - C_8 -гетероалкилен; и

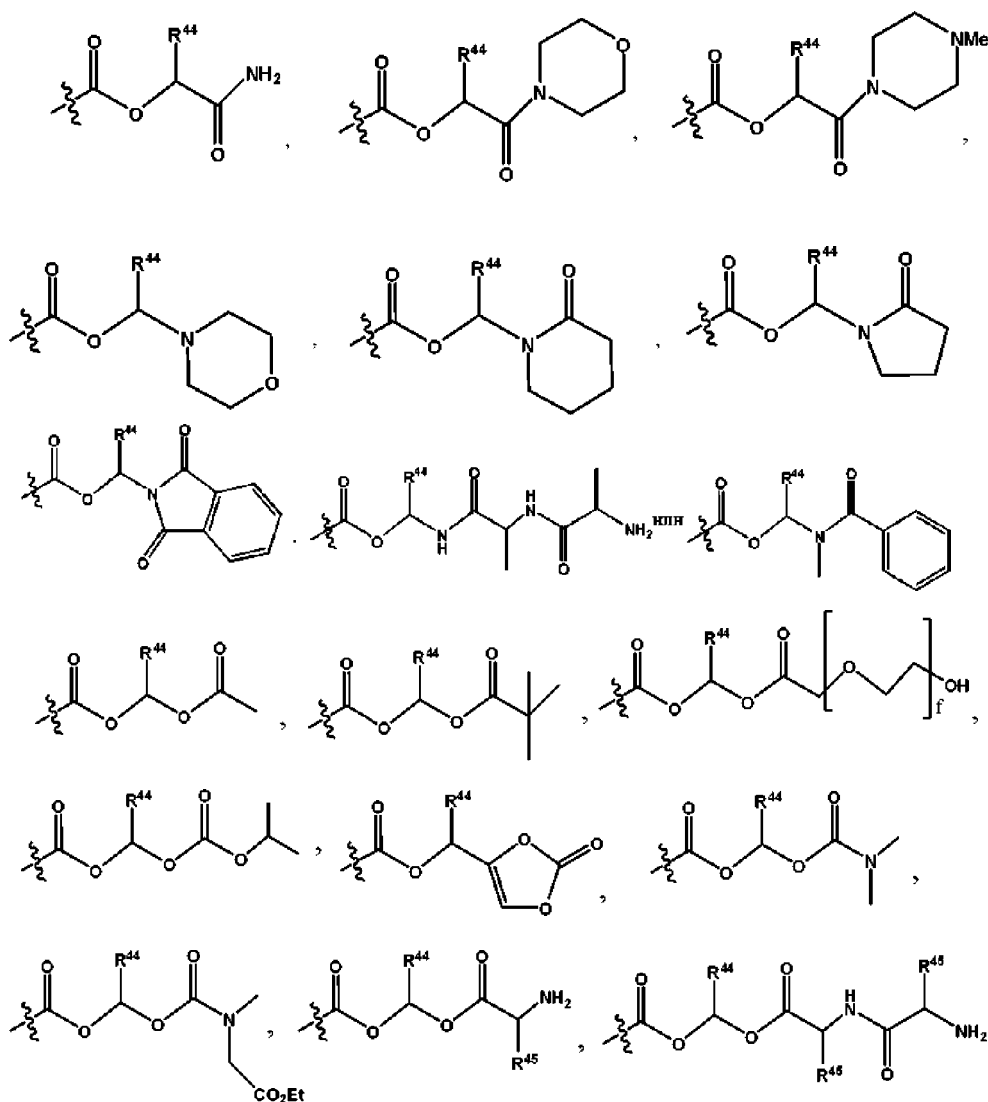
R^{42} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления R^{42} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил; и

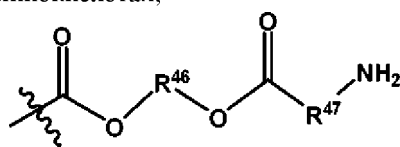
каждый X^3 независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероциклил, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкиламино, C_1 - C_6 -диалкиламино или C_1 - C_6 -алкилтио.

В некоторых вариантах осуществления R представлен следующими структурами:

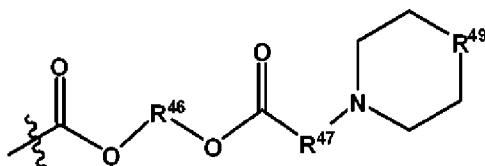




где, в предыдущих примерах, R^{43} представляет собой C_{10} - C_{22} -алкил или алкилен, R^{44} представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил, R^{45} представляет собой алкильные группы боковых цепей, присутствующие во встречающихся в природе альфа-аминокислотах;

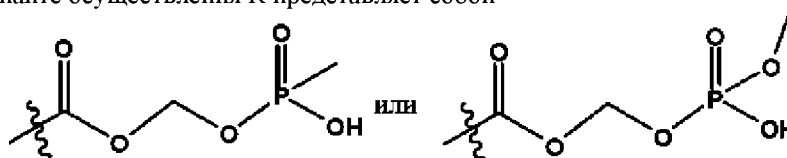


где R^{46} представляет собой $(CH_2)_n$, $n=2-4$, а $CO-R^{47}-NH_2$ представляет собой аминокислотную группу; или



где R^{46} представляет собой $(CH_2)_n$, $n=2-4$, R^{47} представляет собой $(CH_2)_n$, $n=1-3$, а R^{49} представляет собой O или NMe.

В одном варианте осуществления R представляет собой

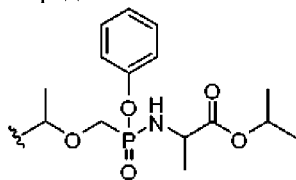


В одном аспекте R представляет собой $-C(R^{200}R^{201})O(R^{202}R^{203})P(O)OR^{204}NR^{205}R^{206}$, где каждый R^{200} , R^{201} , R^{202} , R^{203} , R^{204} , R^{205} и R^{206} и

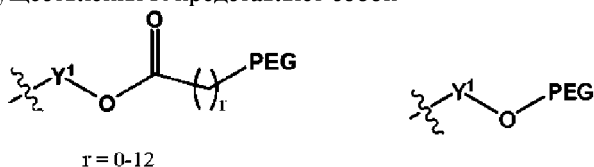
R^{206} независимо представляют собой H, C_1 - C_8 -алкил, C_3 - C_9 -гетероцикл, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_6 - C_{10} -арил, C_3 - C_9 -гетероарил, где каждый алкил, гетероцикл, циклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещен.

В некоторых вариантах осуществления R представляет собой $-\text{CH}(R^{201})\text{OCH}_2\text{P}(\text{O})\text{OR}^{204}\text{NHR}^{206}$, где R^{201} представляет собой C_1 - C_8 -алкил, R^{204} представляет собой фенил, необязательно замещенный. В одном варианте осуществления R^{206} представляет собой $-\text{CHR}^{207}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{208}$, где R^{207} выбран из группы, состоящей из боковых цепей встречающихся в природе аминокислот и их сложных эфиров $-\text{CO}_2\text{H}$, а R^{208} представляет собой C_1 - C_8 -алкил. В одном варианте осуществления R^{206} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный 1-3 CO_2H , SH, NH_2 , C_6 - C_{10} -арилом и C_2 - C_{10} -гетероарилом.

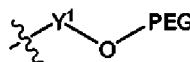
В одном варианте осуществления R представляет собой



В одном варианте осуществления R представляет собой



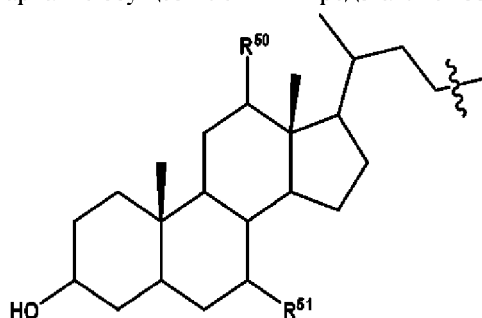
или



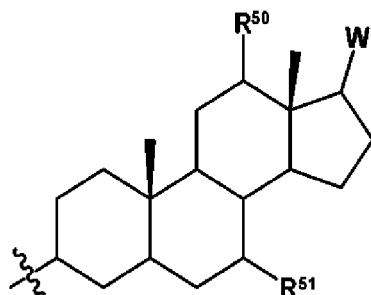
где Y^1 представляет собой $-\text{C}(R^{38})_2$, где каждый R^{38} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероцикл, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил.

Различные фрагменты-полиэтиленгликоли (PEG) и способы синтеза, связанные с ними, которые можно применять или приспосабливать для получения соединений по настоящему изобретению, описаны в патентах США № 6608076; 6395266; 6194580; 6153655; 6127355; 6111107; 5965566; 5880131; 5840900; 6011042 и 5681567.

В одном варианте осуществления R представляет собой



или



где

R^{50} представляет собой $-\text{OH}$ или водород;

R^{51} представляет собой $-\text{OH}$ или водород;

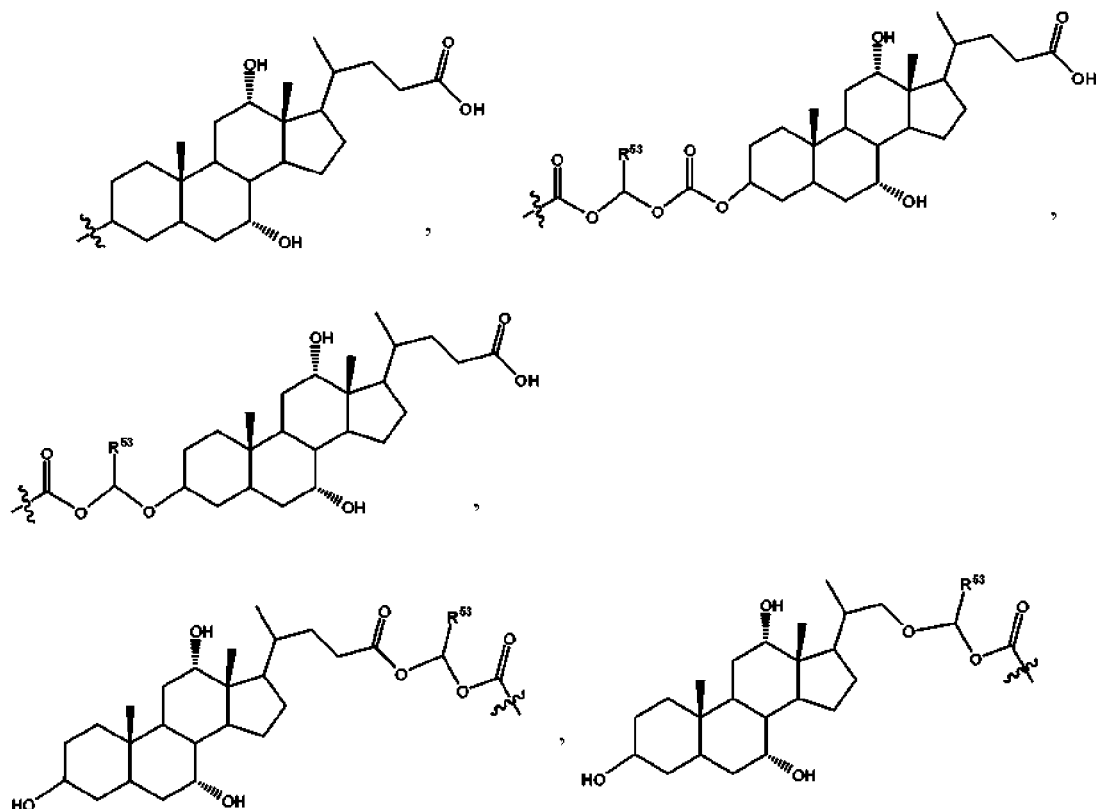
W представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)W^1$;

где W^1 представляет собой замещенную C_1 - C_8 -алкильную группу, содержащую фрагмент, который необязательно отрицательно заряжен при физиологическом pH, при этом указанный фрагмент выбран из группы, состоящей из CO_2H , SO_3H , SO_2H , $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{OH})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{52})(\text{OH})$ и OSO_3H ,

где R^{52} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_8 -циклоалкил, C_3 - C_9 -гетероцикл, C_6 - C_{10} -арил или C_3 - C_9 -гетероарил.

Каждая гетероциклическая и гетероарильная кольцевая система необязательно замещена одной или несколькими, предпочтительно 1-3, C_1 - C_3 -алкильными, $-\text{OH}$, амино- и/или карбоксильными группами.

В одном варианте осуществления R представляет собой



где R^{53} представляет собой H или C_1 - C_6 -алкил. В другом аспекте R представляет собой SO_3H .

В другом аспекте R содержит расщепляемый линкер, где выражение "расщепляемый линкер" относится к линкеру, который характеризуется коротким временем полужизни *in vivo*. Разрушение линкера Z в соединении приводит к высвобождению или образованию активного соединения. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется временем полужизни, составляющим менее 10 ч. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется временем полужизни, составляющим менее часа. В одном варианте осуществления время полужизни расщепляемого линкера составляет от 1 до 15 мин. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется по меньшей мере одной связью со структурой $C^*-C(=X^*)X^*-C^*$, где C^* представляет собой замещенную или незамещенную метиленовую группу, а X^* представляет собой S или O. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется по меньшей мере одной связью $C^*-C(=O)O-C^*$. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется по меньшей мере одной связью $C^*-C(=O)S-C^*$. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер характеризуется по меньшей мере одной $-C(=O)N^*-C^*-SO_2-N^*$ -связью, где N^* представляет собой -NH- или C_1 - C_6 -алкиламино. В одном варианте осуществления расщепляемый линкер гидролизуется ферментом эстеразой.

В одном варианте осуществления линкер представляет собой саморазрушающийся линкер, такой как линкер, раскрытый в публикации патента США 2002/0147138, Firestone; PCT публикации № US05/08161 и PCT публикации № 2004/087075. В другом варианте осуществления линкер является субстратом для ферментов. В общих чертах см. Rooseboom et al., 2004, Pharmacol. Rev. 56:53-102.

Фармацевтические композиции

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрена композиция, содержащая какое-либо из соединений, описанных в данном документе, и по меньшей мере фармацевтически приемлемый наполнитель. В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую какое-либо из соединений, описанных в данном документе, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

Такие композиции могут быть составлены для различных путей введения. Несмотря на то, что композиции, подходящие для пероральной доставки, возможно, будут использоваться наиболее часто, другие пути, которые могут использоваться, включают трансдермальный, внутривенный, внутриартериальный, ингаляционный, ректальный, интраназальный, вагинальный, лингвальный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутрикожный, интракраниальный и подкожный пути. Подходящие лекарственные формы для введения какого-либо из соединений, описанных в данном документе, включают таблетки, капсулы, пилюли, порошки, аэрозоли, суппозитории, парентеральные препараты и пероральные жидкости, в том числе суспензии, растворы и эмульсии. Можно также применять лекарственные формы с замедленным высвобождением, например, в форме трансдермального пластыря. Все лекарственные формы могут быть получены с использованием способов, которые являются общепринятыми в данной области (см. к

примеру, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed., A. Oslo editor, Easton Pa. 1980). Фармацевтически приемлемые наполнители являются нетоксичными, содействующими введению и не оказывают отрицательное влияние на терапевтическую пользу соединения по настоящему изобретению. Такие наполнители могут быть любым твердым, жидким, полужидким или, в случае аэрозольной композиции, газообразным наполнителем, который, как правило, доступен специалисту в данной области. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением получают при помощи обычных средств с использованием способов, известных из уровня техники.

Композиции, раскрытые в данном документе, можно применять в сочетании с каким-либо из носителей и наполнителей, обычно применяемых в фармацевтических препаратах, к примеру, тальком, гуммиарабиком, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, маслом какао, водными или неводными растворителями, маслами, производными парафина, гликолями и т.д. К препаратам, в частности к препаратам для перорального введения, также можно добавлять красители и ароматизаторы. Растворы можно получать с использованием воды или физиологически совместимых органических растворителей, как например, этанола, 1,2-пропиленгликоля, полигликолей, диметилсульфоксида, жирных спиртов, триглицеридов, неполных эфиров глицерина и тому подобное.

Твердые фармацевтические наполнители включают крахмал, целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат магния, стеарат натрия, глицеролмоностеарат, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко и тому подобное. Жидкие и полужидкие наполнители могут быть выбраны из глицерина, пропиленгликоля, воды, этанола и различных масел, в том числе масел минерального, животного, растительного или синтетического происхождения, к примеру, арахисового масла, соевого масла, минерального масла, кунжутного масла и т.д. В определенных вариантах осуществления композиции, предусмотренные в данном документе, содержат одно или несколько из α -токоферола, гуммиарабика и/или гидроксипропилцеллюлозы.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает составы с замедленным высвобождением, такие как лекарственные депо или пластыри, содержащие эффективное количество соединения, предусмотренного в данном документе. В другом варианте осуществления пластырь дополнительно содержит гуммиарабик или гидроксипропилцеллюлозу отдельно или в комбинации в присутствии α -токоферола. Предпочтительно гидроксипропилцеллюлоза характеризуется средней MW от 10000 до 100000. В более предпочтительном варианте осуществления гидроксипропилцеллюлоза характеризуется средней MW от 5000 до 50000.

Соединения и фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно применять отдельно или в комбинации с другими соединениями. При введении с другим средством совместное введение может осуществляться любым образом, при котором фармакологические действия обоих проявляются у пациента в одно и то же время. Таким образом, совместное введение не требует, чтобы для введения как соединения по настоящему изобретению, так и другого средства использовали одну фармацевтическую композицию, ту же лекарственную форму или даже тот же путь введения, или чтобы два средства вводились точно в одно и то же время. Однако наиболее удобно будет выполнять совместное введение при помощи той же лекарственной формы и того же пути введения точно в одно и то же время. Очевидно, такое введение наиболее преимущественно происходит при помощи доставки обоих активных ингредиентов одновременно в новой фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Способы лечения

В аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ повышения оксигенации ткани и/или клеток, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе.

В аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ повышения сродства гемоглобина S к кислороду у субъекта, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе. В аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения состояния, ассоциированного с гипоксией, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения гипоксии, ассоциированной с серповидно-клеточной анемией, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества какого-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе.

В дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения менискоцитарной анемии, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой какое-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе. В еще дополнительных аспектах настоящего изобретения предусмотрен способ лечения рака, заболевания легких, инсульта, высотной болезни, язвы, пролежня, болезни Альцгеймера, синдрома острого респираторного заболевания и раны, при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, представляющего собой какое-либо из соединений или композиций, описанных в данном документе.

Способы синтеза

Также предусмотрены определенные способы получения соединений, описанных в данном документе. Реакции предпочтительно выполняют в подходящем инертном растворителе, что будет очевидно для специалиста в данной области техники после прочтения данного раскрытия, в течение периода времени, достаточного для обеспечения фактического завершения реакции, что устанавливают с помощью тонкослойной хроматографии, ^1H -ЯМР и т.д. При необходимости ускорения реакции реакцию можно нагревать, что хорошо известно специалисту в данной области техники. Конечные и промежуточные соединения при необходимости очищают с помощью различных известных из уровня техники способов, таких как кристаллизация, осаждение, колоночная хроматография и т.п., что будет очевидно для специалиста в данной области техники после прочтения данного раскрытия.

Иллюстративный и неограничивающий способ синтеза соединения формулы (I) схематично изображен ниже.

В следующих схемах A^5 , B^5 и C^5 обозначают кольца A, B и C, описанные в данном документе;

A^5 и B^5 независимо представляют собой NR^{14} , O, S, $\text{S}(\text{O})_x$, NBoC , CH_2 , CHR^{14} , $\text{C}(\text{R}^{14})_2$ при условии, что когда как A^5 , так и B^5 присутствуют в кольце, тогда оба не являются CH_2 , CHR^{14} , $\text{C}(\text{R}^{14})_2$, и что когда только 1 A^5 или B^5 присутствует в кольце, тогда A^5 или B^5 не представляет собой CH_2 , CHR^{14} , $\text{C}(\text{R}^{14})_2$;

R^{14} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, COR^{15} или COOR^{15} ;

где R^{15} представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} -арил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, или необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл, содержащий до 5 гетероатомов в кольце, где гетероатом выбран из группы, состоящей из O, N, S и окисленных форм N и S;

каждый из X и X^5 представляет собой уходящую группу и независимо выбран из Cl, Br и I;

X^6 представляет собой CR, N, O, $\text{S}(\text{O})_x$; где x равняется 0, 1 или 2;

R^{71} представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

Y^5 представляет собой уходящую группу, выбранную из Cl, F, Br, I, $\text{OSO}_2\text{R}^{17}$ и OSO_2Ar ;

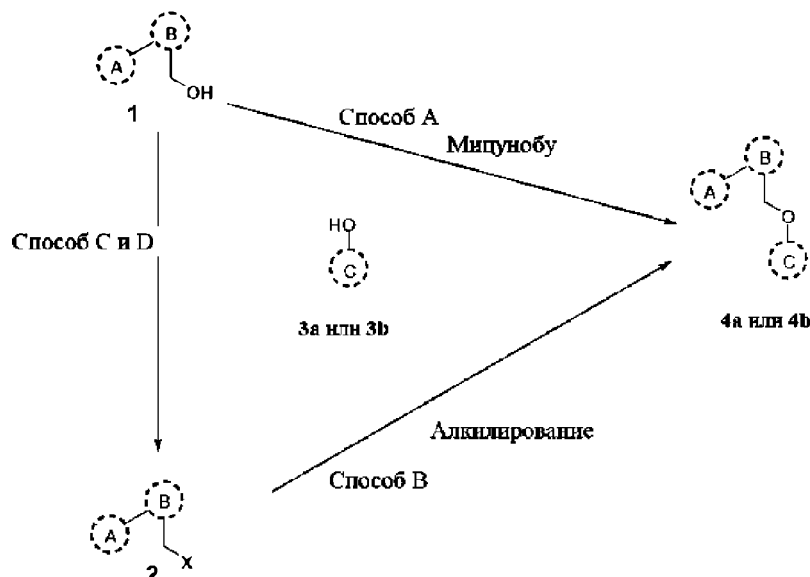
Ar представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 атомами галогена и/или C_1 - C_4 -алкилом;

n равняется 0, 1 или 2; и

В случае, когда переменные, которые уже использовались в структурах ранее в данном документе, используются в схемах, контекст однозначно указывает на то, к чему относится переменная.

Общие схемы синтеза

Схема 1.



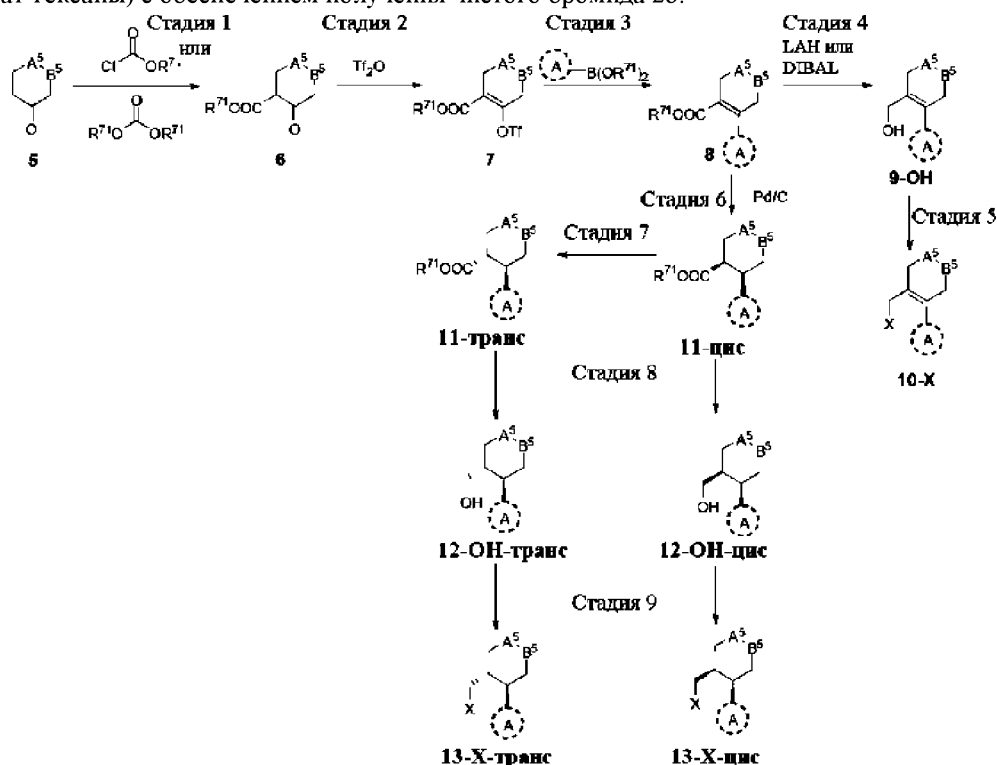
Общий способ A (схема 1) получения аналогов арилокси/гетероарилового эфира (4a/4b) из замещенного метиленового спирта (1) и производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (3a/3b). Смесь производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (3a/3b) (0,1-2 ммоль) с замещенным метиленовым спиртом (1) (0,8-1,2 экв.) и PPh_3 (1-1,5 экв.) в безводном THF (1-10 мл) перемешивали в атмосфере азота до полного растворения. Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане и по каплям добавляли DIAD или DEAD (1,1 экв.) в THF или толуоле в течение периода 1-20 мин. Ледяной бане давали возможность завершить охлаждающее действие за 90 мин и смесь перемешивали при RT в течение 2-48 ч. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали через подушку из диоксида кремния. Диоксид кремния промывали 2-20

мл этилацетата. Объединенные фильтраты выпаривали и остаток высушивали в высоком вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле.

Общий способ А (схема 1) получения аналогов арилокси/гетероарилового эфира (4a/4b) из замещенного галогидметилена (2) и производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (3a/3b). Смесь производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (3a/3b) (0,1-2 ммоль, 1-4 экв.), замещенного метиленхлорида или бромида (2) (1 экв.) и K_2CO_3 (2-5 экв.) (также может быть добавлено каталитическое количество NaI или BmNI) в DMF или ацетонитриле (1-10 мл) перемешивали при RT или нагревали до 120°C в течение 0,5-8 ч в атмосфере азота. При обработке А в реакционную смесь добавляли воду, осажженный продукт собирали, промывали водой, а затем подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле. При обработке В (для продуктов, которые не выпадали в осадок) разбавленную HCl или водный раствор NH_4Cl добавляли при 0°C для доведения pH до ~7, реакционную смесь делили между этилацетатом или дихлорметаном, водный раствор хлорида натрия и органический слой разделяли, высушивали и растворитель удаляли в вакууме для обеспечения получения неочищенного продукта, который очищали с помощью автоматизированной колоночной хроматографии на силикагеле с использованием соответствующей смеси растворителей (к примеру, этилацетат/гексаны).

Общий способ С получения замещенного метиленхлорида (2a). К раствору замещенного метиленового спирта (1) (0,1-2 ммоль) в DCM (1-10 мл) по каплям добавляли $SOCl_2$ (от 2 до 5 экв.) при 0°C или RT. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение от 10 мин до 6 ч или до момента, когда реакцию считали завершённой (LC/MS). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния посредством роторного испарителя. Неочищенный остаток хлорида суспендировали в толуоле, обрабатывали ультразвуком и концентрировали до сухого состояния. Процесс повторяли три раза и высушивали в вакууме с получением замещенного метиленхлорида (2) обычно в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. Альтернативно, затем добавляли 1н. водный раствор Na_2CO_3 с получением раствора с pH~8. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×10-50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного замещенного метиленхлорида (2a), который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100%, этилацетат-гексаны).

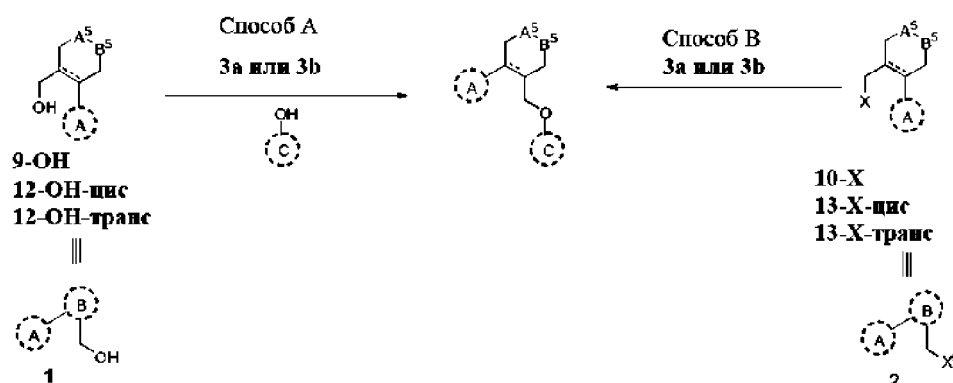
Общий способ D получения замещенного метиленбромида (2b). К раствору замещенного метиленового спирта (1) (0,1-2 ммоль) в DCM (1-10 мл) по каплям добавляли $Ph_3P Br_2$ (от 2 до 5 экв.) при 0°C или RT. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение от 10 мин до 2 ч или до момента, когда реакцию считали завершённой (LC/MS). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния посредством роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100%, этилацетат-гексаны) с обеспечением получения чистого бромида 2b.



Общий способ Е (схема 2) получения гетероциклических производных метилена 9, 10, 12 и 13. Конденсация гетероциклического аналога кетона 5 с хлорформатом или диалкилкарбонатом дает в результате (гетеро)циклический сложный эфир бета-кетокислоты 6 (стадия 1). Сложный эфир кетокислоты

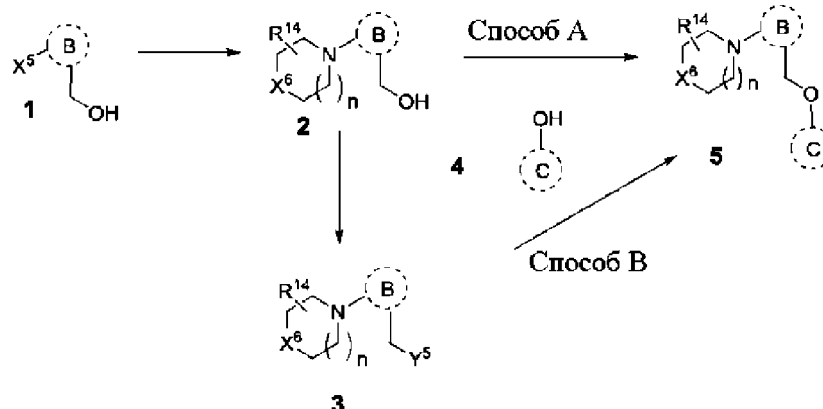
6 превращали в промежуточное соединение 7, представляющее собой трифлат, путем обработки средством, способствующим образованию трифлата (например, трифлатным ангидридом), в присутствии органического основания, такого как основание Хунига (стадия 2). Связывание по Сузуки трифлата 7 с боронной кислотой или сложным эфиром обеспечивало получение гетероциклогексенкарбоксилата 8 (стадия 3). Последующее восстановление сложноэфирной группы с помощью LАH или DIBAL давало соответствующий спирт 9-ОН (стадия 4). Последующая реакция спирта 9-ОН с тионилхлоридом, Ph_3PBr_2 (или $\text{CBr}_4\text{-Ph}_3\text{P}$, или PBr_3) или алкил/арилсульфонилхлоридом приводила к получению соответствующего хлорида, бромида или сульфоната 10-Х (стадия 5). Альтернативно, двойную связь гетероциклогексенкарбоксилата 8 восстанавливали с получением цис-гетероциклогексанкарбоксилата 11-цис в условиях гидрогенизации, катализируемой палладием (стадия 6). Восстановление сложноэфирной группы 11-цис с помощью LАH или DIBAL давало в результате цис-спирт 12-ОН-цис (стадия 8). Превращение спирта 12-ОН-цис в его хлорид, бромид или сульфонат (такой как мезилат, тозилат) 13-Х-цис может быть достигнуто путем осуществления реакции с тионилхлоридом, или Ph_3PBr_2 , или сульфонилхлоридом (таким как мезилхлорид или тозилхлорид) (стадия 9). Цис-циклогексанкарбоксилат 11-цис также может быть изомеризован до термодинамически более стабильного транс-изомера 11-транс посредством обработки спиртовым раствором алкоксида (к примеру, этоксида). Аналогично, трансформацию сложного эфира 11-транс в спирт 12-транс и галид 13-Х-транс осуществляли путем применения условий стадии 8 и стадии 9 (схема 2), аналогичных таковым для соответствующих цис-изомеров.

Схема 3.



Связывание (гетеро)циклических производных метилена 9, 10, 12 и 13 с производными гидроксил(гетеро)арилальдегида (3а/3b) (схема 3) с помощью общего способа А или В обеспечивало получение соответствующих аналогов арилокси/гетероарилового эфира (4с и 4d).

Подобным образом, N-связанные гетероциклические аналоги (соединение 5, схема 4) также можно синтезировать процедурами аминирования, разработанными Бухвальдом и Хартвигом.



Синтезы сложноэфирных предшественников лекарственных средств начинают со свободной карбоновой кислоты, несущей третичный амин. Свободную кислоту активируют для образования сложного эфира в апротонном растворителе, а затем осуществляют реакцию со свободной спиртовой группой в присутствии инертного основания, такого как триэтиламин, с получением сложноэфирного предшественника лекарственного средства. Условия для активации карбоновой кислоты включают образование хлорангидрида с помощью оксалилхлорида или тионилхлорида в апротонном растворителе, необязательно с каталитическим количеством диметилформамида, с последующим выпариванием. Примеры апротонных растворителей включают без ограничения метиленхлорид, тетрагидрофуран и т.п. Альтернативно, активацию можно осуществлять *in situ* путем применения таких реагентов, как BOP (гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония и т.п. (см. Nagy et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6373-6376), с последующим осуществлением реакции со свободным спиртом. Выделение

сложноэфирных продуктов может быть осуществлено путем экстракции с помощью органического растворителя, такого как этилацетат или метилхлорид, в противотоке слабокислого водного раствора с последующей обработкой основанием кислотной водной фазы с тем, чтобы она стала основной; с последующей экстракцией с помощью органического растворителя, например этилацетата или метилхлорида; выпариванием слоя органического растворителя и рекристаллизацией из растворителя, такого как этанол. Необязательно растворитель может быть подкислен кислотой, такой как HCl или уксусная кислота, с получением его фармацевтически приемлемой соли. Альтернативно, неочищенную реакционную смесь можно пропускать через ионообменную колонку, в которой присутствуют группы сульфоновой кислоты в протонированной форме, промывать деионизированной водой и элюировать с помощью водного раствора аммиака с последующим выпариванием.

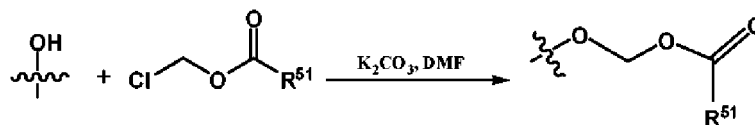
Пригодные свободные кислоты, несущие третичный амин, такие как 2-(N-морфолино)-пропионовая кислота, N,N-диметил-бета-аланин и т.п., доступны для приобретения. Недоступные для приобретения кислоты можно достаточно просто синтезировать с помощью стандартных процедур, описанных в литературе.

Карбонатные и карбаматные предшественники лекарственных средств могут быть получены аналогичным образом. Например, аминоспирты и диамины могут быть активированы с помощью активирующих средств, таких как фосген или карбонилдидимидазол, с получением активированных карбонатов, которые, в свою очередь, могут реагировать со спиртом и/или фенольной гидроксигруппой соединений, используемых в данном документе, с получением карбонатных и карбаматных предшественников лекарственных средств.

Различные защитные группы и связанные с ними способы синтеза, которые могут быть использованы или адаптированы для получения соединений по настоящему изобретению, можно адаптировать, взяв за основу справочные документы Testa et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, June 2003, Wiley-VCH, Zurich, 419-534 и Beaumont et al., *Curr. Drug Metab.* 2003, 4:461-85.

На схеме 5 ниже представлен способ синтеза ацилоксиметильного варианта предшественника лекарственного средства путем адаптации способа из справочного документа Sobolev et al., 2002, *J. Org. Chem.* 67:401-410.

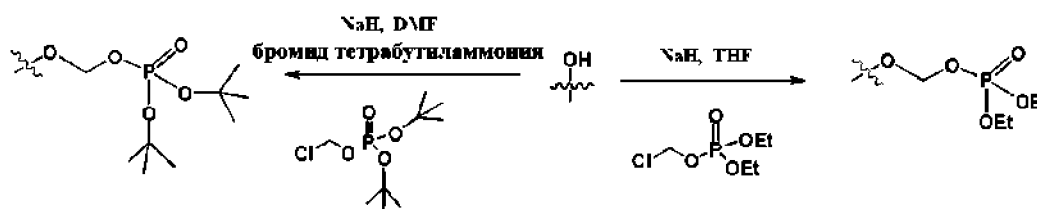
Схема 5.



где R⁵¹ представляет собой C₁-C₆-алкил.

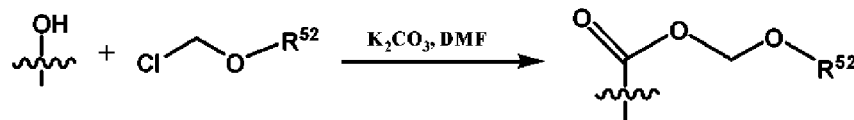
На схеме 6 ниже представлен способ синтеза фосфоноксиметильного варианта предшественника лекарственного средства путем адаптации способа из Mantyla et al., 2004, *J. Med. Chem.* 47:188-195.

Схема 6.



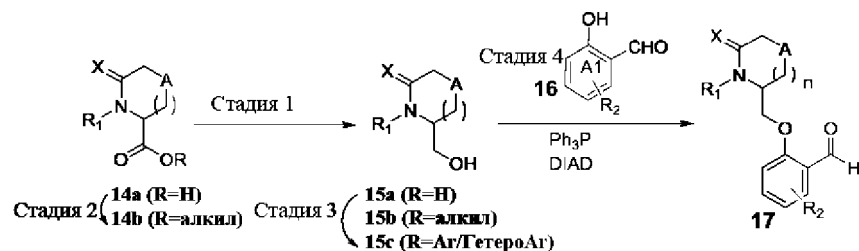
На схеме 7 ниже представлен способ синтеза алкилоксиметильного варианта предшественника лекарственного средства.

Схема 7.



где R⁵² представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₈-циклоалкил, C₃-C₉-гетероцикл, C₆-C₁₀-арил или C₃-C₉-гетероарил.

Схема 8.



Соединения структуры 17 могут быть синтезированы с помощью общей схемы синтеза 8. Восстановление производного карбоновой кислоты 14 давало аналог гидроксиметила, который может быть подвергнут N-derivatизации посредством опосредованной медью реакции N-арилирования (CuI , Ar-I , основание, такое как N,N -диметилендиамин, и фосфат калия, тепло) с получением ключевого промежуточного соединения 15, представляющего собой гидроксиметил. Связывание 15 с феноляльдегидом 16 приводило к получению желаемого аналога альдегида 17 посредством обычных условий реакции Мицунобу с использованием либо трифенилфосфина, либо трифенилфосфина на полимерной подложке.

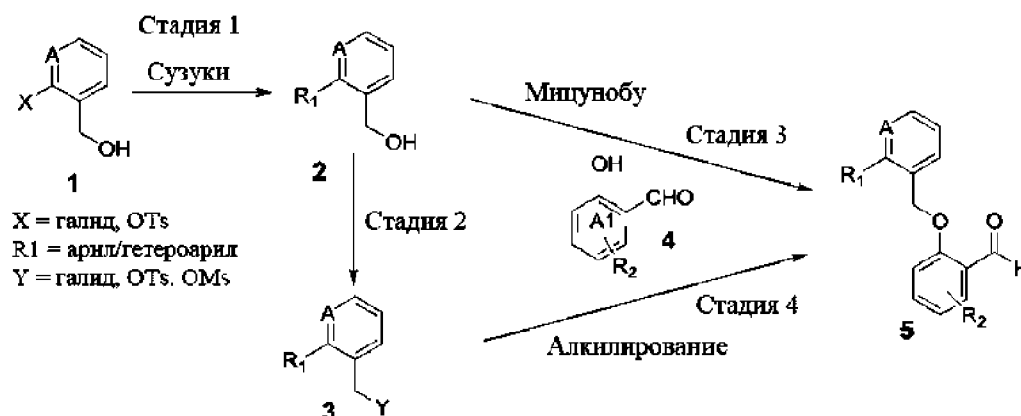
Стадия 1 общего способа - восстановление производного карбоновой кислоты 14 до метилового спирта 15. К суспензии карбоновой кислоты 14 (1-10 ммоль) в MeOH или EtOH (2-10 мл) при 0°C добавляли SOCl_2 (1,5 экв.). После 1-12 ч перемешивания при комнатной температуре ее концентрировали для удаления всех растворителей, высушивали в высоком вакууме с получением соответствующего метилового или этилового сложного эфира. Сложный эфир растворяли в MeOH или EtOH (5-30 мл), к этому раствору добавляли NaBH_4 (1-4 экв.) при 0°C , смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 1-24 ч. Смесь гасили насыщ. NH_4Cl , отфильтровывали нерастворимые вещества, а фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением соответствующего соединения 15, представляющего собой гидроксиметил.

Стадия 2 общего способа - N-алкилирование (14a с получением 14b). Карбоксилат 14a ($\text{R}_1=\text{H}$) можно сначала алкилировать, а затем восстановить с получением аналога N-алкилгидроксиметилена 14b ($\text{R}_1=\text{алкил}$). В ходе обычной процедуры карбоксилат 14a (1-10 ммоль) сначала растворяли в DMF (2-20 мл); к полученному затем добавляли основание, такое как NaNH , или Cs_2CO_3 (1-1,2 экв.) с последующим добавлением галоалкила (например, BnBr) (0,9-1,5 экв.). Обеспечивали протекание реакции при комнатной температуре с нагреванием от 40 до 115°C в течение 0,5-24 ч. При обработке А в реакционную смесь добавляли воду, осажженный продукт собирали, промывали водой, а затем подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле. При обработке В (для продуктов, которые не выпадали в осадок) разбавленную HCl или водный раствор NH_4Cl добавляли при 0°C для доведения pH до ~ 7 , реакционную смесь делили между этилацетатом или дихлорметаном и водным раствором хлорида натрия и органический слой отделяли, высушивали и растворитель удаляли в вакууме для обеспечения получения неочищенного продукта, который очищали с помощью автоматизированной колоночной хроматографии на силикагеле с соответствующей реакцией смесью растворителей (например, этилацетат/гексаны).

Стадия 3 общего способа - опосредованное медью N-арилирование 15a с получением 15c. Для циклических аминов ($\text{X}=\text{H}$, H) к раствору соединения 15a, представляющего собой гидроксиметил (1-10 ммоль), и (гетеро)арил-йодида (1-1,5 экв.) в $i\text{PrOH}$ (0,5-10 мл) добавляли этилендиол (1,3 экв.) и CuI (6,7 мол.%), затем K_3PO_4 (1,3 экв.), затем его дегазировали и нагревали при 88°C в течение 6-24 ч. Альтернативно, для лактамов ($\text{X}=\text{O}$) к раствору соединения 15a, представляющего собой гидроксиметил (1-10 ммоль), и арил/гетеро-йодида (1-1,5 экв.) в диоксане (2-20 мл) добавляли CuI (0,17 экв.), N,N -диметилендиамин (0,17 экв.), K_3PO_4 (1,7 экв.), затем его дегазировали и нагревали при 100°C в течение 6-48 ч. Обработка для обеих процедур: реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, смесь разводили EtOAc и водой, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc , органический слой объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с получением соединения 15c, представляющего собой N-арил/гетероарил.

Общий способ С - условия реакции Мицунобу. Смесь производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (17) (0,1-2 ммоль) с замещенным метиленовым спиртом (16) (0,8-1,2 экв.) и PPh_3 (на полимерной подложке) (1-1,5 экв.) в безводном THF (1-10 мл) перемешивали в атмосфере азота до полного растворения. Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане и по каплям добавляли DIAD или DEAD (1,1 экв.) в THF или толуоле в течение периода 1-20 мин. Ледяной бане давали возможность завершить охлаждающее действие за 90 мин и смесь перемешивали при RT в течение 2-48 ч. Смесь фильтровали через подушку из диоксида кремния. Диоксид кремния промывали 2-20 мл этилацетата. Объединенные фильтраты выпаривали и остаток высушивали в высоком вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле.

Схема 9.



Стадия 1 общего способа (схема 9) получения замещенного метилового спирта (2) при помощи реакции связывания Сузуки. К раствору (2-хлорпиридин-3-ил)метанола или (2-бромпиридин-3-ил)метанола (1-100 ммоль) и подходящей бороновой кислоты или сложного эфира (0,8-1,5 экв.) в диоксане (2-200 мл) добавляли раствор бикарбоната натрия (3 экв.) в воде (1-100 мл) с последующим добавлением Pd(dppf)Cl_2 (5-10 мол.%). После нагревания при 100°C в течение 4-24 ч реакционную смесь охлаждали и разводили EtOAc , органический слой промывали водой, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной хроматографии.

Общий способ стадии 2 (схема 9) получения замещенного метилхлорида (3a). К раствору замещенного метилового спирта (2) (0,1-2 ммоль) в DCM (1-10 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (от 2 до 5 экв.) при 0°C или rt . Реакционную смесь перемешивали при rt в течение от 10 мин до 6 ч или до момента, когда реакцию считали завершенной (LC/MS). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния посредством роторного испарителя. Неочищенный остаток хлорида суспендировали в толуоле, обрабатывали ультразвуком и концентрировали до сухого состояния. Процесс повторяли три раза и высушивали в вакууме с получением замещенного метилхлорида (3a) обычно в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. Альтернативно, затем добавляли 1 н водный раствор Na_2CO_3 с получением раствора с $\text{pH} \sim 8$. Смесь экстрагировали с помощью DCM (3×10 -50 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного замещенного метилхлорида (3a), который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100%, этилацетат-гексаны).

Общий способ 2 (схема 9) получения замещенного метилбромид (3b). К раствору замещенного метилового спирта (2) (0,1-2 ммоль) в DCM (1-10 мл) по каплям добавляли Ph_3PBr_2 (от 2 до 5 экв.) при 0°C или rt . Реакционную смесь перемешивали при rt в течение от 10 мин до 2 ч или до момента, когда реакцию считали завершенной (LC/MS). Реакционную смесь концентрировали до сухого состояния посредством роторного испарителя. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100%, этилацетат-гексаны) с обеспечением получения чистого бромида 3b.

Стадия 3 общего способа (схема 9) получения аналогов арилокси/гетероарилового эфира (5) из замещенного метилового спирта (2) и производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (4). Смесь производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (4) (0,1-2 ммоль) с замещенным метиловым спиртом (2) (0,8-1,2 экв.) и PPh_3 (на полимерной подложке) (1-1,5 экв.) в безводном THF (1-10 мл) перемешивали в атмосфере азота до полного растворения. Раствор охлаждали до 0°C на ледяной бане и по каплям добавляли DIAD или DEAD (1,1 экв.) в THF или толуоле в течение периода 1-20 мин. Ледяной бане давали возможность завершить охлаждающее действие за 90 мин и смесь перемешивали при RT в течение 2-48 ч. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем фильтровали через подушку из диоксида кремния. Диоксид кремния промывали 2-20 мл этилацетата. Объединенные фильтраты выпаривали и остаток высушивали в высоком вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле.

Стадия 4 общего способа (схема 9) получения аналогов арилокси/гетероарилового эфира (5) из замещенного галогенированного метилена (3) и производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (4). Смесь производных гидроксил(гетеро)арилальдегида (4) (0,1-2 ммоль, 1-4 экв.), замещенного метилхлорида или бромида (3) (1 экв.) и K_2CO_3 (2-5 экв.) (также может быть добавлено каталитическое количество NaI или Bu_4NI) в DMF, ацетонитрил, NMP или DMSO (1-10 мл) перемешивали при RT или нагревали до 120°C в течение 1-24 ч в атмосфере азота. При обработке А в реакционную смесь добавляли воду, осаждаемый продукт собирали, промывали водой, а затем подвергали очистке с помощью препаративной ВЭЖХ или флэш-хроматографии на силикагеле. При обработке В (для продуктов, которые не выпадали в осадок) разбавленную HCl или водный раствор NH_4Cl добавляли при 0°C для доведения pH до ~ 7 , реакционную смесь разделяли между этилацетатом или дихлорметаном и водным раствором хлорида натрия и органический

слой отделяли, высушивали и растворитель удаляли в вакууме для обеспечения получения неочищенного продукта, который очищали с помощью автоматизированной колоночной хроматографии на силикагеле с использованием соответствующей смеси растворителей (например, этилацетат/гексаны).

Примеры

В примерах, приведенных ниже, а также во всей заявке следующие сокращения имеют следующие значения. Если определение отсутствует, термины имеют свое общепринятое значение.

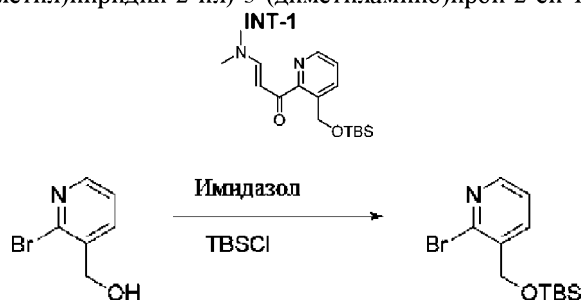
°C	=	градусы Цельсия
RT	=	комнатная температура
мин.	=	минута(ы)
ч.	=	час(ы)
мкл	=	микролитр
мл	=	миллилитр
ммоль	=	миллимоль
экв.	=	эквивалент
мг	=	миллиграмм
ppm	=	частей на миллион
атм.	=	атмосферное давление
MS	=	масс-спектрометрия
LC-MS	=	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
ВЭЖХ	=	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЯМР	=	ядерно-магнитный резонанс
Насыщ./насыщ.	=	насыщенный
MeOH	=	метанол
EtOH	=	этанол
EtOAc	=	этилацетат
Et ₃ N	=	триэтиламин
ACN	=	ацетонитрил
Ac ₂ O	=	уксусный ангидрид
Na(OAc) ₃ BH	=	триацетоксиборгидрид натрия
PBr ₃	=	трибромистый фосфор
Ph ₃ P	=	трифенилфосфин
Ph ₃ PBr ₂	=	трифенилфосфиндибромид
CBr ₄	=	тетрабромметан
DMF	=	N,N-диметилформамид
DCM	=	дихлорметан
LAH/LiAlH ₄	=	алюмогидрид лития
THF	=	тетрагидрофуран
DIBAL	=	гидрид диизобутилалюминия
DIAD	=	диизопропилазодикарбоксилат
DEAD	=	диэтилазодикарбоксилат
DIPEA	=	N,N-диизопропилэтиламин
Tf ₂ O	=	трифторметансульфоновый (трифлатный) ангидрид
Pd(dppf)Cl ₂	=	[1,1'- бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс

Следующие примеры приведены для иллюстрации различных вариантов осуществления настоящего изобретения и не предназначены каким-либо образом ограничивать настоящее изобретение. Примеры настоящего изобретения, а также способы, описанные в данном документе, представляют в настоящее время предпочтительные варианты осуществления, являются иллюстративными и не подразумеваются

как ограничивающие объем настоящего изобретения. Специалисты в данной области техники смогут придумать варианты их изменения и другие способы применения, которые входят в суть настоящего изобретения, определяемого объемом формулы изобретения.

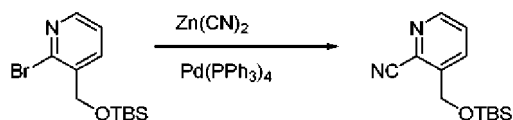
Экспериментальные процедуры для промежуточных соединений (E)-1-(3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)пиридин-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-он (INT-1).

Стадия 1.



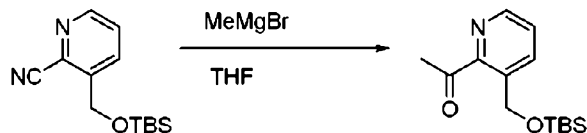
К смеси (2-бромпиридин-3-ил)метанола (20,0 г, 106,4 ммоль, 1 экв; см. пример 14) и имидазола (14,5 г, 212,8 ммоль, 2 экв.) в DMF (50,0 мл) добавляли TBSCl (19,2 г, 150,7 ммоль, 1,2 экв.) при RT. Смесь перемешивали при RT в течение 1 ч и разбавляли смесью воды (100 мл) и EtOAc (300 мл). Органический слой промывали раствором $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{насыщ})}$ и соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали на силикагеле с использованием 10% EtOAc/гексанов в качестве элюента с получением 2-бром-3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридина (30,1 г, 94%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) масса/заряд 302,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.



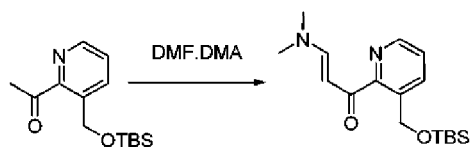
Смесь 2-бром-3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридина (30,1 г, 100,0 ммоль, 1 экв.) и $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (23,5 г, 200,0 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (100,0 мл) продували N_2 в течение 5 мин и добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5,78 г, 5,0 ммоль, 0,05 экв.). Смесь нагревали при 120°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 , охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением 3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиколинитрила (20,4 г, 82%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) масса/заряд 249,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.



Метилмагнийбромид (3М/эфир, 41,0 мл, 123,4 ммоль) добавляли к перемешанному раствору 3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиколинитрила (20,4 г, 82,25 ммоль) в THF (100,0 мл) при -78°C . Реакционную смесь подогревали до RT, гасили водным раствором лимонной кислоты и дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали раствором $\text{NaHCO}_{3(\text{насыщ})}$ и соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc/гексанов в качестве элюента с получением 1-(3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)этанона (12,9 г, 59%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) масса/заряд 266,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

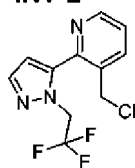
Стадия 4.



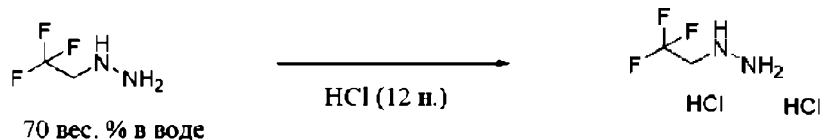
1-(3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)этанон (10,8 г, 40,75 ммоль) в диметоксид-N,N-диметилметанамина (15,0 мл) нагревали до температуры образования флегмы в течение 3 дней. Смесь концентрировали и использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 321,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 3-(хлорметил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридина (INT-2).

INT-2

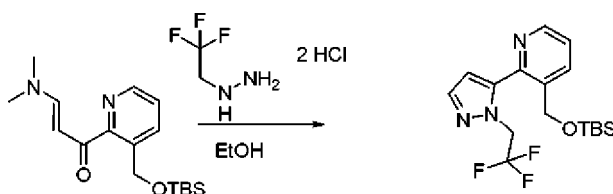


Стадия 1.



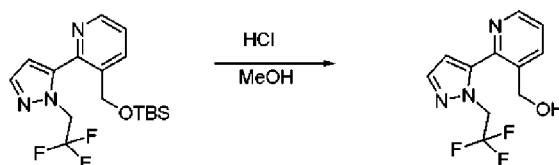
К 3,3,3-трифторэтилгидразину (25 г, 50 вес.% в воде, 153,5 ммоль, 1 экв.) в RB-колбе (250 мл) добавляли HCl (12н., 25,6 мл, 307,0 ммоль, 2 экв.). Смесь концентрировали с получением дигидрохлорида 3,3,3-трифторэтилгидразина (1,07 г) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 115,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2.



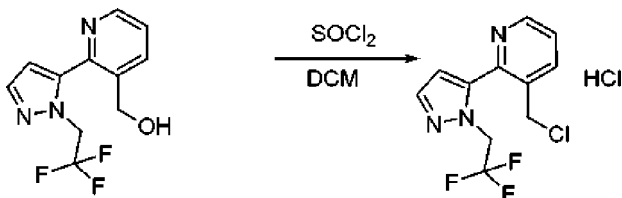
К (E)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-ону (вышеупомянутому неочищенному, 5,91 г, 18,44 ммоль, 1 экв.) в EtOH (20 мл) добавляли дигидрохлорид 3,3,3-трифторэтилгидразина (4,13 г, вышеупомянутый неочищенный, 22,13 ммоль, 1,2 экв.) при RT. Смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, концентрировали и развели EtOAc (50 мл) и раствором NaHCO_3 (насыщ.) (10 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением 3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(1-(3,3,3-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридина (5,90 г; 86% за 2 стадии). MS (ESI) масса/заряд 372,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3.



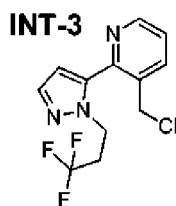
К 3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(1-(3,3,3-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридину (5,91 г, 15,93 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl (4н., 8,0 мл). Смесь перемешивали при RT в течение 1 ч, концентрировали и развели EtOAc (50 мл) и раствором NaHCO_3 (насыщ.) (10 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 2-(1-(3,3,3-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанола (4,1 г, количественный выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,54 (dd, $J=4,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=7,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,30 (dd, $J=7,8, 4,8$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,09 (q, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,63 (s, 2H), 1,76 (s, 1H). MS (ESI) масса/заряд 258,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4.

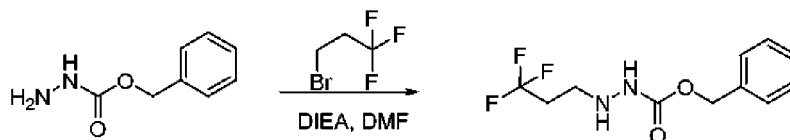


К 2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанолу (408 мг, 1,59 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли SOCl_2 (1,5 мл) при RT. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 4 ч и концентрировали досуха. Неочищенное твердое вещество суспендировали в толуоле и концентрировали досуха. Процесс повторяли три раза и высушивали в вакууме с получением 3-(хлорметил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридина гидрохлорида (498 мг) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 3-(хлорметил)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)пиридина (INT-3).

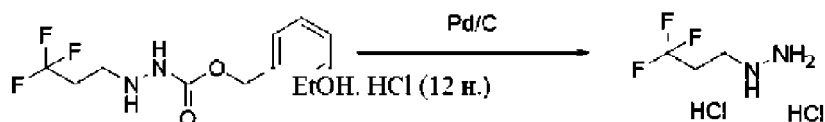


Стадия 1.



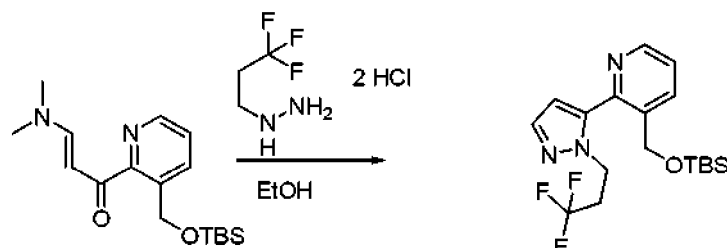
К смеси бензилгидразинкарбоксилата (5,0 г, 30,3 ммоль, 1 экв.) и DIEA (15,0 мл, 90,9 ммоль, 3 экв.) в DMF (20 мл) добавляли 3,3,3-трифторпропилбромид (10,7 г, 60,6 ммоль, 2 экв.) при RT. Смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч, концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением бензил-2-(3,3,3-трифторпропил)гидразинкарбоксилата (4,2 г; 53%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,33 - 7,17 (m, 5H), 6,11 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,00 (dd, $J=12,2$, 7,1 Гц, 2H), 2,17 (qt, $J=10,8$, 7,3 Гц, 2H). MS (ESI) масса/заряд 263,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.



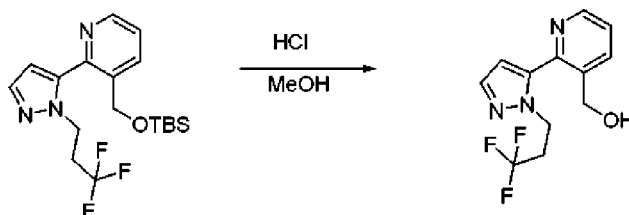
К бензил-2-(3,3,3-трифторпропил)гидразинкарбоксилату (1,7 г, 6,49 ммоль, 1 экв.) в смеси EtOH (30 мл) добавляли Pd/C (1,0 г) и HCl (12н., 2,0 мл). Смесь насыщали H_2 (60 фунтов/кв. дюйм), перемешивали при RT в течение 1 ч, фильтровали и концентрировали с получением дигидрохлорида (3,3,3-трифторпропил)гидразина (1,07 г) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 129,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3.



К (E)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-ону (вышеупомянутому неочищенному, 1,73 г, 5,41 ммоль, 1 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли дигидрохлорид (3,3,3-трифторпропил)гидразина (1,30 г, вышеупомянутый неочищенный, 6,49 ммоль, 1,2 экв.) при RT. Смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч, концентрировали и разводили EtOAc (50 мл) и раствором NaHCO_3 (насыщ.) (10 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением 3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)пиридина (1,58 г; 76% за 2 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,53 (dd, $J=4,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,51 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J=7,9$, 4,7 Гц, 1H), 6,34 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 2,82 - 2,61 (m, 2H), 0,85 (s, 8H), -0,00 (s, 5H). MS (ESI) масса/заряд 386,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

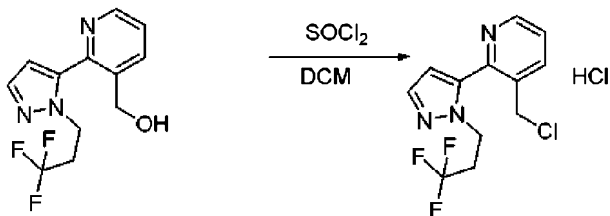
Стадия 4.



К 3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)-2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)пиридину (1,58 г, 4,1 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl (4 н., 4,0 мл). Смесь перемешивали при RT в течение 1 ч, концентрировали и разводили EtOAc (50 мл) и раствором NaHCO_3 (насыщ.) (10 мл). Слои разделяли и вод-

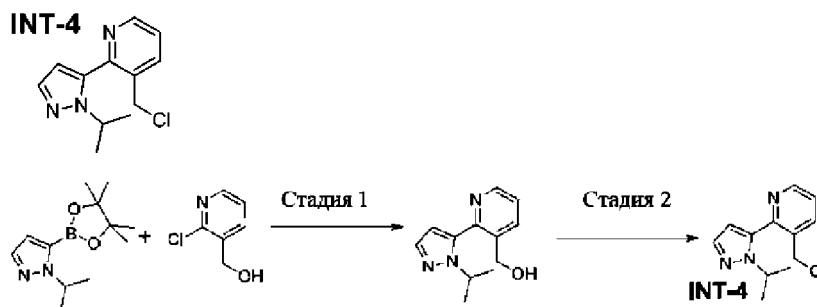
ный слой три раза экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанола (1,1 г, 99%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,64 (dd, $J=4,7, 1,7$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,51 - 4,43 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,70 (s, 1H). MS (ESI) масса/заряд 272,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5.



К (2-(1-(2,2,2-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанолу (140 мг, 0,52 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли SOCl_2 (2,0 мл) при RT. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 4 ч и концентрировали досуха. Неочищенное твердое вещество суспендировали в толуоле и концентрировали досуха. Процесс повторяли три раза и высушивали в вакууме с получением гидрохлорида 3-(хлорметил)-2-(1-(2,2,2-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)пиридина (498 мг) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 3-(хлорметил)-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридина (INT-4).



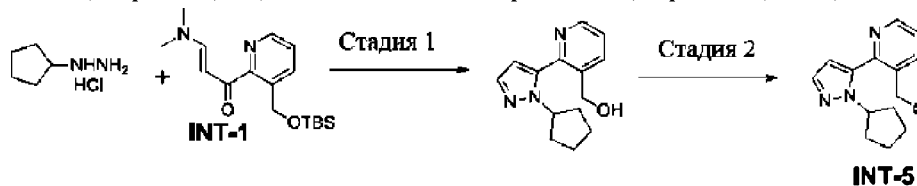
Стадия 1.

В 500-мл колбу, содержащую боронат пиразола (9,0 г, 38,1 ммоль), 2-хлорпиридин (5,47 г, 38,1 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ([1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий) (1,39 г, 1,91 ммоль, 5 мол%) и бикарбонат натрия (9,61 г, 114,4 ммоль, 3 экв.), добавляли 100 мл диоксана и 30 мл воды. Смесь нагревали в атмосфере азота при 100°C в течение 12 ч. Затем растворители удаляли на роторном испарителе при 40°C под действием вакуума. Полученный в результате коричневый остаток суспендировали в 20% EtOAc/DCM (60 мл), фильтровали через подушку из силикагеля (15 г), промывали 20% EtOAc/DCM (4×20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали с получением коричневого масла (13 г). Остаток растворяли 10% EtOAc/гексанами (20 мл), загружали в колонку Biotage Snap со 100 г SiO_2 и элюировали 0-50% EtOAc. Получали (2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанол в виде светло-коричневого масла (3,32 г, 40%) MS (ESI) масса/заряд 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2.

К раствору (2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанола (440 мг, 2,02 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли SOCl_2 (2 экв.) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 15 мин и концентрировали досуха. Неочищенное твердое вещество суспендировали в толуоле и концентрировали досуха. Процесс повторяли три раза и высушивали в вакууме с получением гидрохлорида 3-(хлорметил)-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридина (432 мг) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки MS (ESI) масса/заряд 236,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 3-(хлорметил)-2-(1-циклопентил-1H-пиразол-5-ил)пиридина (INT-5).



Стадия 1.

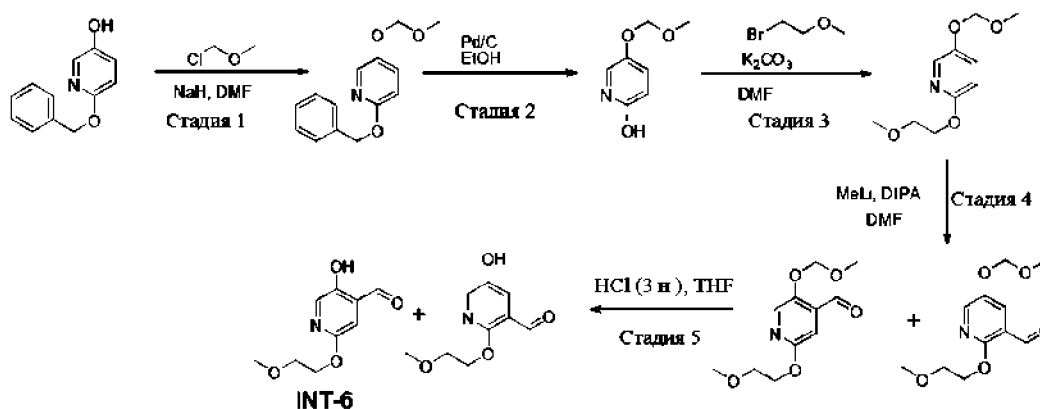
К (E)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-ону (неочищенному, 3,205 г, 10,0 ммоль, 1 экв.) в EtOH (30 мл) добавляли HCl соль циклопентилгидразина (1,639 г, 12,0 ммоль, 1,2 экв.) при RT. Смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением смеси

регио-изомеров, получали менее полярный (2-(1-циклопентил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанол в виде светло-коричневого масла (440 мг). MS (ESI) масса/заряд 244,2 [M+H]⁺.

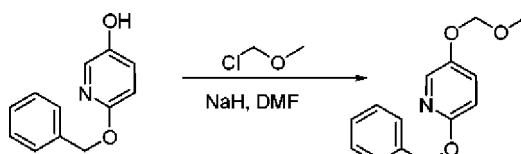
Стадия 2.

К раствору (2-(1-циклопентил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанола (301 мг, 1,24 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли SOCl₂ (3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 15 мин (реакция была завершено за 10 мин, что подтвердили при помощи LCMS) и концентрировали досуха. Неочищенное твердое вещество суспендировали в толуоле и концентрировали досуха. Процесс повторяли три раза и высушивали в вакууме с получением гидрохлорида 3-(хлорметил)-2-(1-циклопентил-1Н-пиразол-5-ил)пиридина (305 мг) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) масса/заряд 262,2 [M+H]⁺.

Получение 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)изоникотинальдегида (INT-6).

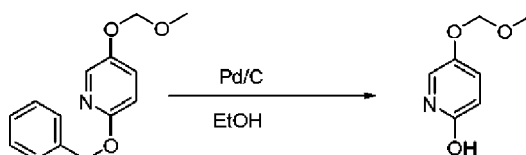


Стадия 1.



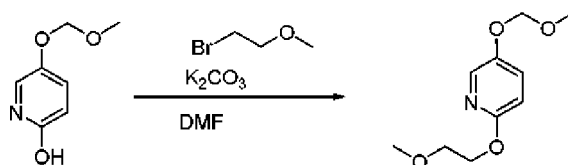
К раствору 6-(бензилокси)пиридин-3-ола (2,0 г, 10 ммоль, 1 экв.) в DMF (20 мл) частями добавляли NaH (60%, в минеральном масле; 0,6 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) при 0-5°C. После завершения добавления смесь продолжали перемешивать при 0-5°C в течение 15 мин, добавляли хлорметилметилового эфира (0,88 г, 11 ммоль, 1,1 экв.), перемешивали при 0-5°C еще 20 мин и гасили раствором NH₄Cl_(насыщ.). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл) и объединенные органические слои промывали водой и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали на силикагеле с использованием 25% EtOAc/гексанов в качестве элюента с получением 2-(бензилокси)-5-(метоксиметокси)пиридина (2,1 г, 87%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) масса/заряд 246,1 [M+H]⁺.

Стадия 2.



К 2-(бензилокси)-5-(метоксиметокси)пиридину (1,8 г, 8,71 ммоль) в EtOH добавляли Pd/C (1,0 г). Смесь насыщали H₂ (15 фунтов/кв.дюйм), перемешивали при RT в течение 45 мин, фильтровали и концентрировали с получением 5-(метоксиметокси)пиридин-2-ола (1,35 г, количественный выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 156,1 [M+H]⁺.

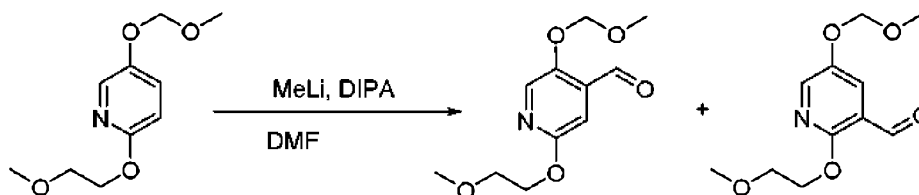
Стадия 3.



К смеси 5-(метоксиметокси)пиридин-2-ола (1,35 г, 8,71 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (6,01 г, 43,6 ммоль, 5,0 экв.) в DMF (30,0 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (3,61 г, 26,1 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч, охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением 2-(2-метоксиэтокси)-5-(метоксиметокси)пиридина (500 мг, 27%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (d,

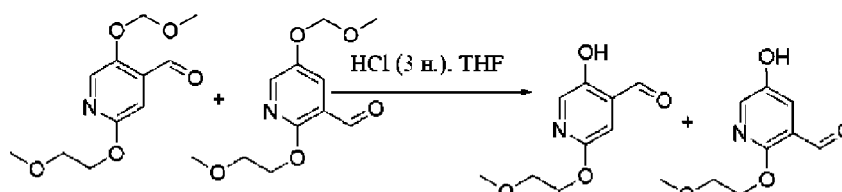
$J=3,0$ Гц, 1H), 7,35 (ddd, $J=8,9, 3,0, 1,0$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,9, 1,0$ Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,48 - 4,40 (m, 2H), 3,79-3,71 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). MS (ESI) масса/заряд 214,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4.



К смеси 2-(2-метоксиэтокс)-5-(метоксиметокс)пиридина (1,34 г, 6,3 моль, 1 экв.) и диизопропиламина (17,5 мкл, 0,13 ммоль, 0,02 экв.) в THF (50 мл) добавляли метиллитий (1,6 М/THF, 7 мл, 11,3 моль, 1,8 экв.) при -40°C . После завершения добавления смесь подогрели до 0°C , продолжали перемешивать при 0°C в течение 3 ч, снова охлаждали до -40°C и медленно добавляли DMF (0,83 мл, 11,3 моль, 1,8 экв.). Смесь затем перемешивали при -40°C в течение 1 ч, гасили смесью HCl (12н., 12 мл) и THF (28 мл), подогрели до RT и добавляли воду (20 мл). Доводили pH смеси до значения pH 8-9 с помощью твердого K_2CO_3 . Водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением смеси 2-(2-метоксиэтокс)-5-(метоксиметокс)изоникотинальдегида и 2-(2-метоксиэтокс)-5-(метоксиметокс)никотинальдегида (5/1, 1,27 г, 83,6%) в виде бледно-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,46 (dd, $J=5,4, 3,9$ Гц, 2H), 4,14 (q, $J=7,1$ Гц, 1H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,46 (s, 3H) и ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,41 (s, 1H), 8,18 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=3,1$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,64 - 4,57 (m, 2H), 3,85 - 3,79 (m, $J=5,4, 4,0$ Гц, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,46 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 242,1 $[M+H]^+$.

Стадия 5.



К раствору 2-метокси-5-(метоксиметокс)изоникотинальдегида (1,27 г, 5,29 моль) в THF (5 мл) добавляли HCl (3н., 4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, охлаждали до RT и разбавляли водой (5 мл). Смесь нейтрализовали до pH 7-8 с помощью твердого K_2CO_3 и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов с получением 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокс)изоникотинальдегида (630 мг, 60%) и 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокс)никотинальдегида (120 мг, 11%).

Данные для 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокс)изоникотинальдегида. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 3,81 - 3,72 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). LRMS ($M+H^+$) масса/заряд 198,1.

Данные для 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокс)никотинальдегида. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,3 (s, 1H), 7,99 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,18 - 7,07 (br, 1H), 4,54 (dd, $J=5,4, 3,7$ Гц, 2H), 3,84 (dd, $J=5,4, 3,7$ Гц, 2H), 3,49 (s, 3H), MS (ESI) масса/заряд 198,1 $[M+H]^+$.

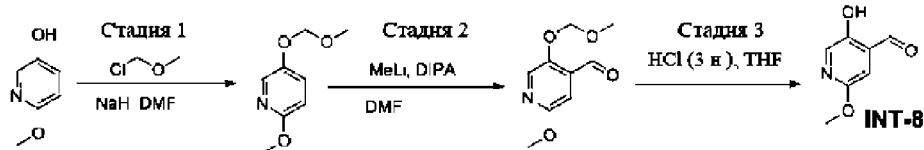
Получение 2,6-дигидроксibenзальдегида (INT-7).



В 3000-мл трехгорлую круглодонную колбу помещали раствор AlCl_3 (240 г, 1,80 моль, 3,00 экв.) в дихлорметане (1200 мл) Раствор 2,6-диметоксибензальдегида (100 г, 601,78 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (800 мл) добавляли в реакционную смесь по каплям при 0°C . Полученный в результате раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, а затем его гасили 200 мл разбавленной HCl (2М). Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2×200 мл дихлорметана. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1 200-1 50) в качестве элюента, с получением 40 г (48%) 2,6-дигидроксibenзальдегида в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,25 (s,

2H), 10,25 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), MS (ESI) масса/заряд 139 [M+H]⁺.

Получение 5-гидрокси-2-метоксиизоникотинальдегида (INT-8).



Стадия 1.

К раствору 6-метоксипиридин-3-ола (20 г, 0,16 моль) в DMF (200 мл) частями добавляли NaH (60%, в минеральном масле; 9,6 г, 0,24 моль) при 0-5°C. После завершения добавления смесь продолжали перемешивать при 0-5°C в течение 15 мин с последующим добавлением хлорметилметилового эфира. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение еще 20 мин и гасили водным раствором NH₄Cl_(насыщ). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл) и объединенный органический слой промывали водой и соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле с 25% EtOAc/гексанов в качестве элюента с получением 2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридина (24,1 г, 89,3%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃) 7,97 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,51 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 170,1 [M+H]⁺.

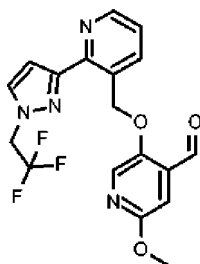
Стадия 2.

К смеси 2-метокси-5-(метоксиметокси)пиридина (30 г, 0,178 моль) и диизопропиламина (507 мкл, 3,6 ммоль) в THF (500 мл) добавляли метиллитий (1,6 М/THF, 200 мл, 0,32 моль) при -40°C. После завершения добавления смесь подогрели до 0°C и продолжали перемешивать при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем снова охлаждали до -40°C с последующим медленным добавлением DMF (24,7 мл, 0,32 моль). Смесь затем перемешивали при -40°C в течение 1 ч и гасили смесью HCl (12N, 120 мл) и THF (280 мл). Добавляли воду (200 мл) и доводили pH смеси до значения pH 8-9 с помощью твердого K₂CO₃. Смесь дважды экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл). Органический слой объединяли, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 2-метокси-5-(метоксиметокси)изоникотинальдегида (33,5 г, 95,7%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц; CD₃OD) 7,90 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 198,1 [M+H]⁺.

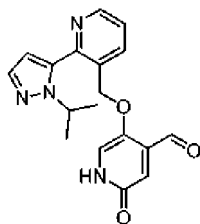
Стадия 3. К раствору 2-метокси-5-(метоксиметокси)изоникотинальдегида (33,5 г, 0,17 моль) в THF (150 мл) добавляли HCl (3N, 250 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, охлаждали до RT и разбавляли водой (500 мл). Смесь нейтрализовали до pH 7-8 с помощью твердого K₂CO₃. Бледно-желтое твердое вещество собирали, промывали водой и высушивали в вакуумном сушильном шкафу (40°C) в течение ночи с получением 5-гидрокси-2-метоксиизоникотинальдегида (17,9 г, 74,6%). ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO) δ 10,31 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,80 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 154,0 [M+H]⁺.

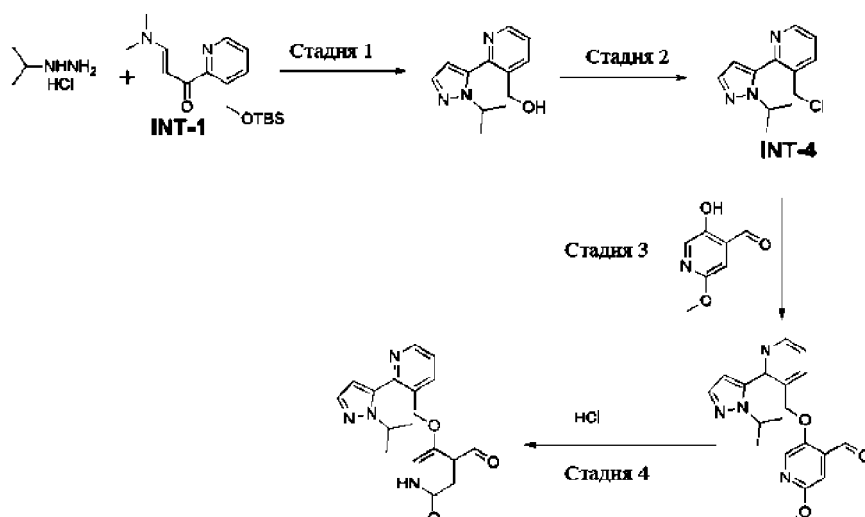
Экспериментальная процедура для примеров GBT527, получение 2-метокси-5-[[2-[1-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]метокси]пиридин-4-карбальдегида.

GBT527 получали с использованием общего способа В из 5-гидрокси-2-метоксиизоникотинальдегида и INT-2.

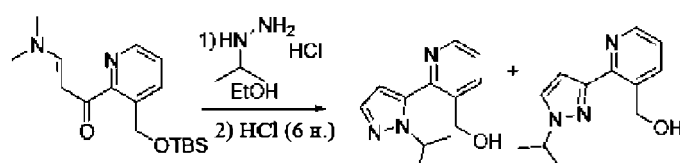


GBT576, получение 2-оксо-5-[[2-(2-пропан-2-илпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]метокси]-1H-пиридин-4-карбальдегида.





Стадия 1.



К (Е)-1-(3-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-ону (неочищенному, 1,03 г, 3,22 ммоль, 1 экв; INT-1) в EtOH (10 мл) добавляли гидрохлорид изопропилгидразина (430 мг, 3,86 ммоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали, добавляли HCl (бн., 0,5 мл) и перемешивали О/Н. Смесь концентрировали и разводили EtOAc (80 мл) и раствором NaHCO_3 (насыщ.) (10 мл). Слои разделяли и водный слой три раза экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали на силикагеле с применением EtOAc в качестве элюента с получением (2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанола (500 мг, 71%) и (2-(1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-5-ил)метанола (55 мг, 25%) в виде светло-желтых масел.

Данные для 2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,67 (dd, $J=4,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,0 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=7,8, 4,8$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,55 (sep, $J=6,6$ Гц 1H), 1,98-2,05 (br, 1H), 1,47 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) масса/заряд 218,1.

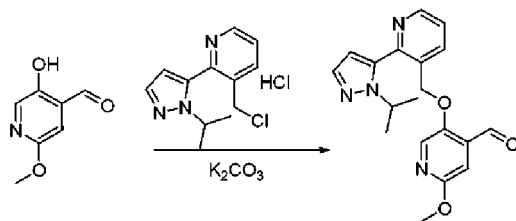
Данные для (2-(1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-5-ил)метанола. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,62 (dd, $J=4,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,72 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,23 (dd, $J=7,6, 4,8$ Гц, 1H), 6,99 (dd, $J=8,0, 6,5$ Гц, 1H), 6,07 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,67 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,58 (sep, $J=6,7$ Гц, 1H), 1,60 (d, $J=6,7$ Гц, 1H). MS (ESI) масса/заряд 218,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Стадия 2.



К (2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанолу (560 мг, 2,58 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли SOCl_2 (3,0 мл) при RT. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 4 ч и концентрировали досуха. Неочищенное твердое вещество суспендировали в толуоле и концентрировали досуха. Процесс повторяли три раза и высушивали в вакууме с получением гидрохлорида 3-(хлорметил)-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридина (700 мг) в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3.

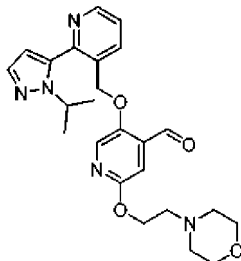


Смесь 5-гидрокси-2-метоксиизоникотинальдегида (395 мг, 2,58 ммоль, 1 экв.), гидрохлорида 3-((хлорметил)-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридина (700 мг, 2,58 ммоль, 1 экв.) и K_2CO_3 (1,4 г, 10,32 ммоль, 4 экв.) в DMF (10,0 мл) нагревали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле с использованием смеси EtOAc и гексанов в качестве элюента с получением 5-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегида (590 мг, 65%) в виде грязно-белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,76 (dd, $J=4,7, 1,6$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J=7,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,61 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,37 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,65 (sep, $J=6,6$ Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,49 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 353,1 $[M+H]^+$.

К 5-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегиду (590 мг), суспендированному в воде (5,0 мл), добавляли HCl (бн., 4 мл). Как только смесь превращалась в гомогенный раствор, ее замораживали при -78°C до образования твердого вещества и производили откачивание при высоком вакууме O/N. Желтое твердое вещество продолжали откачивать при 45°C в течение 20 ч, растворяли в воде (2,0 мл) и ошелачивали до pH 11 при помощи NaOH (2 н). Водный слой три раза промывали DCM и pH смеси доводили до pH 6-7. Твердое вещество собирали и высушивали с получением 2-оксо-5-[[2-(2-пропан-2-илпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]метокси]-1H-пиридин-4-карбальдегида в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,3 (s, 1H), 8,8 (dd, $J=4,7, 1,6$ Гц, 1H), 8,1 (dd, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,6 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,7 (sep, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,5 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); MS (ESI), масса/заряд 339,4 $[M+H]^+$.

GBT779, получение 2-(2-морфолин-4-илэтоксид)-5-[[2-(2-пропан-2-илпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]метокси]пиридин-4-карбальдегида.

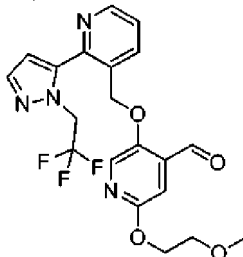
GTB779 получали в соответствии с общим способом В из 5-гидрокси-2-(2-морфолиноэтоксид)изоникотинальдегида и INT-4.



1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,33 (s, 1H), 8,68 (dd, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J=7,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J=7,9, 4,7$ Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,28 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,57 (s, 0H), 4,32 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,69 - 3,62 (m, 4H), 2,70 (t, $J=5,7$ Гц, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 4H), 1,41 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 452 $[M+H]^+$.

GBT832, получение 2-(2-метоксиэтоксид)-5-[[2-[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]метокси]пиридин-4-карбальдегида.

GTB832 получали в соответствии с общим способом В из 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтоксид)изоникотинальдегида (INT-5) и INT-2.

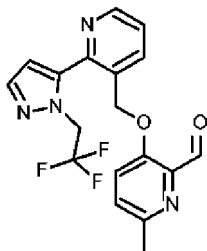


1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,32 (s, 1H), 8,67 (dd, $J=4,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,47 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,17 (q, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,39-4,32 (m, 2H), 3,70 - 3,63 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 437 $[M+H]^+$.

GBT835, получение 6-метил-3-[[2-[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]пиридин-3-

ил]метокси]пиридин-2-карбальдегида.

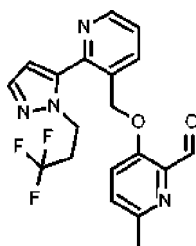
GTB835 получали в соответствии с общим способом В из 3-гидрокси-6-метилпиколинальдегида и INT-2.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,23 (s, 1H), 8,64 (dd, $J=4,7$, 1,6 Гц, 1H), 8,16 (dd, $J=7,9$, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J=7,9$, 4,8 Гц, 1H), 7,21 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,19 (q, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,12 (d, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,51 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT836, получение 6-метил-3-[[2-[[2-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил-3]метокси]пиридин-2-карбальдегида.

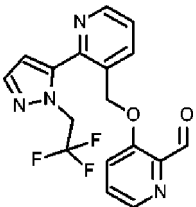
GTB836 получали в соответствии с общим способом В из 3-гидрокси-6-метилпиколинальдегида и INT-3.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,75 (dd, $J=4,7$, 1,7 Гц, 1H), 8,27 (dd, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=7,9$, 4,8 Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,61 - 4,44 (m, 2H), 2,96 - 2,75 (m, 2H), 2,62 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT839, получение 3-[[2-[[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил-3]метокси]пиридин-2-карбальдегида.

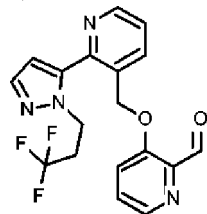
GTB839 получали в соответствии с общим способом В из 3-гидроксипиколинальдегида и INT-2.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,26 (s, 1H), 8,65 (dd, $J=4,7$, 1,5 Гц, 1H), 8,38 (dd, $J=4,4$, 1,0 Гц, 1H), 8,19 (dd, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1H), 7,61 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,21 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,19 (q, $J=8,6$ Гц, 2H), 5,15 (s, 2H); MS (ESI) масса/заряд 363,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT840, получение 3-[[2-[[2-(3,3,3-трифторпропил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]метокси]пиридин-2-карбальдегида.

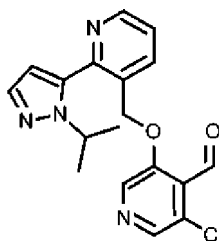
GTB839 получали в соответствии с общим способом В из 3-гидроксипиколинальдегида и INT-3.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,24 (s, 1H), 8,66 (dd, $J=4,7$, 1,6 Гц, 1H), 8,39 (dd, $J=4,5$, 1,1 Гц, 1H), 8,21 (dd, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,26 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 2H), 2,87 - 2,64 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 377,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT841, получение 3-хлор-5-[[2-[[2-(пропан-2-ил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]метокси]пиридин-4-карбальдегида.

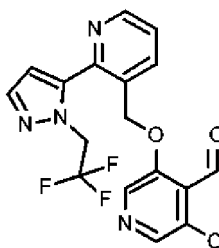
GTB841 получали в соответствии с общим способом В из 3-хлор-5-гидроксиизоникотинальдегида и INT-4.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,51 (s, 1H), 8,77 (dd, $J=4,7, 1,6$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (dd, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,47 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,66 (sep, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,49 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

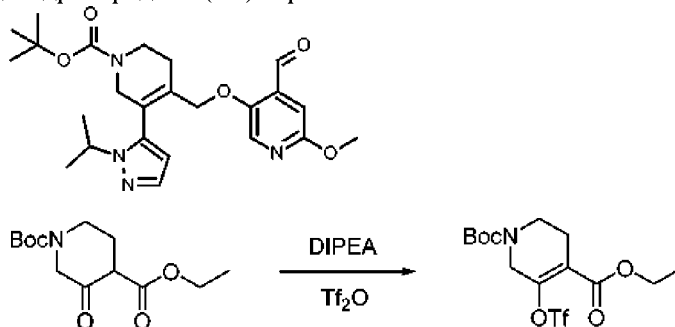
GBT844, получение 3-хлор-5-[[2-[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил-3]метокси]пиридин-4-карбальдегида.

GTB844 получали в соответствии с общим способом В из 3-хлор-5-гидроксиизоникотинальдегида и INT-2.



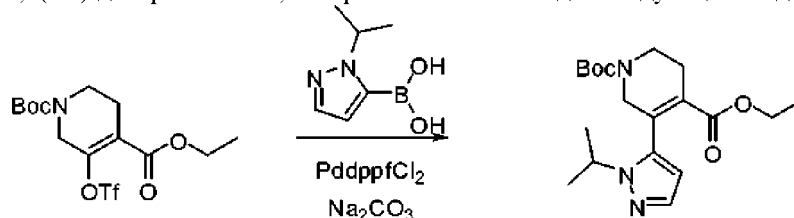
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,43 (s, 1H), 8,67 (dd, $J=4,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,06 (dd, $J=7,9, 1,3$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,40 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,21 - 5,10 (m, 4H); MS (ESI) масса/заряд 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT860, получение трет-бутил-4-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)-5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата.



Стадия 1.

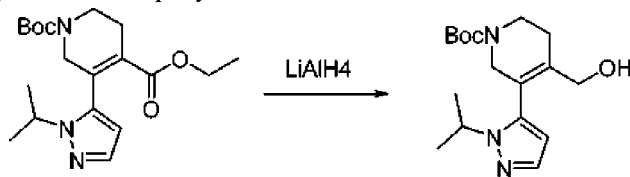
К раствору 1-трет-бутил-4-этил 3-оксопиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,0 г, 7,37 ммоль) в DCM (45 мл) добавляли DIPEA (1,54 мл, 8,84 ммоль) и Tf_2O (1,36 мл, 8,11 ммоль) при -78°C , затем температуру нагревали до комнатной температуры и раствор перемешивали при RT в течение 1,5 ч, смесь разводили DCM (100 мл), органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением 1-(трет-бутил)-4-этил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1,4(2H)-дикарбоксилата, который использовали для следующей стадии без очистки.



Стадия 2.

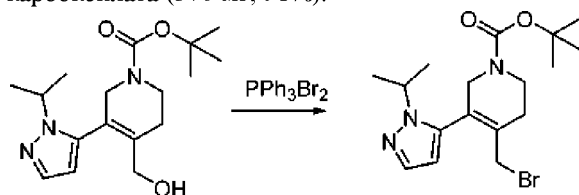
К раствору 1-трет-бутил-4-этил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5,6-дигидропиридин-1,4(2H)-дикарбоксилата (1,49 г, 3,7 ммоль) и (1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)бороновой кислоты (0,57 г, 3,7 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,27 г, 0,37 ммоль) и раствор карбоната натрия (1,18 г, 11,10) в воде (3 мл), смесь дегазировали при помощи N_2 в течение 5 мин и нагревали при 100°C в течение 15 ч, после охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. NaHCO_3 и соляным раствором, органический слой объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной хроматографии (гексаны/ EtOAc =3:1) с

получением 830 мг (62%) желаемого продукта.



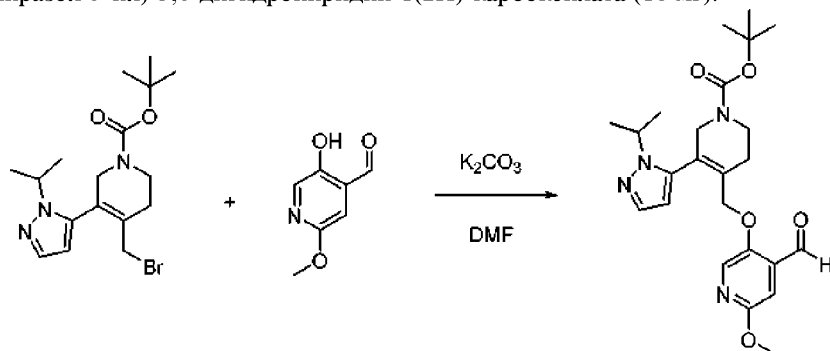
Стадия 3.

К раствору 1-(трет-бутил)-4-этил-5-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1,4(2Н)-дикарбоксилата (450 мг, 1,24 ммоль) в THF (6 мл) добавляли LiAlH_4 (1М в THF, 1,49 мл, 1,49 ммоль) при -20°C , реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 30 мин и гасили насыщ. NH_4Cl , водный слой экстрагировали EtOAc , объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали при помощи колонки (гексаны/ EtOAc =100:0-40:60) с получением трет-бутил-4-(гидроксиметил)-5-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (370 мг, 91%).



Стадия 4.

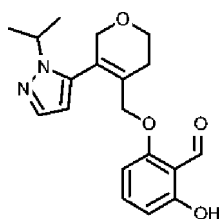
К раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)-5-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (25 мг, 0,08 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли трифенилфосфин-бромный аддукт (40 мг, 0,09 ммоль) при комнатной температуре, после перемешивания в течение 30 мин его разводили DCM, промывали насыщ. NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки с получением трет-бутил-4-(бромметил)-5-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (18 мг).

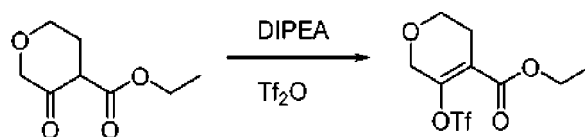


Стадия 5.

К раствору трет-бутил-4-(бромметил)-5-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (18 мг, 0,05 ммоль) и 5-гидрокси-2-метоксиизоникотинальдегида (10 мг, 0,06 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли K_2CO_3 (14 мг, 0,1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч его разводили водой и EtOAc , органический слой отделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc , органический слой объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/ EtOAc =2:1) с получением трет-бутил-4-(((4-(4-формил-6-метокси-2-пиридин-3-ил)окси)метил)-3-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (7,2 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (ppm) 10,39 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,11 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (bs, 2H), 2,46 (bs, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,43 (d, 6,4 Гц, 6H). MS (ESI) масса/заряд 457,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

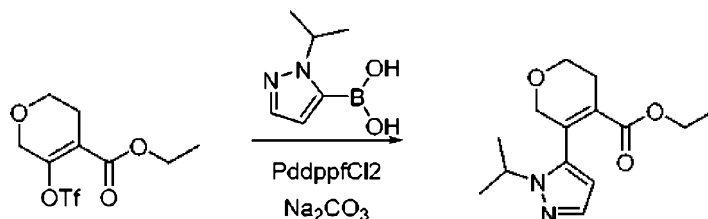
GBT861, получение 2-гидрокси-6-((5-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)метокси)бензальдегида.





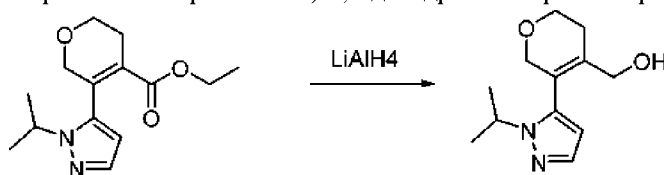
Стадия 1.

К раствору этил-3-оксотетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (1,0 г, 5,81 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли DIPEA (1,22 мл, 6,97 ммоль) и TiF_2O (1,08 мл, 6,39 ммоль) при -78°C , затем его подогрели до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, раствор разводили DCM, промывали насыщ. NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением этил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-карбоксилата в виде неочищенного продукта (2 г).



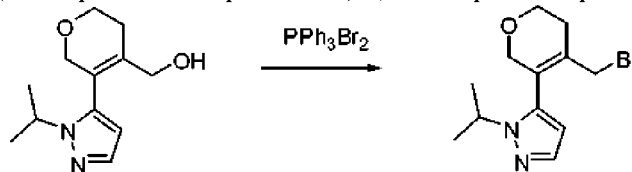
Стадия 2.

К раствору этил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-карбоксилата (неочищенному со стадии 1) и 1-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (1,37 г, 5,82 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (430 мг, 0,58 ммоль) и Na_2CO_3 (1,85 г, 17,46 ммоль) в воде (6 мл), смесь дегазировали N_2 в течение 5 мин и нагревали при 100°C в течение 15 ч, после охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. NaHCO_3 и соляным раствором, органический слой объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной хроматографии (гексаны/ EtOAc =3:1) с получением этил-5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-карбоксилата (850 мг).



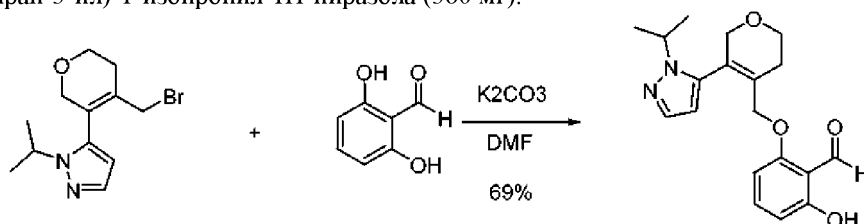
Стадия 3.

К раствору этил-5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-карбоксилата (600 мг, 2,27 ммоль) в THF (10 мл) добавляли LiAlH_4 (1M в THF, 2,72 мл, 2,72 ммоль) при -20°C , реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 30 мин и гасили насыщ. NH_4Cl , водный слой экстрагировали EtOAc , объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали при помощи колонки (гексаны/ EtOAc =от 100:0 до 20:80) с получением 5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метанола (500 мг).



Стадия 4.

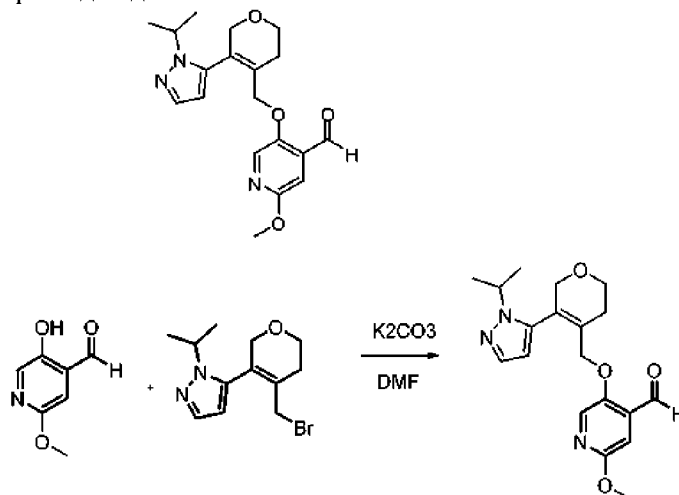
К раствору 5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метанола (300 мг, 1,35 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли дибромтрифенилфосфоран (630 мг, 1,35 ммоль) при комнатной температуре, после перемешивания в течение 30 мин его разводили DCM, органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , соляным раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/ EtOAc =4:1) с получением 5-(4-(бромметил)-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-1-изопропил-1H-пиразола (360 мг).



Стадия 5.

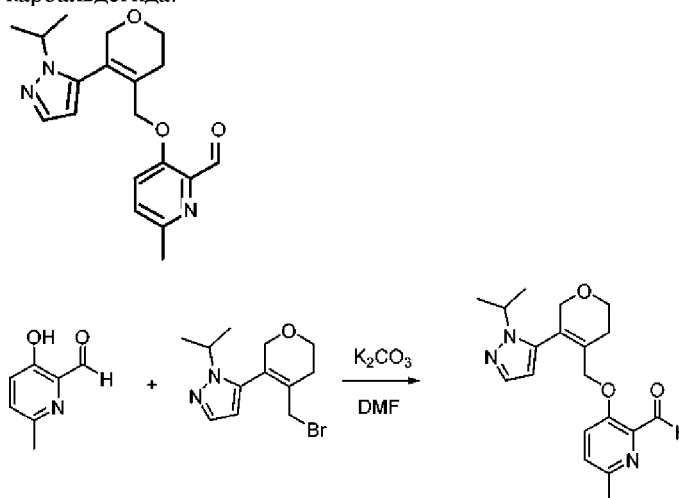
К раствору 5-(4-(бромметил)-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-1-изопропил-1H-пиразола (110 мг, 0,38 ммоль) и 2,6-дигидроксибензальдегида (100 мг, 0,76 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли K_2CO_3 (110 мг, 0,76 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч его разводили водой и EtOAc, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой объединяли, промывали соляным раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=1:1) с получением 2-гидрокси-6-((5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензальдегида (90 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,89 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,53 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,33 (t, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,51 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,08 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,40 (dd, $J=12,8, 6,4$ Гц, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,97 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,40 (d, $J=6,4$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 343,3 $[M+H]^+$.

GBT863, получение 2-метокси-5-[[5-(2-пропан-2-илпиразол-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил]-метокси]пиридин-4-карбальдегида.



К раствору 5-(4-(бромметил)-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-1-изопропил-1H-пиразола (50 мг, 0,19 ммоль) (см. синтез GBT861) и 5-гидрокси-2-метоксиизоникотинальдегида (30 мг, 0,23 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли K_2CO_3 (50 мг, 0,38 ммоль). После того, как его перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, его разводили водой и EtOAc, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc, органический слой объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=1:1) с получением 5-((5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегида (26 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 10,40 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,08 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,98 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 1,41 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 358,4 $[M+H]^+$.

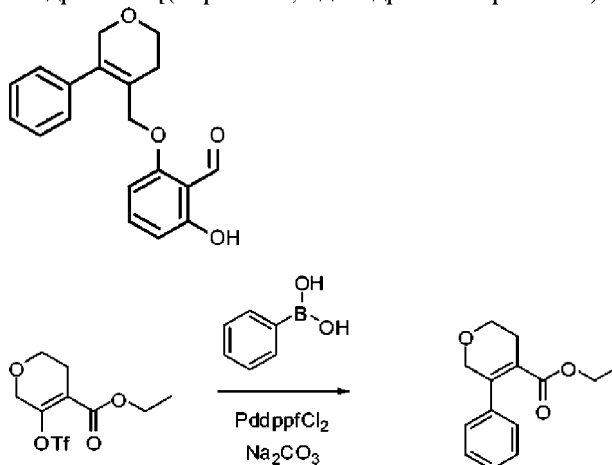
GBT864, получение 6-метил-3-[[5-(2-пропан-2-илпиразол-3-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил]метокси]пиридин-2-карбальдегида.



К раствору 5-(4-(бромметил)-5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-1-изопропил-1H-пиразола (50 мг, 0,19 ммоль) (см. синтез GBT861) и 3-гидрокси-6-метилпиридинальдегида (30 мг, 0,24 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли K_2CO_3 (50 мг, 0,38 ммоль). После того, как его перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, его разводили водой и EtOAc, органический слой отделяли и водный слой экстраги-

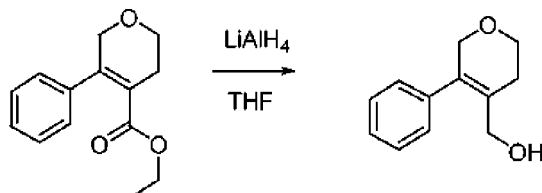
ровали EtOAc, органический слой объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=40:60) с получением 5-((5-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегида (37 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (ppm) 10,30 (s, 1H), 7,54 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,08 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,98 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (d, $J=6,4$ Гц, 6H); MS (ESI) масса/заряд 342,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT867, получение 2-гидрокси-6-[(5-фенил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метокси]бензальдегида.



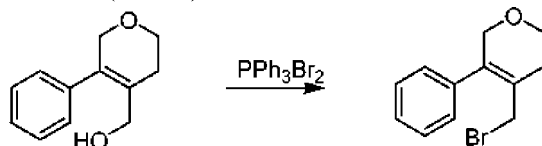
Стадия 1.

К раствору этил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-карбоксилата (1,77 г, 5,81 ммоль) и фенилбороновой кислоты (1,42 г, 11,62 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (430 мг, 0,58 ммоль) и Na_2CO_3 (1,85 г, 17,46 ммоль) в воде (4,5 мл), смесь дегазировали N_2 в течение 5 мин и нагревали при 100°C в течение 15 ч, после охлаждения до комнатной температуры смесь разводили EtOAc и промывали насыщ. NaHCO_3 и соляным раствором, органический слой объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc=4:1) с получением этил-5-фенил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-карбоксилата (1,05 г, 78%).



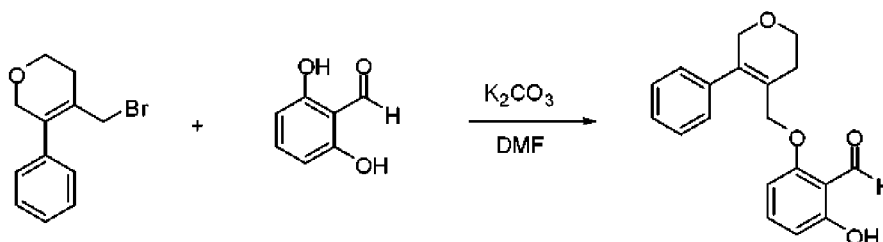
Стадия 2.

К раствору этил-5-фенил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-карбоксилата (1,05 г, 4,52 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LiAlH_4 (1M в THF, 5,42 мл, 5,42 ммоль) при -20°C , реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 30 мин и гасили насыщ. NH_4Cl , водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=100:0-35:65) с получением (5-фенил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метанола (720 мг).



Стадия 3.

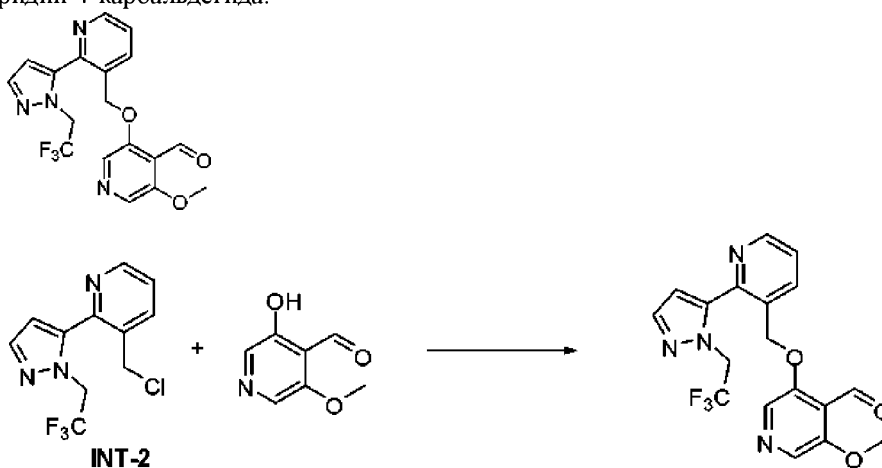
К раствору (5-фенил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метанола (360 мг, 1,89 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли дибромтрифенилфосфоран (880 мг, 2,08 ммоль) при комнатной температуре, после перемешивания в течение 30 мин его разводили DCM, органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=9:1) с получением 4-(бромметил)-5-фенил-3,6-дигидро-2H-пирана (380 мг).



Стадия 4.

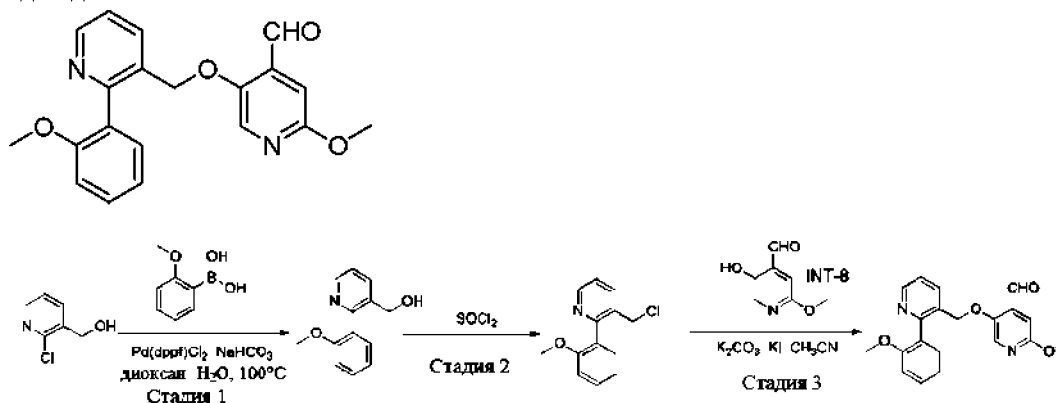
К раствору 4-(бромметил)-5-фенил-3,6-дигидро-2H-пирана (110 мг, 0,45 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (120 мг, 0,90 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли K_2CO_3 (120 мг, 0,90 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч его разводили водой и EtOAc, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Органический слой объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=3:1) с получением 2-гидроксibenзальдегида-6-((5-фенил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензальдегида (120 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,92 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,18 (m, 2H), 6,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,13 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,95 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,41 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 309.

GBT868, получение 3-метокси-5-[[2-[2-(2,2,2-трифторэтил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил-3]метокси]пиридин-4-карбальдегида.



К раствору 3-гидроксibenзальдегида-6-((5-фенил-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)метокси)бензальдегида (0,13 г, 0,88 ммоль) в DMF добавляли 3-(хлорметил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин (0,24 г, 0,88 ммоль) (INT-2) и карбонат калия (0,49 г, 3,52 ммоль) и реакционную смесь нагревали (60°C). Через 3 ч реакционную смесь фильтровали через пробку из кремнезема (MeOH/ CH_2Cl_2 , 0-20%). Очистка полученного в результате остатка при помощи препаративной ВЭЖХ давала 2-метокси-6-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид (12 мг, выход: 5%). 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 10,54 (s, 1H), 8,71 (dd, $J=5,0$, 1,8 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (ddd, $J=7,9$, 1,7, 0,7 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (dd, $J=1,9$, 0,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, $J=8,0$, 4,5 Гц, 1H), 7,26 (d, $J=0,5$ Гц, 3H), 6,56 (dd, $J=1,9$, 0,5 Гц, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,28 - 5,15 (m, 2H), 4,04 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 393 $[M+H]^+$.

GBT870, получение 2-метокси-5-[[2-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]метокси]пиридин-4-карбальдегида.



Стадия 1.

В круглодонную колбу на 50 мл помещали раствор (2-хлорпиридин-3-ил)метанола (500 мг,

3,48 ммоль, 1,00 экв.) в смеси растворителей из диоксана и H₂O (10/10 мл) К реакционной смеси добавляли (2-метоксифенил)бороновую кислоту (532 мг, 3,50 ммоль, 1,20 экв.), бикарбонат натрия (882 мг, 10,50 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (286 мг, 0,39 ммоль, 0,10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 100°C и затем его разводили 100 мл H₂O. Полученный в результате раствор экстрагировали 2×100 мл этилацетата и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:5) в качестве элюента, с получением 650 мг (87%) [2-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]метанола в виде желтого твердого вещества.

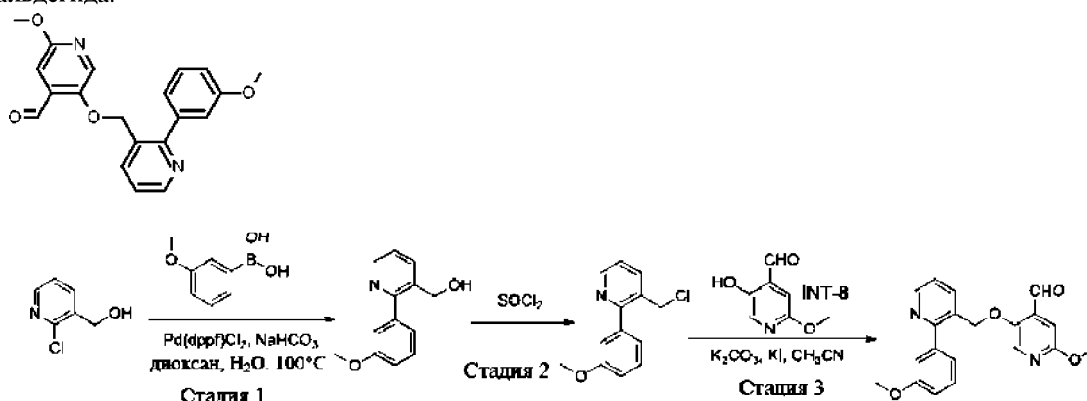
Стадия 2.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор [2-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]метанола (600 мг, 2,79 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (10 мл). Полученный в результате раствор нагревали до температуры образования флегмы в течение 2 ч и затем его концентрировали в вакууме. Это давало в результате 600 мг (92%) 3-(хлорметил)-2-(2-метоксифенил)пиридина в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-(хлорметил)-2-(2-метоксифенил)пиридина (306 мг, 1,31 ммоль, 1,00 экв.) в CH₃CN (20 мл). К реакционной смеси добавляли 5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-карбальдегид (200 мг, 1,31 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (364 мг, 2,63 ммоль, 2,00 экв.) и KI (44 мг, 0,27 ммоль, 0,20 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 5 ч при 60°C и затем его концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (200 мг) очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-010): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,1% HCOOH и MeCN (10,0% MeCN увеличение до 40,0% за 10 мин, увеличение до 95,0% за 2 мин, снижение до 10,0% за 2 мин); детектор, Waters2545 UvDector для 254 и 220 нм. Это давало в результате 65 мг (9%) 2-метокси-5-[[2-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]метокси]пиридин-4-карбальдегид-бис(трифторуксусной кислоты) в виде желтого твердого вещества. Соединение проявляло температуру плавления 105-107°C. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,36 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 3,86 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 351 [M+H]⁺.

GBT871, получение 2-метокси-5-[[2-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил-3]метокси]пиридин-4-карбальдегида.



Стадия 1.

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували и содержали в инертной атмосфере азота, помещали раствор (3-метоксифенил)бороновой кислоты (1,6 г, 10,53 ммоль, 1,20 экв.), (2-хлорпиридин-3-ил)метанола (1 г, 6,97 ммоль, 1,00 экв.), бикарбоната натрия (1,7 г, 20,24 ммоль, 3,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,57 г, 0,10 экв.) в смеси растворителей из диоксана (10 мл) и воды (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 100°C и затем его разводили 100 мл H₂O. Полученный в результате раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:50-1:1) в качестве элюента, с получением 1,3 г (87%) [2-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил]метанола в виде бесцветного масла.

Стадия 2.

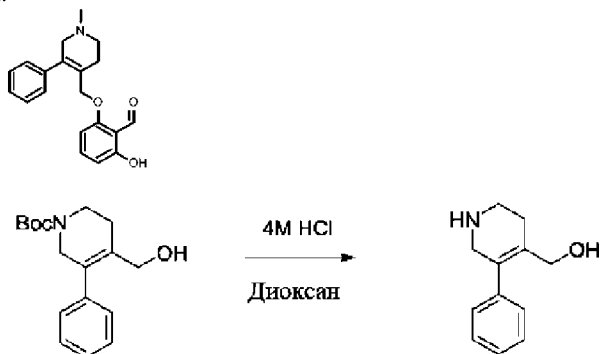
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор [2-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил]метанола (1 г, 4,65 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при температуре образования флегмы. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме с получением 600 мг (55%) 3-(хлорметил)-2-(3-метоксифенил)пиридина в виде белого твердого вещества.

Стадия 3.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-(хлорметил)-2-(3-метоксифенил)пиридина (234 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-карбальдегида (153 мг, 1,00 ммоль,

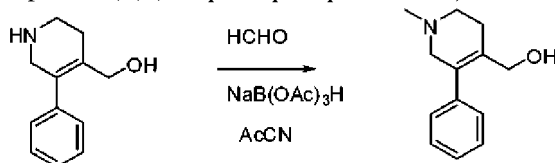
1,00 экв.) и карбоната калия (278 мг, 2,01 ммоль, 2,00 экв.) в CH_3CN (30 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C и затем его концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (200 мг) очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-010): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×50 мм; подвижная фаза, вода с 0,1% TFA и MeCN (20% MeCN увеличивали до 40% за 10 мин, увеличивали до 95% за 2 мин, снижали до 20% за 1 мин); детектор, Waters2545 UvDector для 254 и 220 нм. Это давало в результате 100,8 мг (17%) 2-метокси-5-[[2-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил]метокси]пиридин-4-карбальдегид-бис(трифторуксусной кислоты) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,01 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,57 (d, $J=9$ Гц, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 5,33 (s, 2H) 3,80 (m, 6H); MS (ESI) масса/заряд 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT874, получение 2-гидрокси-6-[(1-метил-5-фенил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)метокси]бензальдегида.



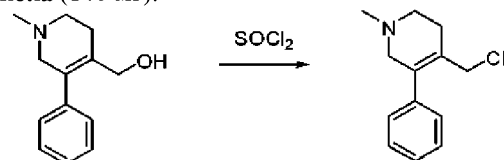
Стадия 1.

К твердому веществу трет-бутил-4-(гидроксиметил)-3-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (300 мг, 1,04 ммоль) в круглодонной колбе добавляли 4н. HCl в диоксане (6 мл) при комнатной температуре, после перемешивания в течение 1 ч смесь концентрировали и высушивали в высоком вакууме с получением (5-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метанола в виде HCl соли.



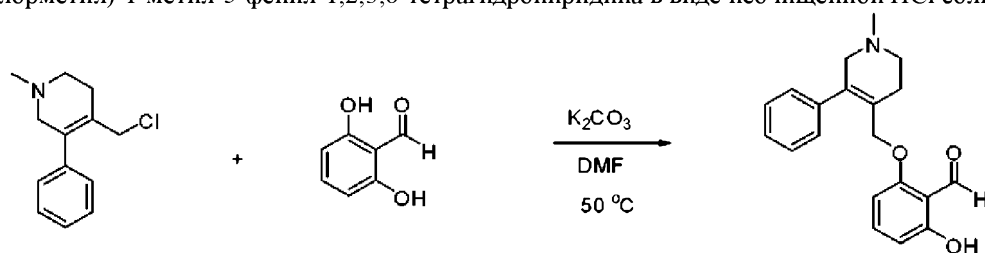
Стадия 2.

К раствору гидрохлорида (5-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метанола (230 мг, 1,04 ммоль) в ACN (10 мл) добавляли Et_3N (0,15 мл, 1,04 ммоль) с последующим добавлением формалина (340 мг, 4,16 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин к нему добавляли $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (440 мг, 2,08 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин, смесь концентрировали для удаления большей части ACN и остаток разводили CHCl_3 , органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки ($\text{DCM}/\text{MeOH}=9:1$) с получением (1-метил-5-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метанола (140 мг).



Стадия 3.

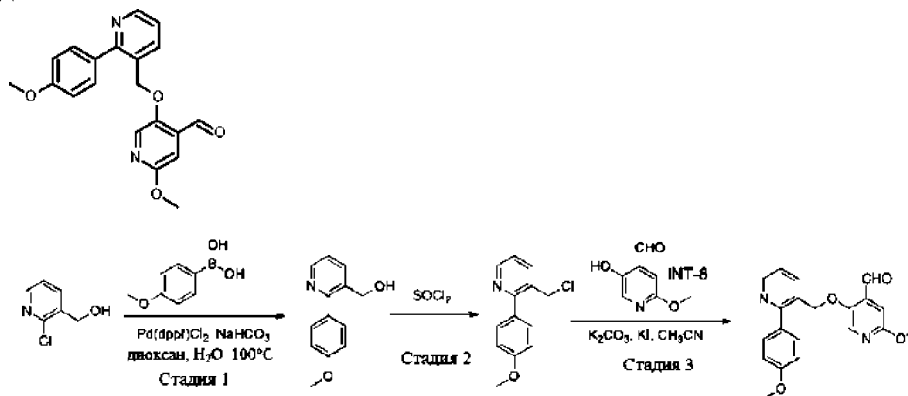
К раствору (1-метил-5-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метанола (130 мг, 0,64 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли SOCl_2 (1,16 мл, 16 ммоль) при комнатной температуре, после перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь концентрировали, высушивали в высоком вакууме с получением 4-(хлорметил)-1-метил-5-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина в виде неочищенной HCl соли.



Стадия 4.

К суспензии K_2CO_3 (350 мг, 2,56 ммоль) и 2,6-дигидроксибензальдегида (180 мг, 1,28 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли раствор 4-(хлорметил)-1-метил-5-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (140 мг, 0,64 ммоль) в DMF (4 мл), смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и разводили при помощи EtOAc, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Слои EtOAc объединяли, промывали насыщ. $NaHCO_3$, соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали при помощи колонки (гексан/EtOAc=1:1 с последующим добавлением DCM/MeOH=90:10) с получением 2-гидрокси-6-((1-метил-5-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метокси)бензальдегида (55 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ (ppm) 11,92 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,19 (dd, $J=8,4, 8,0$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,16 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,68 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,42 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 324,3 $[M+H]^+$.

GBT875, получение 2-метокси-5-[[2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]метокси]пиридин-4-карбальдегида.



Стадия 1.

В 50-мл круглодонную колбу, которую продували и содержали в инертной атмосфере азота, помещали раствор (4-метоксифенил)бороновой кислоты (1,6 г, 10,53 ммоль, 1,20 экв.), (2-хлорпиридин-3-ил)метанола (1 г, 6,97 ммоль, 1,00 экв.), бикарбоната натрия (1,7 г, 20,24 ммоль, 3,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,57 г, 0,10 экв.) в смеси растворителей из диоксана (10 мл) и воды (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 100°C и затем его разводили 20 мл H_2O . Полученный в результате раствор экстрагировали 2×50 мл этилацетата и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:50-1:1) в качестве элюента, с получением 1 г (67%) [2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]метанола в виде бесцветного масла.

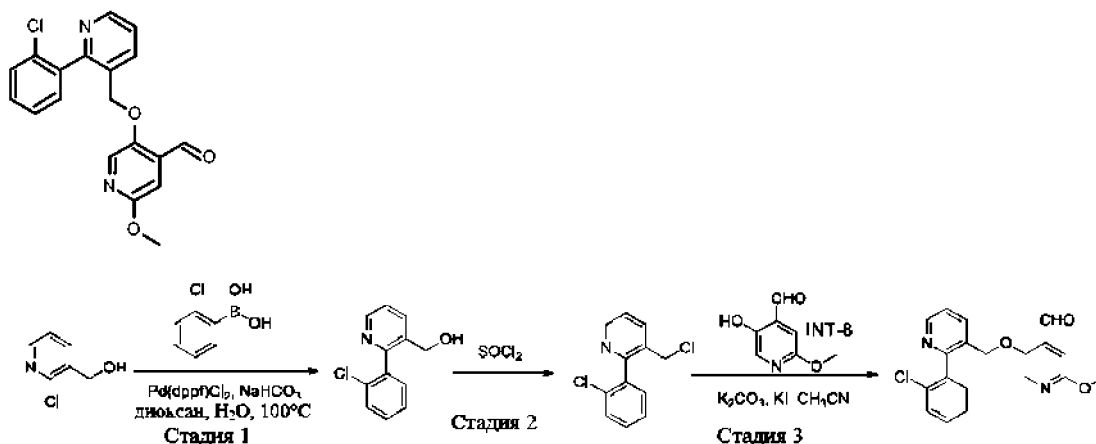
Стадия 2.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор [2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]метанола (1 г, 4,65 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч. при температуре образования флегмы. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме с получением 600 мг (55%) 3-(хлорметил)-2-(4-метоксифенил)пиридина в виде белого твердого вещества.

Стадия 3.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-(хлорметил)-2-(2-метоксифенил)пиридина (234 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.), 5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-карбальдегида (153 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (278 мг, 2,01 ммоль, 2,00 экв.) в CH_3CN (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C и затем его концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (300 мг) очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-010): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,1% TFA и MeCN (20% MeCN, увеличивали до 50% за 10 мин, увеличивали до 95% за 2 мин, снижали до 20% за 1 мин); детектор, Waters2545 UvDetector для 254 и 220 нм. Это давало в результате 265,1 мг (46%) 2-метокси-5-[[2-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]метокси]пиридин-4-карбальдегида; бис(трифторуксусной кислоты) в виде коричневого масла. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,08 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 351 $[M+H]^+$.

GBT877, получение 5-[[2-(2-хлорфенил)пиридин-3-ил]метокси]-2-метоксипиридин-4-карбальдегида.



Стадия 1.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор (2-хлорфенил)бороновой кислоты (1,6 г, 10,23 ммоль, 1,20 экв.), (2-хлорпиридин-3-ил)метанола (1 г, 6,97 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (570 мг, 0,78 ммоль, 0,10 экв.) и бикарбоната натрия (1,7 г, 20,24 ммоль, 3,00 экв.) в смеси растворителей из диоксана (10 мл) и воды (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 70°C и затем его разводили 20 мл H₂O. Полученный в результате раствор экстрагировали 2×20 мл дихлорметана и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:100-1:5) в качестве элюента, с получением 1 г (65%) [2-(2-хлорфенил)пиридин-3-ил]метанола в виде белого твердого вещества.

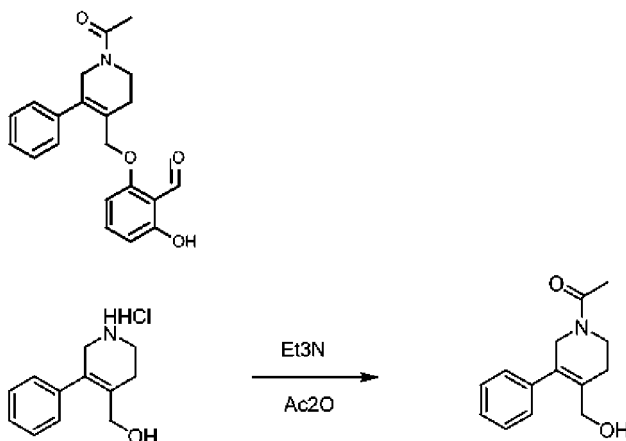
Стадия 2.

В 25-мл круглодонную колбу помещали раствор [2-(2-хлорфенил)пиридин-3-ил]метанола (1 г, 4,55 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при температуре образования флегмы. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме с получением 1 г (92%) 3-(хлорметил)-2-(2-хлорфенил)пиридина в виде белого вещества.

Стадия 3.

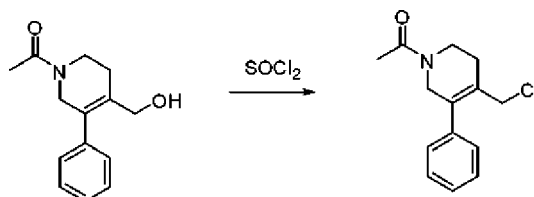
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-(хлорметил)-2-(2-хлорфенил)пиридина (309 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.), 5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-карбальдегида (200 мг, 1,31 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (361 мг, 2,61 ммоль, 1,50 экв.) в CH₃CN (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C и затем его концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ. Это давало в результате 86,2 мг (11%) 5-[[2-(2-хлорфенил)пиридин-3-ил]метокси]-2-метоксипиридин-4-карбальдегида; бис(трифторуксусной кислоты) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 5,14 (m, 2H), 3,81 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 355 [M+H]⁺.

GBT878, получение 2-[(1-ацетил-5-фенил-3,6-дигидро-2H-пиридин-4-ил)метокси]-6-гидроксibenзальдегида.



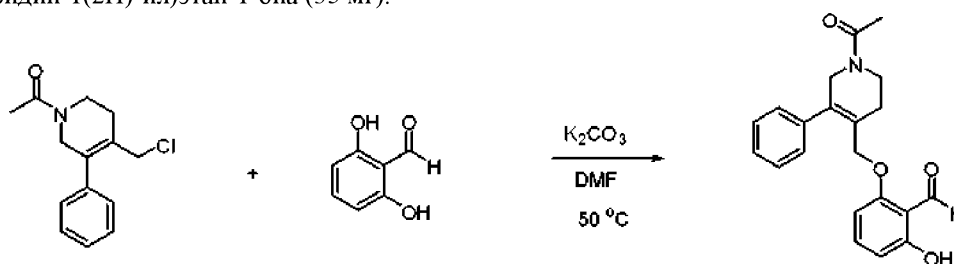
Стадия 1.

К раствору гидрохлорида (5-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метанола (90 мг, 0,38 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли Et₃N (0,11 мл, 0,76 ммоль) и раствор Ac₂O (0,04 мл, 0,38 ммоль) в DCM (0,4 мл), после перемешивания в течение 15 мин его разводили насыщ. NH₄Cl и EtOAc, органический слой отделяли и водный слой затем экстрагировали EtOAc, органические слои объединяли, промывали насыщ. NaHCO₃, соляным раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 1-(4-(гидроксиметил)-5-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-она в виде неочищенного продукта (95 мг).



Стадия 2.

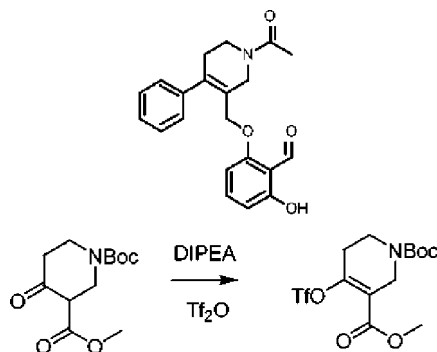
К раствору 1-(4-(гидроксиметил)-3-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этанона (86 мг, 0,37 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли SOCl_2 (0,67 мл, 9,25 ммоль). После того, как его перемешивали при RT в течение 15 мин, смесь концентрировали и разводили насыщ. NaHCO_3 и EtOAc, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc, органический слой объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=100:0-25:75) с получением 1-(4-(хлорметил)-5-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-она (35 мг).



Стадия 3.

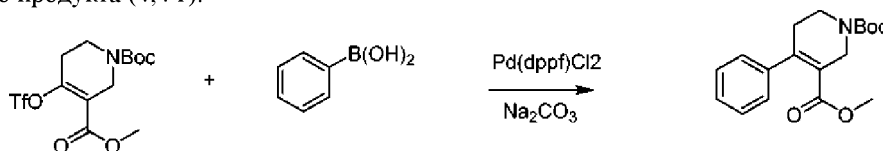
К суспензии K_2CO_3 (40 мг, 0,28 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (40 мг, 0,28 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли раствор 1-(4-(хлорметил)-5-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-ил)этан-1-она (35 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1 мл), смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и разводили EtOAc, органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Слои EtOAc объединяли, промывали насыщ. NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали при помощи колонки (DCM/MeOH= 90:10) с получением 2-((1-(1-ацетил-5-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)метокси)-6-гидроксibenзальдегида (17 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , по результатам ЯМР видно наличие ротамера, регистрировали только одну группу сигналов) δ (ppm) 11,93 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 6,49 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,10 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,68 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 352,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT881, получение 2-[(1-ацетил-4-фенил-3,6-дигидро-2H-пиридин-5-ил)метокси]-6-гидроксibenзальдегида.



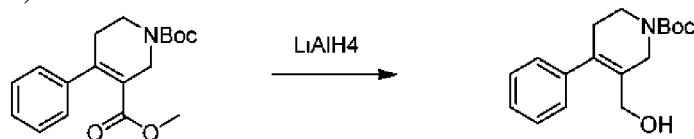
Стадия 1.

К раствору 1-трет-бутил-3-метил-4-оксопиперидин-1,3-дикарбоксилата (2,50 г, 9,72 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли DIPEA (2,03 мл, 11,66 ммоль) и Tf_2O (1,80 мл, 10,69 ммоль) при -78°C, и затем его подогрели до комнатной температуры, и перемешивали дополнительные 2 ч, раствор разводили DCM и органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , высушивали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-3-метил-4-((трифторметил)сульфонил)окси)-5,6-дигидропиридин-1,3(2H)-дикарбоксилата в виде неочищенного продукта (4,4 г).



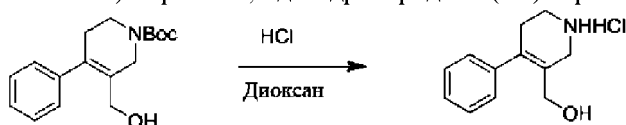
Стадия 2.

К раствору 1-трет-бутил-3-метил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5,6-дигидропиридин-1,3(2Н)-дикарбоксилата (1,95 г, 5 ммоль) и фенолбороновой кислоты (1,22 г, 10 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ и раствор Na_2CO_3 (3,18 г, 30 ммоль) в воде (6 мл), после дегазировали N_2 в течение 5 мин, реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч, смесь охлаждали до комнатной температуры, развели EtOAc , органический слой промывали водой, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/ EtOAc =3:1) с получением 1-трет-бутил-3-метил-4-фенил-5,6-дигидропиридин-1,3(2Н)-дикарбоксилата (740 мг).



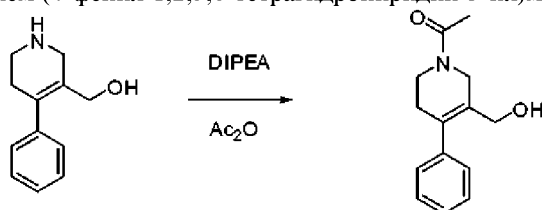
Стадия 3.

К раствору 1-трет-бутил-3-метил-4-фенил-5,6-дигидропиридин-1,3 (2Н)-дикарбоксилата (740 мг, 2,33 ммоль) в THF (7,2 мл) по каплям добавляли 1М LiAlH_4 в THF (2,80 мл, 2,80 ммоль) при -20°C , после перемешивания при -20°C в течение 30 мин его гасили насыщ. NH_4Cl , смесь экстрагировали EtOAc . Органические слои объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/ EtOAc =60:40) с получением трет-бутил-5-(гидроксиметил)-4-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (512 мг).



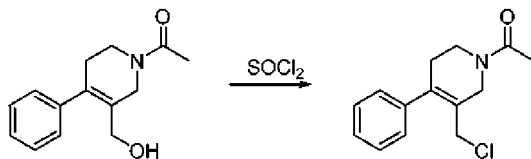
Стадия 4.

К трет-бутил-3-(гидроксиметил)-4-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилату (510 мг, 1,76 ммоль) добавляли 4н. HCl в диоксане (3 мл), после перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч его концентрировали с получением (4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метанола в виде HCl соли.



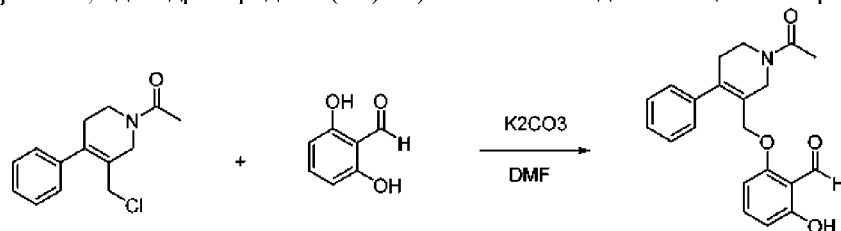
Стадия 5.

К раствору гидрохлорида (4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метанола (110 мг, 0,49 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли DIPEA (0,17 мл, 0,98 ммоль) и Ac_2O (0,05 г, 0,49 ммоль), через 15 мин его развели водой и экстрагировали DCM. Органические слои объединяли, высушивали и концентрировали, полученное в результате неочищенное масло очищали при помощи колонки (EtOAc с последующим добавлением DCM/MeOH =9:1) с получением 1-(5-(гидроксиметил)-4-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)этан-1-она (88 мг).



Стадия 6.

К раствору 1-(3-(гидроксиметил)-4-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)этанона (88 мг, 0,38 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли SOCl_2 (0,67 мл, 9,50 ммоль) при 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 15 мин раствор концентрировали с удалением SOCl_2 , высушивали в высоком вакууме с получением 1-(5-(хлорметил)-4-фенил-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)этан-1-она в виде неочищенного продукта.

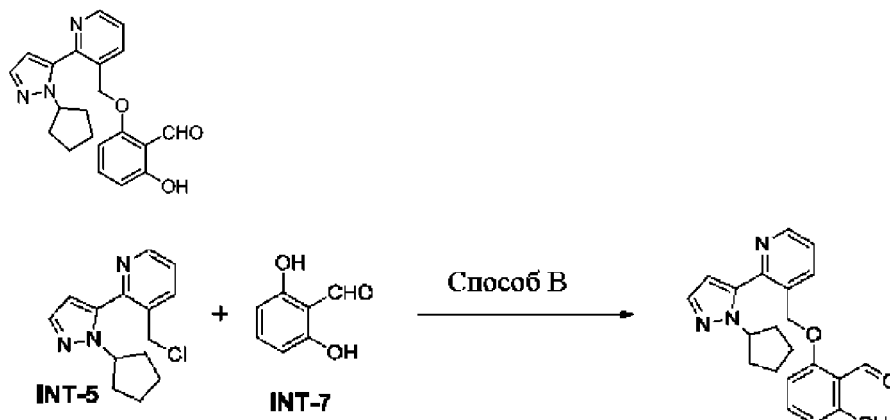


Стадия 7.

К раствору 1-(3-(хлорметил)-4-фенил-5,6-дигидропиридин-1(2Н)-ил)этанона (100 мг, 0,40 ммоль) и

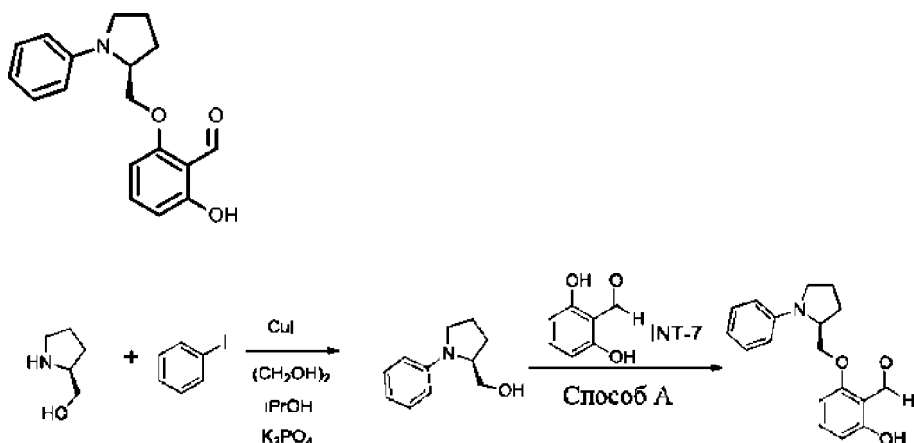
2,6-дигидроксibenзальдегида (110 мг, 0,80 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли K_2CO_3 (170 мг, 1,20 ммоль), после нагревания при 50° в течение 2 ч реакционную смесь развели EtOAc, органический слой отделили и водный слой экстрагировали EtOAc. Слои EtOAc объединяли, промывали насыщ. $NaHCO_3$ соляным раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного масла, которое очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (элюировали ACN/ H_2O) с получением 2-((1-ацетил-4-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)метокси)-6-гидроксibenзальдегида (26 мг). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, по результатам ЯМР видно наличие ротамеров, регистрировали только одну группу сигналов) δ (ppm) 11,97 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,17 (m, 2H), 6,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,11 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,69 (t, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,18 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 352,3 $[M+H]^+$.

GBT887, получение 2-((2-(1-циклопентил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-6-гидроксibenзальдегида.



К смеси гидрохлорида 3-(хлорметил)-2-(1-циклопентил-1H-пиразол-5-ил)пиридина (44,7 мг, 0,15 ммоль), и 2,6-дигидроксibenзальдегида (83 мг, 0,6 ммоль, 4 экв.), и карбоната калия (41,5 мг, 0,3 ммоль, 2 экв.) добавляли 1 мл безводного DMF. Смесь нагревали до 80°C в течение 40 мин. Реакция была практически завершена, что подтверждали при помощи LCMS. Растворитель удаляли при 50°C на ротормном испарителе. Воду, 3 мл, и 0,3 мл муравьиной кислоты добавляли к полученному в результате коричневоому остатку, смесь обрабатывали ультразвуком, чтобы убедиться, что весь карбонат нейтрализовался. Растворители затем удаляли при 45°C на ротормном испарителе. DCM (4×1 мл) добавляли к желтому остатку, смесь обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желто-светло-коричневой пленки. Она содержала продукт, 2,6-дигидроксibenзальдегид и некоторое количество первоначального хлорида, не обнаруживали продукт бис-алкилирования. Остаток перемещали в 2 мл DCM, фильтровали и загружали в ZAP-колонку с 4 г SiO_2 . Его очищали при помощи системы Biotage Isolera One, элюировали 5%-100% EtOAc (продукт выходил при приблизительно 25% EtOH, 2-й пик; 1й пик представляет собой дигидроксibenзальдегид). Продукт в виде желтой пленки получали после удаления растворителей, остаток повторно растворяли в 0,3 мл CH_3CN и к этому добавляли 0,5 мл воды. Данную суспензию замораживали и оставляли в лиофилизаторе на протяжении выходных. Продукт получали в виде светло-коричневой пленки (18,6 мг, выход: 34%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ -d) δ 11,94 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,75 (dd, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=7,7, 4,8$ Гц, 1H), 7,37 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,79 - 4,67 (m, 1H), 2,18 - 1,95 (m, 4H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 2H); MS (ESI) масса/заряд 364,3 $[M+H]^+$.

GBT888, получение 2-гидрокси-6-[(2S)-1-фенилпиirroлидин-2-ил-3]метокси]бензальдегида.



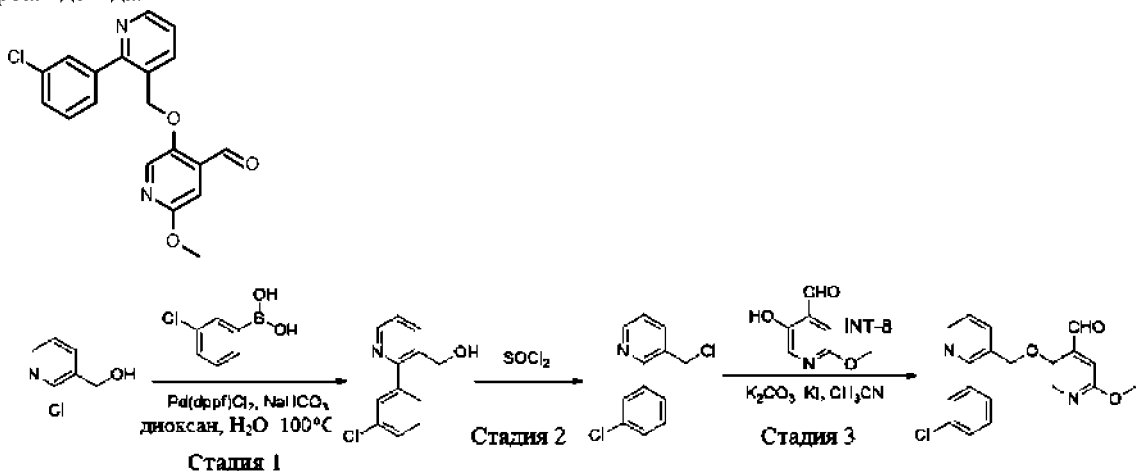
Стадия 1.

К раствору (S)-пирролидин-2-илметанола (1,52 г, 15 ммоль) и CuI (190 мг, 1 ммоль) в iPrOH (10 мл) добавляли (CH₂OH)₂ (1,11 мл, 20 ммоль), йодбензол (2,04 г, 20 ммоль) и K₃PO₄ (4,25 г, 20 ммоль), после того как ее дегазировали N₂, смесь нагревали при 88°C в течение 15 ч. Добавляли воду и простой эфир, органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали простым эфиром. Органические слои объединяли, концентрировали и полученное в результате неочищенное масло очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=2:1) с получением (S)-(1-фенилпирролидин-2-ил)метанола (1,6 г).

Стадия 2.

К раствору (S)-(1-фенилпирролидин-2-ил)метанола (45 мг, 0,23 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (60 мг, 0,46 ммоль) в THF (1 мл) при комнатной температуре добавляли PPh₃ (0,12 г, 0,46 ммоль), за которым следовал DIAD (90 мг, 0,46 ммоль). После помешивания в течение 10 мин смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc= 9:1) с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-фенилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида (14 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ (ppm) 11,96 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,35 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,73 (m, 3H), 6,53 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,33 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,15 (d, J=3,6 Гц, 1H), 3,83 (t, J=8,0 Гц, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,11 (m, 4H); MS (ESI) масса/заряд 298,4.

GBT892, получение 5-[[2-(3-хлорфенил)пиридин-3-ил]метокси]-2-метоксипиридин-4-карбальдегида.



Стадия 1.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор (3-хлорфенил)бороновой кислоты (1,6 г, 10,23 ммоль, 1,20 экв.), (2-хлорпиридин-3-ил)метанола (1 г, 6,97 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (570 мг, 0,78 ммоль, 0,10 экв.) и бикарбоната натрия (1,7 г, 20,24 ммоль, 3,00 экв.) в смеси растворителей из диоксана (10 мл) и воды (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при 70°C и затем его разводили 20 мл H₂O. Полученный в результате раствор экстрагировали 2×20 мл дихлорметана и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:100-1:5) в качестве элюента, с получением 1,2 г (78%) [2-(3-хлорфенил)пиридин-3-ил]метанола в виде белого твердого вещества.

Стадия 2.

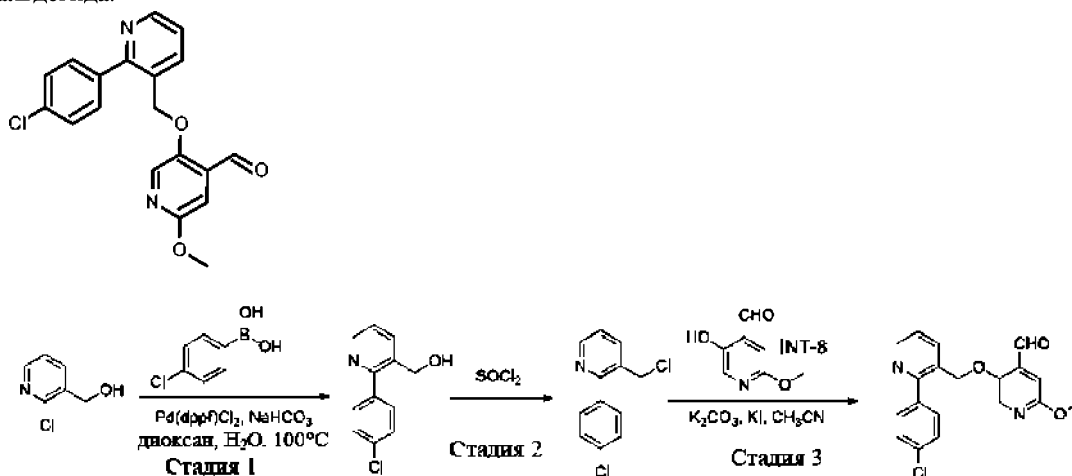
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор [2-(3-хлорфенил)пиридин-3-ил]метанола (600 мг, 2,73 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при температуре образования флегмы. Полученную в результате смесь концентрировали в ва-

кууме. Это давало в результате 500 мг (77%) 3-(хлорметил)-2-(3-хлорфенил)пиридина в виде белого твердого вещества.

Стадия 3.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-(хлорметил)-2-(3-хлорфенил)пиридина (309 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.), 5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-карбальдегида (200 мг, 1,31 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (361 мг, 2,61 ммоль, 2,00 экв.) в CH_3CN (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C и затем его концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (300 мг) очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-010): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,05% TFA и MeCN (20,0% MeCN увеличивали до 60,0% за 10 мин, увеличивали до 95,0% за 2 мин, снижали до 20,0% за 1 мин); детектор, Waters2545 UvDector для 254 и 220 нм. Это давало в результате 71 мг (9%) 5-[[2-(3-хлорфенил)пиридин-3-ил]метокси]-2-метоксипиридин-4-карбальдегида; бис(трифторуксусной кислоты) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,07 (s, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 5,21 (m, 2H), 3,85 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT893, получение 5-[[2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]метокси]-2-метоксипиридин-4-карбальдегида.



Стадия 1.

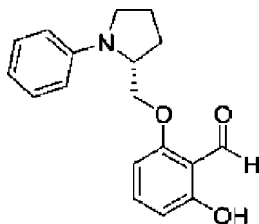
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор (4-хлорфенил)бороновой кислоты (1,6 г, 10,23 ммоль, 1,20 экв.), (2-хлорпиридин-3-ил)метанола (1 г, 6,97 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (570 мг, 0,78 ммоль, 0,10 экв.) и бикарбоната натрия (1,7 г, 20,24 ммоль, 3,00 экв.) в смеси растворителей из диоксана (10 мл) и воды (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C и затем его разводили 100 мл H_2O . Полученный в результате раствор экстрагировали 2×200 мл дихлорметана и объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:100-1:5) в качестве элюента, с получением 1 г (65%) [2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]метанола в виде светло-желтого масла.

Стадия 2.

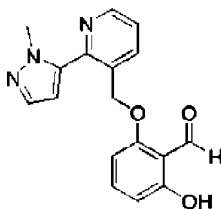
В 25-мл круглодонную колбу помещали раствор [2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]метанола (1 г, 4,55 ммоль, 1,00 экв.) в тионилхлориде (5 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при температуре образования флегмы. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Это давало в результате 1 г (92%) 3-(хлорметил)-2-(4-хлорфенил)пиридина в виде белого твердого вещества.

Стадия 3.

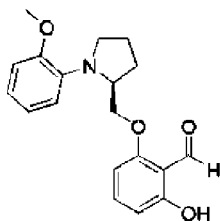
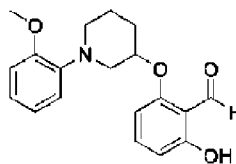
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3-(хлорметил)-2-(4-хлорфенил)пиридина (309 мг, 1,30 ммоль, 1,00 экв.), 5-гидрокси-2-метоксипиридин-4-карбальдегида (200 мг, 1,31 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (361 мг, 2,61 ммоль, 2,00 экв.) в CH_3CN (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при 70°C и затем его концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (300 мг) очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-010): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,05% TFA и MeCN (20,0% MeCN увеличивали до 60,0% за 10 мин, увеличивали до 95,0% за 2 мин, снижали до 20,0% за 1 мин); детектор, Waters2545 UvDector для 254 и 220 нм. Это давало в результате 148,2 мг (20%) 5-[[2-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]метокси]-2-метоксипиридин-4-карбальдегида; бис(трифторуксусной кислоты) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,81 (s, 3H); MS (ESI) масса/заряд 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT903**(R)-2-гидрокси-6-((1-фенилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид**

GBT903 - получение (R)-2-гидрокси-6-((1-фенилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида. Соединение получали из (R)-пирролидин-2-илметанола и йодбензола в соответствии со схемой 8, стадиями реакции 3 и 4. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 11,96 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,37 (td, $J=8,4, 0,4$ Гц, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 2H), 6,77 - 6,64 (m, 3H), 6,53 (dt, $J=8,5, 0,7$ Гц, 1H), 6,33 (dd, $J=8,3, 0,8$ Гц, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,53 (dt, $J=8,8, 4,4$ Гц, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 1H), 2,11 (dqt, $J=13,0, 6,4, 2,8$ Гц, 4H). Найдено с помощью MS ($M+H$) $^+$ значение для $C_{18}H_{19}NO_3$: 298,2.

GBT904**2-гидрокси-6-((2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид**

GBT904 - получение 2-гидрокси-6-((2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида. Соединение получали из (2-хлорпиридин-3-ил)метанола и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола в соответствии со схемой 9, стадии реакции 1, 2 и 4. На стадии 4 использовали 2-гидрокси-6-(метоксиметокси)бензальдегид; защитная группа MOM простого эфира уходила после реакции с получением конечного продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 11,94 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,75 (dd, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=8,0, 4,0$ Гц, 1H), 7,38 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,58 (dt, $J=8,5, 0,7$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,28 (dd, $J=8,3, 0,8$ Гц, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,95 (s, 3H). Найдено с помощью MS ($M+H$) значение для $C_{17}H_{15}N_3O_3$ 310,3.

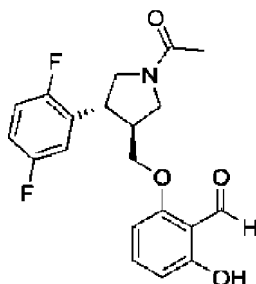
GBT907 и GBT908**(S)-2-гидрокси-6-((1-(2-метоксифенил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид****2-гидрокси-6-((1-(2-метоксифенил)пиперидин-3-ил)окси)бензальдегид**

GBT907 и GBT908 - получение (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-метоксифенил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида (GBT907) и 2-гидрокси-6-((1-(2-метоксифенил)пиперидин-3-ил)окси)бензальдегида (GBT908). В результате реакции (S)-пирролидин-2-илметанола с 2-йоданизолом и последующей реакции Мицунобу в соответствии со схемой 8 получали смесь GBT907 и GBT908 в соотношении 3:2, которую разделяли при помощи обращено-фазной препаративной ВЭЖХ.

GBT907 - (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-метоксифенил)пирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- J) δ 11,96 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 10,37 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,39 (td, $J=8,4, 0,4$ Гц, 1H), 7,04 - 6,87 (m, 3H), 6,84 (dd, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 6,52 (ddt, $J=13,7, 8,4, 0,7$ Гц, 2H), 4,66 (tt, $J=8,2, 3,9$ Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 3,29 (dt, $J=9,9, 4,3$ Гц, 1H), 2,85 (dd, $J=11,3, 8,3$ Гц, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,20 (dd, $J=12,4, 4,9$ Гц, 1H), 2,00 (dp, $J=13,0, 4,6$ Гц, 1H), 1,94-1,79 (m, 1H), 1,72 (dddd, $J=13,0, 10,7, 9,0, 4,3$ Гц, 1H). Найдено с помощью MS ($M+H$) $^+$ значение для $C_{19}H_{21}NO_4$ 328,3.

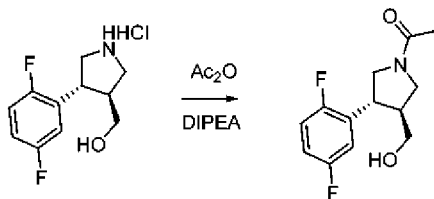
GBT908- 2-гидрокси-6-((1-(2-метоксифенил)пиперидин-3-ил)окси)бензальдегид (40 мг, ^1H ЯМР

(400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,91 (s, 1H), 10,09 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 4H), 6,46 (dt, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 6,23 (dd, J=8,4, 0,8 Гц, 1H), 4,49 (tt, J=7,2, 4,7 Гц, 1H), 4,06 (dd, J=9,3, 4,4 Гц, 1H), 3,88 - 3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,63 (ddd, J=9,1, 7,3, 6,3 Гц, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 1H), 2,09 - 1,86 (m, 3H). Найденное с помощью MS (M+H)⁺ значение для C₁₉H₂₁NO₄ 328,3)

GBT912**2-(((3S,4R)-1-ацетил-4-(2,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)метоксн)-6-гидроксibenзальдегид**

GBT912 - 2-(((3S,4R)-1-ацетил-4-(2,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)метоксн)-6-гидроксibenзальдегид. Соединение получали из -(2,5-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этан-1-она и 2,6-дигидроксibenзальдегида (INT-7) при помощи общего способа А (условия Мицунобу). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,90 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,37 (dd, J=8,4, 6,4 Гц, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,53 (t, J=8,6 Гц, 1H), 6,27 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,55 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,11 (s, 3H). Найденное с помощью MS (M+H)⁺ значение для C₂₀H₁₉F₂NO₄ 376,3.

Получение -(2,5-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этан-1-она.



К раствору гидрохлорида ((3S,4R)-4-(2,5-дифторфенил)пирролидин-3-ил)метанола (200 мг, 0,8 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,68 ммоль) и Ac₂O (90 мг, 0,84 ммоль), после перемешивания в течение 30 мин раствор разводили DCM, органический слой промывали насыщ. NaHCO₃, соляным раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением 1-((3R,4S)-3-(2,5-дифторфенил)-4-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)этан-1-она в виде неочищенного продукта (175 мг).

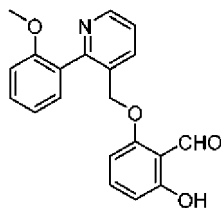
GBT913 и GBT914**(S)-2-гидроксн-6-((1-(3-метоксифенил)пирролидин-2-ил)метоксн)бензальдегид**

GBT913 и GBT914 - получение (S)-2-гидроксн-6-((1-(3-метоксифенил)пирролидин-2-ил)метоксн)бензальдегида (GBT913) и 2-гидроксн-6-((1-(3-метоксифенил)пиперидин-3-ил)оксн)бензальдегида (GBT914). В результате реакции (S)-пирролидин-2-илметанола с 3-йоданизолом и последующей реакции Мицунобу в соответствии со схемой 8 получали смесь GBT913 и GBT914 в соотношении 5:4, которую разделяли при помощи обращено-фазной препаративной ВЭЖХ.

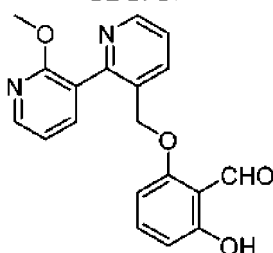
GBT913 - (S)-2-гидроксн-6-((1-(3-метоксифенил)пирролидин-2-ил)метоксн)бензальдегид. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,95 (s, 1H), 10,37 (t, J=0,5 Гц, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,16 (t, J=8,2 Гц, 1H), 6,53 (dq, J=8,4, 0,6 Гц, 1H), 6,36 - 6,24 (m, 3H), 6,23 (t, J=2,4 Гц, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,50 (ddd, J=9,0, 5,6, 3,5 Гц, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 1H), 2,17 - 1,98 (m, 4H). Найденное с помощью MS (M+H)⁺ значение для C₁₉H₂₁NO₄: 328,3.

GBT914 - 2-гидроксн-6-((1-(3-метоксифенил)пиперидин-3-ил)оксн)бензальдегид. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,94 (d, J=0,4 Гц, 1H), 10,25 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,39 (td, J=8,4, 0,4 Гц, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,51 (dt, J=8,5, 0,7 Гц, 2H), 6,48-6,37 (m, 3H), 4,58 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,74 - 3,64 (m,

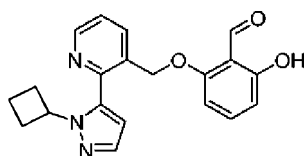
1H), 3,39 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,17 (dd, J=12,4, 7,6 Гц, 1H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,14 (s, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 1H). Найденное с помощью MS (M+H)⁺ значение для C₁₉H₂₁NO₄: 328,4).

GBT916

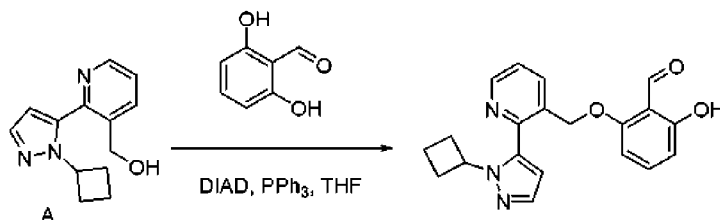
GBT916 - 2-гидрокси-6-((2-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид. Соединение получали из (2-хлорпиридин-3-ил)метанола и (2-метоксифенил)бороновой кислоты в соответствии со схемой 9, стадии реакции 1, 2 и 4. На стадии 4, алкилирование с 2,6-дигидроксибензальдегидом, продукт, соль TFA, получали после очистки при помощи ВЭЖХ. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, ppm): 11,71 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 6,38 (m, d, J=8,4 Гц, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,73 (s, 3H); MS (ES, масса/заряд): 336 [M+1]⁺.

GBT917

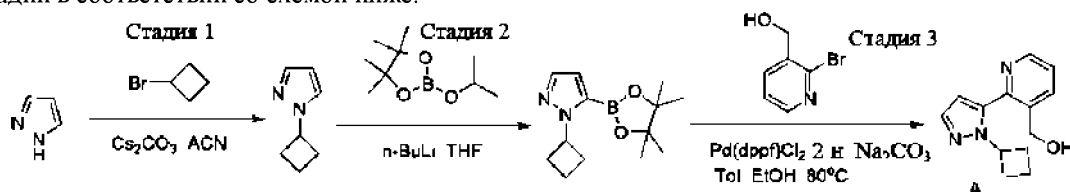
GBT917 - 2-гидрокси-6-((2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-3-ил)метокси)бензальдегид. Соединение получали из (2-хлорпиридин-3-ил)метанола и (2-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты в соответствии со схемой 9, стадии реакции 1, 2 и 4. На стадии 4, алкилирование с 2,6-дигидроксибензальдегидом, продукт, соль TFA, получали после очистки при помощи ВЭЖХ. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, ppm): 11,91 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,71 (t, 1H), 8,69 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,94 (s, 3H); MS (ES, масса/заряд): 337 [M+1]⁺.

GBT930

GBT930 - 2-((2-(1-циклобутил-1H-пирозол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид. Соединение получали с помощью реакции Мицунобу (схема 9, стадия 3) (2-(1-циклобутил-1H-пирозол-5-ил)пиридин-3-ил)метанола (A) с 2,6-дигидроксибензальдегидом (INT3). Продукт получали в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, ppm): 11,95 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 7,97 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,56 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,23 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 1,25 (m, 2H); (ES, масса/заряд): 350 [M+1]⁺.



Получение промежуточного соединения А. Промежуточное соединение А получали из пиразола в три стадии в соответствии со схемой ниже.



Стадия 1.

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 1Н-пиразола (10 г, 146,89 ммоль, 1,00 экв.), Cs_2CO_3 (95,9 г, 294,33 ммоль, 2,00 экв.) и бромциклобутана (29,7 г, 220,00 ммоль, 1,50 экв.) в CH_3CN (150 мл). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при 80°C и затем его концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1400-1200) в качестве элюента, с получением 8 г (45%) 1-циклобутил-1Н-пиразола в виде бесцветной жидкости.

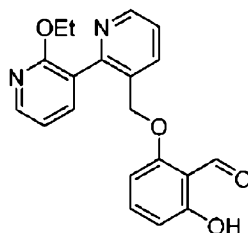
Стадия 2.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-циклобутил-1Н-пиразола (6,5 г, 53,21 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) За этим следовало добавление по каплям BuLi (2,5 М, 22,7 мл, 1,10 экв.) с перемешиванием при -30°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. К данному по каплям добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(пропан-2-илокси)-1,3,2-диоксаборолан (14,9 г, 80,08 ммоль, 1,50 экв.) с перемешиванием при -78°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при -78°C и затем его гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 2×200 мл дихлорметана. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:200-1:30) в качестве элюента, с получением 6,2 г (47%) 1-циклобутил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола в виде бесцветного масла.

Стадия 3.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 1-циклобутил-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (791 мг, 3,19 ммоль, 2,00 экв.), (2-бромпиридин-3-ил)метанола (500 мг, 2,66 ммоль, 1,00 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (217 мг, 0,30 ммоль, 0,10 экв.) и карбоната натрия (670 мг, 6,32 ммоль, 3,00 экв.) в смеси растворителей из диоксана (10 мл) и воды (10 мл). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Полученный в результате раствор экстрагировали с помощью 3×20 мл дихлорметана. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:3-1:1) в качестве элюента, с получением 200 мг (33%) [2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил] метанола в виде желтого масла.

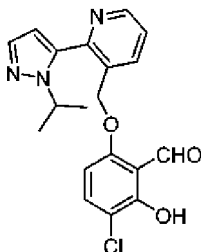
GBT934



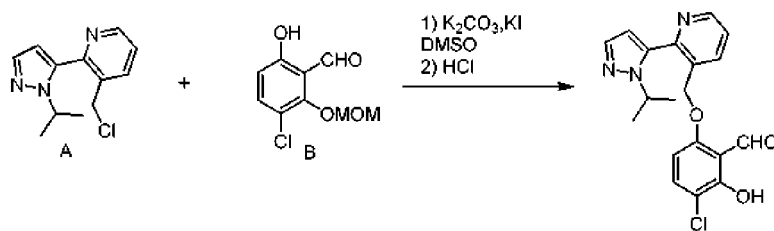
GBT934 - 2-((2'-этокси-[2,3'-бипиридин]-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид.

Соединение получали из (2-хлорпиридин-3-ил)метанола и ((2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты в соответствии со схемой 9, стадии реакции 1, 2 и 4. На стадии 4, алкилирования с 2,6-дигидроксибензальдегидом (INT3), получали продукт, соль TFA после очистки при помощи ВЭЖХ в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , ppm): 11,91 (br s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,97 (br s, 1H), 8,46 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,40 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,53 (t, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,12 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,59 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,14 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,46 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,32 (t, $J=6,8$ Гц, 3H); MS (ES, масса/заряд): 351,1 $[\text{M}+1]^+$.

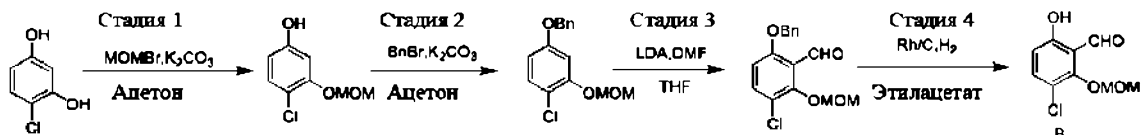
GBT948



GBT948 - 3-хлор-2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид. Соединение получали при помощи стадии 4 общей реакции по схеме 9 путем О-алкилирования 3-хлор-6-гидрокси-2-(метоксиметокси)бензальдегида (В) с 3-(хлорметил)-2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридином (А) и последующего снятия защитной группы MOM простого эфира посредством обработки водной 6 н HCl в THF. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , ppm): 12,49 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,80 (dd, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,00 (dd, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,47 (m, 2H), 6,36 (m, 2H), 5,11 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 1,53 (d, $J=4,5$ Гц, 6H); MS (ES, масса/заряд): 372 $[\text{M}+1]^+$.



Защищенный MOM феноальдегид, промежуточное соединение В, получали в соответствии со следующей схемой синтеза:



Стадия 1.

В 2000-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-хлорбензол-1,3-диола (50,0 г, 345,89 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (95 г, 687,36 ммоль, 2,00 экв.) в ацетоне (1000 мл). За этим следовало добавление по каплям MOMBr (40 г, 320,10 ммоль, 0,90 экв.) с перемешиванием. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 60 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:2) в качестве элюента, с получением 49 г (75%) 4-хлор-3-(метоксиметокси)фенола в виде бесцветного масла.

Стадия 2.

В 1000-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-хлор-3-(метоксиметокси)фенола (49,0 г, 259,80 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (57,4 г, 415,31 ммоль, 1,60 экв.) в ацетоне (500 мл). За этим следовало добавление по каплям BnBr (55 г, 321,58 ммоль, 1,20 экв.) с перемешиванием в течение 40 мин. Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:99-1:10-1:2) в качестве элюента с получением 40,0 г (55%) 4-(бензилокси)-1-хлор-2-(метоксиметокси)бензола в виде бесцветного масла.

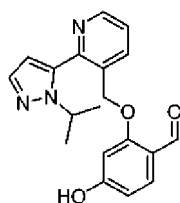
Стадия 3.

В 500-мл трехгорлую круглодонную колбу помещали раствор бис(пропан-2-ил)амин (29,7 г, 293,51 ммоль, 5,00 экв.) в тетрагидрофуране (70 мл). За этим следовало добавление по каплям BuLi (100 мл, 3,00 экв.) с перемешиванием при -78°C . Смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C , затем перемешивали в течение 10 мин при 0°C . К этому по каплям добавляли раствор 4-(бензилокси)-1-хлор-2-(метоксиметокси)бензола (23,3 г, 83,59 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (70 мл) с перемешиванием при -78°C . Смесь перемешивали в течение 1 ч при -40°C . К смеси по каплям добавляли N,N-диметилформамид (18,3 г, 250,38 ммоль, 3,00 экв.) с перемешиванием при -78°C . Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при -78°C . Реакцию затем гасили путем добавления 50 мл NH_4Cl (водн.). Полученный в результате раствор разводили 50 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×100 мл этилацетата и органические слои объединяли и высушивали над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:5) в качестве элюента. Это давало в результате 8,8 г (34%) 6-(бензилокси)-3-хлор-2-(метоксиметокси)бензальдегида в виде желтого твердого вещества.

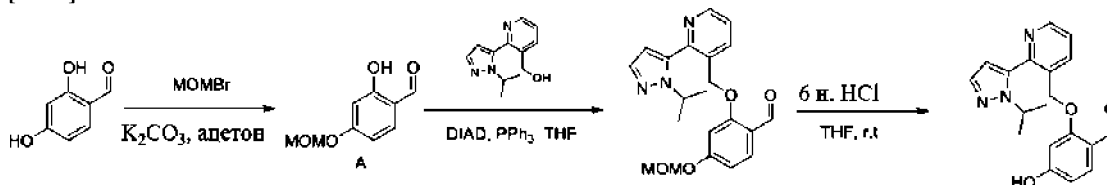
Стадия 4.

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 6-(бензилокси)-3-хлор-2-(метоксиметокси)бензальдегида (8,8 г, 28,69 ммоль, 1,00 экв.) в этилацетате (100 мл). К реакционной смеси добавляли Rh/C (1,0 г). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре в 1 атм газообразного водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:2) в качестве элюента. Это давало в результате 5,2 г (84%) 3-хлор-6-гидрокси-2-(метоксиметокси)бензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества.

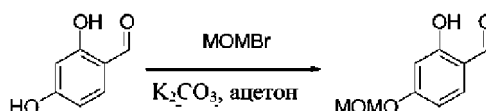
GBT954



GBT954 - 4-гидрокси-2-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид. Соединение получали при помощи реакции Мицунобу (схема 9, стадия 3) 2-гидрокси-4-(метоксиметокси)бензальдегида (А) с (2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанолом (В) и последующего снятия защиты MOM простого эфира посредством обработки водной 6 н HCl в THF в соответствии со схемой ниже. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, ppm): 10,70 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,22 (d, J=8 Гц, 1H), 7,59 (m, 3H), 6,52 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 1,37 (m, 6H); (ES, масса/заряд): 338 $[\text{M}+1]^+$.

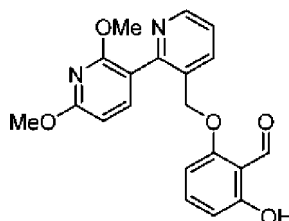


Получение промежуточного соединения, 2-гидрокси-4-(метоксиметокси)бензальдегида (А).



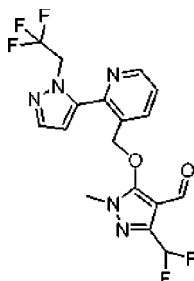
В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 2,4-дигидроксибензальдегида (3 г, 21,72 ммоль, 1,00 экв.), MOMBr (3,2 г, 25,60 ммоль, 1,20 экв.) и карбоната калия (3,9 г, 28,22 ммоль, 1,30 экв.) в ацетоне (20 мл). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Полученный в результате раствор разводили 30 мл H₂O. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×20 мл дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:50-1:30) в качестве элюента, с получением 2,6 г (66%) 2-гидрокси-4-(метоксиметокси)бензальдегида в виде белого твердого вещества.

GBT967

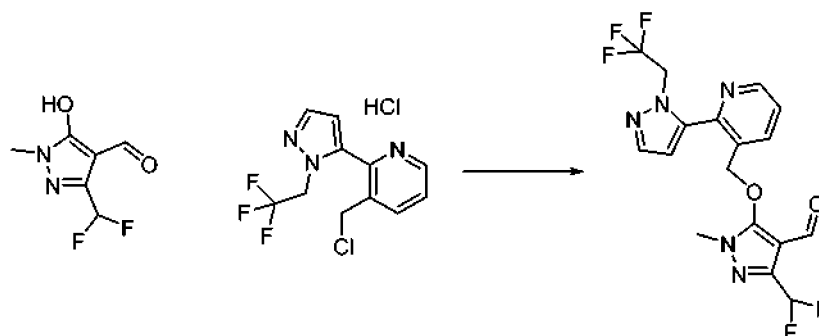


GBT967- 2-((2',6'-диметокси-[2,3'-бипиридин]-3-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид. Соединение получали из (2-хлорпиридин-3-ил)метанола и 2,6-диметокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина в соответствии со схемой 9, стадии реакции 1, 2 и 4. На стадии 4, алкилирования с 2,6-дигидроксибензальдегидом, получали продукт, соль TFA, после очистки при помощи ВЭЖХ в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO, ppm): 10,04 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,14 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J=8 Гц, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,50 (m, 3H), 5,16 (m, 2H), 3,91 (s, 1H), 3,86 (s, 1H); (ES, масса/заряд): 367 $[\text{M}+1]^+$.

GBT000985

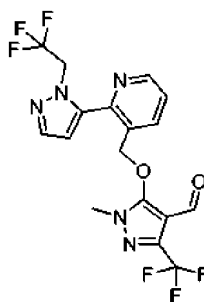


GBT985 - 3-(дифторметил)-1-метил-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-1Н-пиразол-4-карбальдегид.

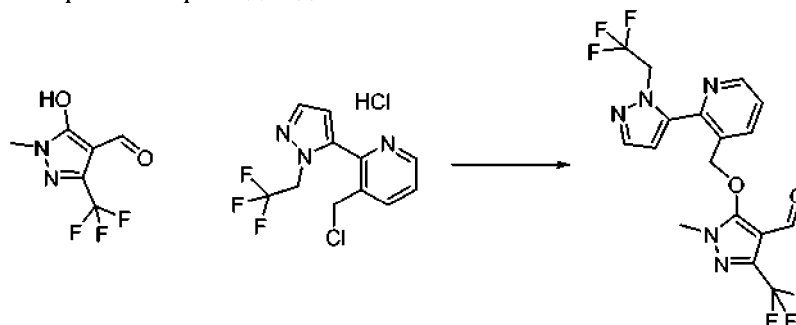


3-(дифторметил)-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (100 мг, 0,568 ммоль) растворяли в DMF (2,8 мл). Затем добавляли гидрохлорид 3-(хлорметил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридина (0,195 г, 0,625 ммоль) и карбонат калия (0,235 г, 1,7 ммоль) и смесь перемешивали в термоблоке при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (50 мл) и этилацетат (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). После сушки над сульфатом натрия и выпаривания остаток очищали при помощи хроматографии с силикагелем (5-50% этилацетат/гексаны) с получением 86 мг (36%) 3-(дифторметил)-1-метил-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-1H-пиразол-4-карбальдегида в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,97 (s, 1H), 8,75 (d, $J=3,64$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=7,31$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=1,69$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=4,66$, 7,83 Гц, 1H), 6,65 (t, $J=53,67$ Гц, 1H), 6,61 (d, $J=1,78$ Гц, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,24 (q, $J=8,60$ Гц, 2H), 3,54 (s, 3H). MS (ESI) масса/заряд 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

GBT986

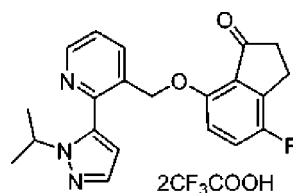


GBT986 - 1-метил-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбальдегид.

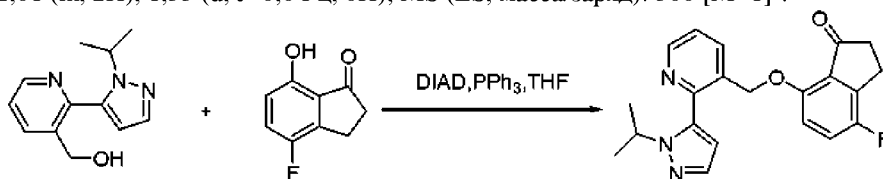


5-гидрокси-1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбальдегид (100 мг, 0,515 ммоль) растворяли в DMF (2,5 мл). Затем добавляли гидрохлорид 3-(хлорметил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридина (0,177 г, 0,567 ммоль) и карбонат калия (0,213 г, 1,545 ммоль) и смесь перемешивали в термоблоке при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (50 мл) и этилацетат (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). После высушивания над сульфатом натрия и выпариванием остаток очищали при помощи хроматографии с силикагелем (5-50% этилацетат/гексаны) с получением 86 мг (36%) 1-метил-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбальдегида в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,87 (s, 1H), 8,75 (d, $J=4,33$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=7,73$ Гц, 1H), 7,68 (d, $J=1,74$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=4,64$, 7,84 Гц, 1H), 6,59 (d, $J=1,70$ Гц, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,24 (q, $J=8,60$ Гц, 2H), 3,57 (s, 3H). MS (ESI) масса/заряд 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

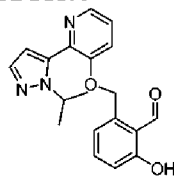
GBT1065



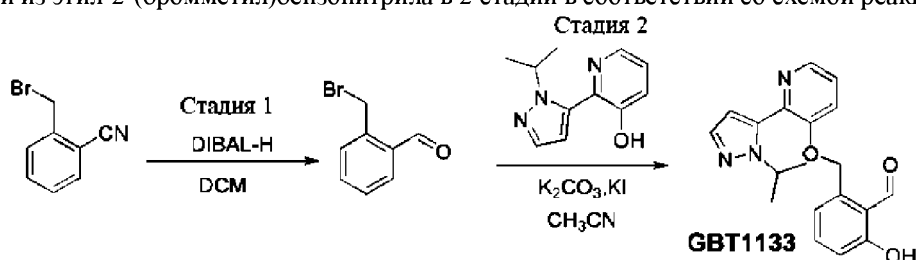
GBT1065 - 4-фтор-7-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2,3-дигидро-1H-инден-1-он-бис(2,2,2-трифторацетат). Соединение получали при помощи реакции Мицунобу 4-фтор-7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она с [2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метанола в соответствии со схемой 9, стадия реакции 3. После очистки при помощи ВЭЖХ получали продукт, соль TFA, в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, ppm): 8,72 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,51 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,58 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,6 Гц, 6H); MS (ES, масса/заряд): 366 [M+1]⁺.



GBT1133



GBT1133 - 2-(((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)окси)метил)бензальдегид. Соединение получали из этил-2-(бромметил)бензонитрила в 2 стадии в соответствии со схемой реакции ниже.



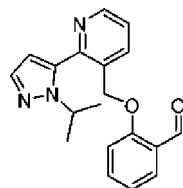
Стадия 1.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 2-(бромметил)бензонитрила (1,0 г, 5,10 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (40 мл). За этим следовало добавление DIBAL-H (5,5 мл, 1,10 экв.) при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3,5 ч при 0°C. Реакцию затем гасили путем добавления 10 мл 5% HBr при 0°C. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×30 мл дихлорметана и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:10) в качестве элюента. Это давало в результате 500 мг (49%) 2-(бромметил)бензальдегида в виде зеленого масла.

Стадия 2.

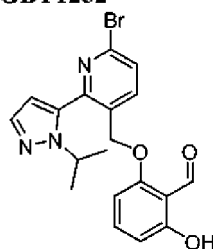
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 2-(бромметил)бензальдегида (150 мг, 0,75 ммоль, 1,00 экв.) в CH₃CN (25 мл). К реакционной смеси добавляли 2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ол (150 мг, 0,74 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (210 мг, 1,52 ммоль, 2,00 экв.) и KI (40 мг, 0,30 экв.). Полученный в результате раствор нагревали до температуры образования флегмы в течение 6 ч и затем его охлаждали до rt. Полученный в результате раствор разводили 20 мл H₂O и затем его экстрагировали 3×20 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 1×30 мл соляного раствора и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (200 мг) очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-010): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,05% TFA и MeCN (38,0% MeCN увеличивали до 55,0% за 8 мин); детектор, нм. Это давало 98,6 мг (41%) 2-(((2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил)окси)метил)бензальдегида в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, ppm): 10,01 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,61-7,79 (m, 6H), 6,61 (d, J=2,1 Гц, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,69-4,78 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 6H); (ES, масса/заряд): 322 [M+1]⁺.

GBT1197

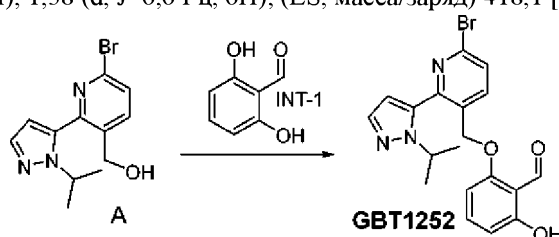


GBT1197- 2-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид. Соединение получали путем О-алкилирования 2-гидроксibenзальдегида с 3-(хлорметил)-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридином (INT-4). После очистки при помощи ВЭЖХ получали продукт, соль TFA, в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , ppm): 10,49 (s, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,69 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,90 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,62 (m, 1H); (ES, масса/заряд): 322 $[\text{M}+1]^+$.

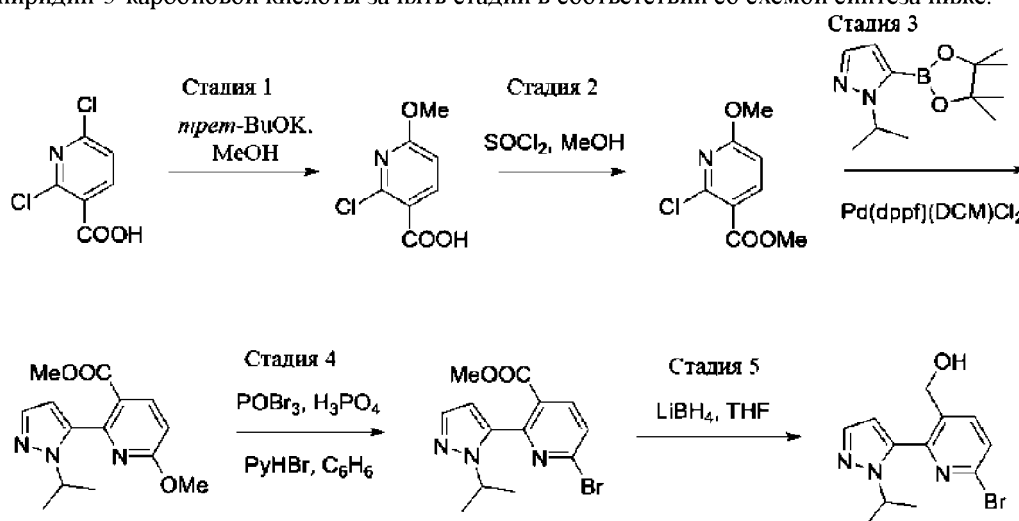
GBT1252



GBT1252 - 2-((6-бром-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-6-гидроксibenзальдегид. Соединение получали путем реакции Мицунобу (6-бром-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанола (промежуточного соединения А) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (INT-3) в соответствии со схемой 9, стадия 3 реакции. После очистки при помощи испарительной колонки получали продукт в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, ppm): 11,70 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,17 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,55 (dd, $J=8,4$ Гц, 3,6 Гц, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,65-4,55 (m, 1H), 1,38 (d, $J=6,6$ Гц, 6H); (ES, масса/заряд) 418,1 $[\text{M}+1]^+$.



Получение промежуточного соединения А. Промежуточное соединение А получали из 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты за пять стадий в соответствии со схемой синтеза ниже.



Стадия 1.

В 500-мл круглодонную колбу помещали раствор 2,6-дихлорпиридин-3-карбоновой кислоты (25 г, 130,21 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (350 мл). За этим следовало добавление *t*-BuOK (43,8 г, 390,34 ммоль, 3,00 экв.) порциями при 0°C. Полученный в результате раствор нагревали до температуры образования флегмы в течение 3 дней. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме и затем ее разво-

дили 400 мл воды. Значение pH раствора корректировали до 1 водн. хлоридом водорода. Твердые вещества собирали при помощи фильтрации. Твердые вещества высушивали в сушильном шкафу при пониженном давлении. Это давало 20,5 г (84%) 2-хлор-6-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Стадия 2.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор 2-хлор-6-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (11,3 г, 60,24 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (50 мл). За этим следовало добавление по каплям SOCl_2 (26 мл, 5,00 экв.) с перемешиванием при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и в течение дополнительных 2 ч при температуре образования флегмы. Полученный в результате раствор разводили 100 мл воды. Значение pH раствора корректировали до 10 2М водн. карбонатом натрия. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×80 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 1×150 мл воды и 1×100 мл соляного раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:10) в качестве элюента, с получением 7,8 г (64%) метил-2-хлор-6-метоксипиридин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Стадия 3.

В 100-мл круглодонную колбу, которую продували и содержали в инертной атмосфере азота, помещали метил-2-хлор-6-метоксипиридин-3-карбоксилат (3,29 г, 16,32 ммоль, 1,00 экв.), 1-(пропан-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (4,63 г, 19,61 ммоль, 1,20 экв.), толуол (45 мл), этанол (15 мл), карбонат натрия (2М в H_2O) (15 мл). За этим следовало добавление Pd(dppf)(DCM)Cl_2 (665 мг, 0,05 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 20 ч при 90°C. Реакцию затем гасили путем добавления 20 мл воды и 100 мл этилацетата. Полученную в результате смесь промывали 2×50 мл воды и 1×50 мл соляного раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:25-1:15) в качестве элюента, с получением 3,83 г (85%) метил-6-метокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

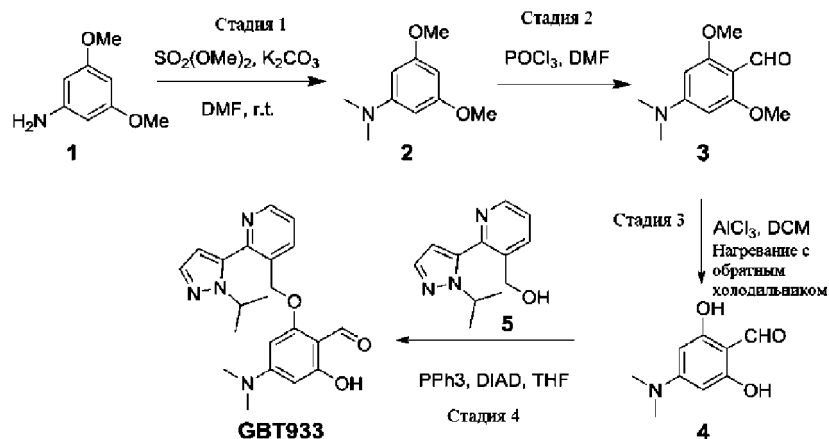
Стадия 4.

В 250-мл круглодонную колбу помещали метил-6-метокси-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-карбоксилат (3,6 г, 13,08 ммоль, 1,00 экв.), C_6H_6 (60 мл), H_3PO_4 (85%) (150 мг, 1,53 ммоль, 0,10 экв.), RuNBt (208 мг, 1,30 ммоль, 0,10 экв.), POBr_3 (11,5 г, 40,11 ммоль, 3,00 экв.). Полученный в результате раствор нагревали до температуры образования флегмы в течение 40 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. Значение pH раствора корректировали до 10 насыщ. карбонатом калия. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×80 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 2×50 мл воды и 1×50 мл соляного раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:8) в качестве элюента. Это давало 2,62 г (62%) метил-6-бром-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-карбоксилата в виде желтого масла.

Стадия 5.

В 50 мл круглодонную колбу помещали метил-6-бром-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-карбоксилат (2,62 г, 8,08 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (30 мл). За этим следовало добавление LiBH_4 (350 мг, 16,07 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C и в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. Реакцию затем гасили путем добавления 20 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×60 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали 2×50 мл воды и 1×50 мл соляного раствора. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:8-1:5) в качестве элюента, с получением 1,97 г (82%) [6-бром-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил] метанола в виде светло-желтого твердого вещества.

GBT933



GBT933 - 4-(диметиламино)-2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид.

Стадия 1.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 3,5-диметоксанилина (1) (4,6 г, 30,03 ммоль, 1,00 экв.) и карбоната калия (14,6 г, 105,64 ммоль, 4,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (80 мл). За этим следовало добавление по каплям $\text{SO}_2(\text{OMe})_2$ (8,4 г, 66,67 ммоль, 2,00 экв.) с перемешиванием при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и затем его гасили путем добавления 100 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали 2×80 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 1×50 мл воды и 1×50 мл соляного раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую PE:EA (30:1-10:1) в качестве элюента, с получением 2,8 г (51%) 3,5-диметокси-N,N-диметиланилина (2) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2.

В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 3,5-диметокси-N,N-диметиланилина (2) (2,4 г, 13,24 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (25 мл). За этим следовало добавление по каплям POCl_3 (2,57 г, 16,76 ммоль, 1,30 экв.) с перемешиванием при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C и затем его гасили путем добавления 100 мл гидроксида натрия (водн.). Значение pH раствора корректировали до 12 гидроксидом натрия (водн.). Полученный в результате раствор экстрагировали 3×60 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 1×60 мл воды и 1×60 мл соляного раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:1-1:0) в качестве элюента, с получением 2,08 г (75%) 4-(диметиламино)-2,6-диметоксибензальдегида (3) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3.

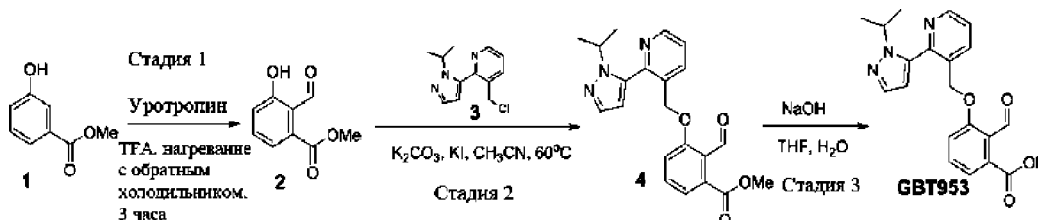
В 50-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-(диметиламино)-2,6-диметоксибензальдегида (3) (630 мг, 3,01 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (25 мл). К реакционной смеси добавляли AlCl_3 (6 г, 45,11 ммоль, 12,50 экв.). Полученный в результате раствор нагревали до температуры образования флегмы в течение 24 ч. Значение pH раствора корректировали до 8-9 бикарбонатом натрия (водн.). Полученный в результате раствор экстрагировали 3×80 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 1×60 мл воды и 1×60 мл соляного раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:4) в качестве элюента, с получением 383 мг (70%) 4-(диметиламино)-2,6-дигидроксibenзальдегида (4) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4.

В 25-мл круглодонную колбу помещали раствор [2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метанола (5) (132 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.), 4-(диметиламино)-2,6-дигидроксibenзальдегида (4) (110 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв.), PPh_3 (207,3 мг, 0,79 ммоль, 1,30 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). К реакционной смеси по каплям добавляли DIAD (160 мг, 0,79 ммоль, 1,30 экв.) при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 мин при 0°C и в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре. Реакцию затем гасили 10 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×40 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 3×20 мл воды и 1×20 мл соляного раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-010): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,05% TFA и MeCN (30,0% MeCN увеличивали до 60,0% за 10 мин, увеличивали до 95,0% за 4 мин, снижали до 30,0% за 2 мин); де-

тектор, Waters2545 UvDetector для 254 и 220 нм. Это давало в результате 60 мг (26%) 4-(диметиламино)-2-гидрокси-6-([2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил-3]метокси)бензальдегида (GBT933) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , ppm): 12,45 (br s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,70 (d, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,58-4,51 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 1,40 (d, $J=6,8$ Гц, 1H); MS (ES, масса/заряд): 381,2 $[\text{M}-2\text{CF}_3\text{COOH}+1]^+$.

GBT953



GBT953 - (S)-2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид.

Стадия 1.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-3-гидроксибензоата (3 г, 19,72 ммоль, 1,00 экв.) в трифторуксусной кислоте (100 мл). Уротропин (5,5 г, 39,29 ммоль, 2,00 экв.) добавляли к реакционной смеси. Полученный в результате раствор нагревали до температуры образования флегмы в течение 2 ч. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую этилацетат/петролейный эфир (1:5) в качестве элюента, с получением 0,5 г (14%) метил-2-формил-3-гидроксибензоата в виде желтого твердого вещества.

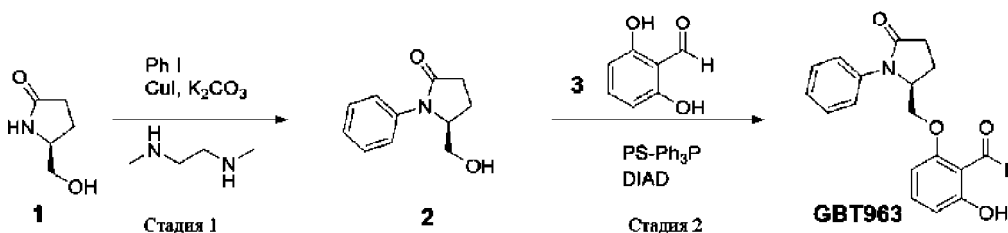
Стадия 2.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-2-формил-3-гидроксибензоата (400 мг, 2,22 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3CN (30 мл). К реакционной смеси добавляли 3-(хлорметил)-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин (523 мг, 2,22 ммоль, 1,00 экв.), карбонат калия (927 мг, 6,71 ммоль, 3,00 экв.) и KI (40 мг, 0,24 ммоль, 0,10 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч при 60°C и затем его разводили 200 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 2×100 мл соляным раствором и затем ее концентрировали в вакууме. Это давало 500 мг (59%) метил-2-формил-3-([2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метокси)бензоата в виде желтого масла.

Стадия 3.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-2-формил-3-([2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метокси)бензоата (100 мг, 0,26 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл). За этим следовало добавление по каплям раствора гидроксида натрия (22 мг, 0,55 ммоль, 2,00 экв.) в воде (3 мл) с перемешиванием при 0°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Значение pH раствора корректировали до 6 хлоридом водорода (3 моль/л). Полученный в результате раствор экстрагировали 2×100 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (100 мг) очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-010): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,05% TFA и MeCN (30% MeCN увеличивали до 60% за 10 мин, увеличивали до 95% за 3 мин, снижали до 30% за 2 мин); детектор, Waters2545 UvDetector для 254 и 220 нм. Это давало в результате 30 мг (19%) 2-формил-3-([2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метокси)бензойной кислоты; бис(трифторуксусной кислоты) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO, ppm): 8,75 (dd, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,40 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,66 (dd, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 1,35 (m, 6H); MS (ES, масса/заряд): 366 $[\text{M}+1]^+$.

GBT963



GBT963 - (S)-2-гидрокси-6-((5-оксо-1-фенилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид.

Стадия 1.

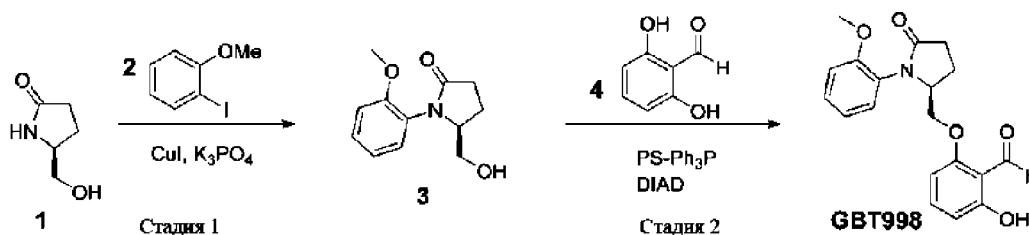
К суспензии (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (230 мг, 2 ммоль) и йодбензола (0,49 г, 2,4 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли CuI (0,08 г, 0,4 ммоль), N,N-диметилендиамин (0,05 мл, 0,4 ммоль), K_2CO_3 (0,55 г, 4 ммоль). После нагревания при 100°C в течение 24 ч смесь охлаждали и раз-

водили EtOAc, нерастворимый материал отфильтровывали, фильтрат концентрировали и очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=100:0-0:100) с получением (S)-5-(гидроксиметил)-1-фенилпирролидин-2-она (280 мг).

Стадия 2.

К раствору (S)-5-(гидроксиметил)-1-фенилпирролидин-2-она (100 мг, 0,52 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (0,09 г, 0,65 ммоль) в THF (5 мл) при 0°C добавляли PPh₃ (на полимерной подложке, 650 мг, 0,78 ммоль) и DIAD (0,16 мл, 0,78 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч его разводили AcCN, нерастворимый материал отфильтровывали и фильтрат концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((5-оксо-1-фенилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида (86 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,91 (d, J=0,4 Гц, 1H), 9,93 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,50 - 7,18 (m, 6H), 6,53 (dt, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 6,21 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 4,70 - 4,59 (m, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 2,82 - 2,58 (m, 2H), 2,50 (ddt, J=13,1, 9,9, 8,3 Гц, 1H), 2,16 (dddd, J=13,6, 9,5, 5,1, 3,9 Гц, 1H). Найденное с помощью MS значение для C₁₈H₁₇NO₄: 312,3.

GBT998



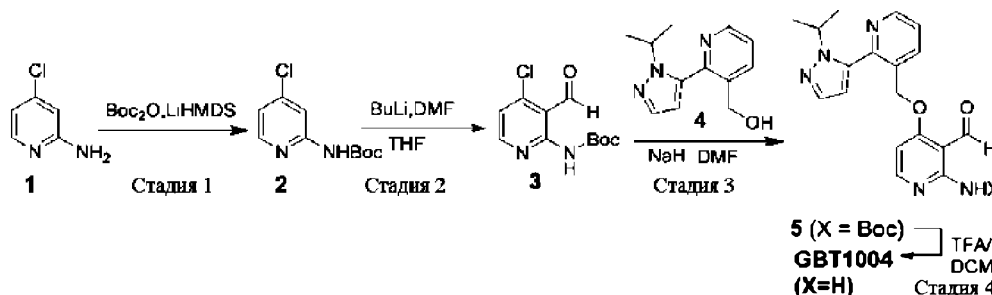
GBT998 - (S)-2-гидрокси-6-((5-оксо-1-фенилпирролидин-2-ил)метокси)бензальдегид.

Стадия 1.

К суспензии (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (230 мг, 2 ммоль) и 1-йод-2-метоксибензола (0,56 г, 2,4 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли CuI (0,08 г, 0,4 ммоль), N,N-диметилэтилендиамин (0,05 мл, 0,4 ммоль), K₃PO₄ (0,85 г, 4 ммоль). После нагрева при 100°C в течение 24 ч смесь охлаждали и разводили EtOAc, нерастворимый материал отфильтровывали, фильтрат концентрировали и очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=100:0-0:100) с получением (S)-5-(гидроксиметил)-1-(2-метоксифенил)пирролидин-2-она (110 мг).

Стадия 2. К раствору (S)-5-(гидроксиметил)-1-фенилпирролидин-2-она (115 мг, 0,54 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (0,10 г, 0,70 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C добавляли PPh₃ (на полимерной подложке, 675 мг, 0,81 ммоль) и DIAD (0,16 мл, 0,81 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч его разводили AcCN, нерастворимый материал отфильтровывали и фильтрат концентрировали и очищали при помощи колонки (100% EtOAc) с получением (S)-2-гидрокси-6-((1-(2-метоксифенил)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)бензальдегида (53 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,92 (s, 1H), 9,68 (t, J=0,5 Гц, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (dd, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 6,50 (dq, J=8,5, 0,6 Гц, 1H), 6,25 - 6,18 (m, 1H), 4,55 (dtd, J=9,0, 5,1, 4,0 Гц, 1H), 4,10 - 3,94 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,48 (dddd, J=13,0, 9,6, 8,4, 7,3 Гц, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H). Найденное с помощью MS значение для C₁₉H₁₉NO₅: 342,3.

GBT1004



GBT1004 - 2-амино-4-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегид.

Стадия 1.

В 250-мл круглодонную колбу помещали раствор 4-хлорпиридин-2-амин (10 г, 77,78 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл). За этим следовало добавление по каплям LiHMDS (1M) (156 мл) с перемешиванием при 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C. К этому добавляли Boc₂O (17,02 г, 77,98 ммоль, 1,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакцию затем гасили путем добавления 100 мл NH₄Cl. Полученный в результате раствор экстрагировали 2×200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную в результате смесь промывали

1×150 мл соляного раствора. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме, промывали 2×20 мл ЕА/гексан (3:7). Это давало в результате 12,5 г (70%) трет-бутил-N-(4-хлорпиридин-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества.

Стадия 2.

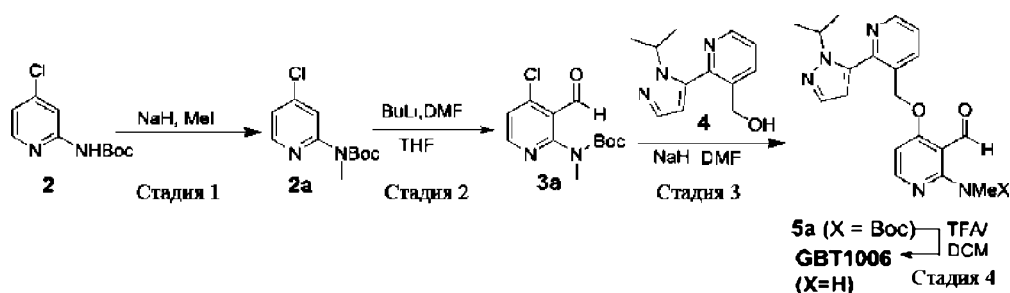
В 100 мл трехгорлую круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-N-(4-хлорпиридин-2-ил)карбамата (2 г, 8,75 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл). За этим следовало добавление по каплям BuLi (2,5M) (7,0 мл, 2,00 экв.) с перемешиванием при -78°C в течение 20 мин. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C. К этому по каплям добавляли N,N-диметилформамид (2,0 мл, 3,00 экв.) с перемешиванием при -78°C в течение 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Реакцию затем гасили путем добавления 3 мл хлорида водорода (12M). Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате раствор разводили 50 мл этилацетата. Полученную в результате смесь промывали 1×40 мл 5% бикарбоната натрия и 1×30 мл соляного раствора. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую ЕА:РЕ (1:4). Это давало в результате 1,46 г (65%) трет-бутил-N-(4-хлор-3-формилпиридин-2-ил)карбамата в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор [2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метанола (500 мг, 2,30 ммоль, 1,20 экв.) в N,N-диметилформамиде (50 мл). За этим следовало добавление гидрида натрия (190 мг, 7,92 ммоль, 2,50 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C. К этому добавляли трет-бутил-N-(4-хлор-3-формилпиридин-2-ил)карбамат (500 мг, 1,95 ммоль, 1,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре и затем его гасили путем добавления 50 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали 8×20 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Это давало в результате 506 мг (59%) трет-бутил-N-[3-формил-4-([2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил-3]метокси)пиридин-2-ил]карбамата в виде желтого масла.

Стадия 4. В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трифторуксусной кислоты (10 мл) в дихлорметане (60 мл), трет-бутил-N-[3-формил-4-([2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил-3]метокси)пиридин-2-ил]карбамат (500 мг, 1,14 ммоль, 1,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (500 мг) очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-010) колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм, подвижная фаза, вода с 0,05% TFA и MeCN (5,0% MeCN увеличивали до 26,0% за 10 мин, увеличивали до 95,0% за 2 мин, снижали до 5,0% за 2 мин), детектор, Waters2545 UvDector для 254 и 220 нм. Это давало в результате 122,9 мг (32%) 2-амино-4-([2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метокси)пиридин-3-карбальдегида в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO, ppm) 10,12 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 6,76 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,55 (d, J=1,2 Гц, 1H), 5,43 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 1,36 (m, 6H), MS (ES, масса/заряд) 338 [M+1-3CF₃COOH]⁺.

GBT1006



GBT1006 - 4-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-(метиламино)никотинальдегид. Стадия 1.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-N-(4-хлорпиридин-2-ил)карбамата (3,0 г, 13,12 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл). За этим следовало добавление гидрида натрия (631 мг, 26,29 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0°C. К этому по каплям добавляли йодметан (2,24 г, 15,78 ммоль, 1,20 экв.) с перемешиванием. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакцию затем гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×30 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Это давало в результате 3,01 г (95%) трет-бутил-N-(4-хлорпиридин-2-ил)-N-метилкарбамата в виде желтого масла.

Стадия 2.

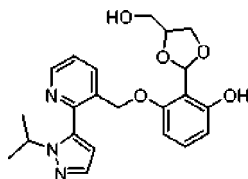
В 100-мл трехгорлую круглодонную колбу помещали раствор трет-бутил-N-(4-хлорпиридин-2-ил)-

N-метилкарбамата (1,5 г, 6,18 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл). За этим следовало добавление по каплям BuLi (2,5M) (3,0 мл, 1,20 экв.) с перемешиванием при -78°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. К этому по каплям добавляли N,N-диметилформамид (1,5 мл, 3,00 экв.) с перемешиванием при -78°C. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Реакцию затем гасили путем добавления 2,5 мл хлорида водорода (12M). Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 40 мл ЕА. Полученную в результате смесь промывали 1×30 мл 5% бикарбоната натрия и 1×20 мл соляного раствора. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую ЕА:РЕ (1:4). Это давало в результате 0,97 г (92%) 4-хлор-2-(метиламино)пиридин-3-карбальдегида в виде желтого твердого вещества.

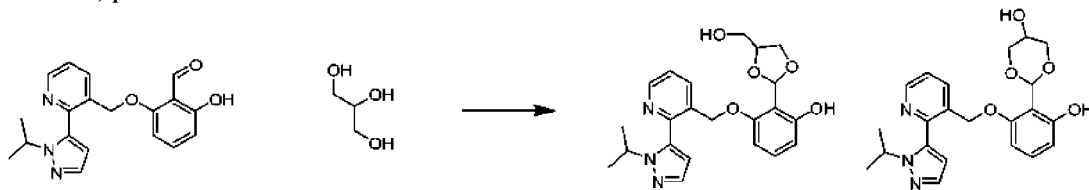
Стадии 3 и 4.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор [2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метанола (1,15 г, 5,29 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (40 мл). За этим следовало добавление гидрида натрия (530 мг, 13,25 ммоль, 2,50 экв, 60%) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C. К этому добавляли 4-хлор-2-(метиламино)пиридин-3-карбальдегид (900 мг, 5,28 ммоль, 1,00 экв.). Полученный в результате раствор перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакцию затем гасили путем добавления 30 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали 5×30 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (300 мг) очищали при помощи препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-020): колонка, колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×100 мм; подвижная фаза, вода с 0,1% TFA и MeCN (3,0% MeCN увеличивали до 20,0% за 5 мин, увеличивали до 95,0% за 2 мин, снижали до 3,0% за 1 мин); детектор, waters2489 для 254 и 220 нм. Это давало в результате 107,1 мг (6%) 2-(метиламино)-4-([2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил]метокси)пиридин-3-карбальдегида в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSD, ppm): 8,72 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,26 (d, J=4,2 Гц, 1H), 6,15 (d, J=3,3 Гц, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 2,87 (d, J=3,3 Гц, 1H), 1,46 (d, J=5,1 Гц, 1H), 1,35 (d, J=5,1 Гц, 1H); (ES, масса/заряд):352,1 [M+1]⁺.

GBT1007

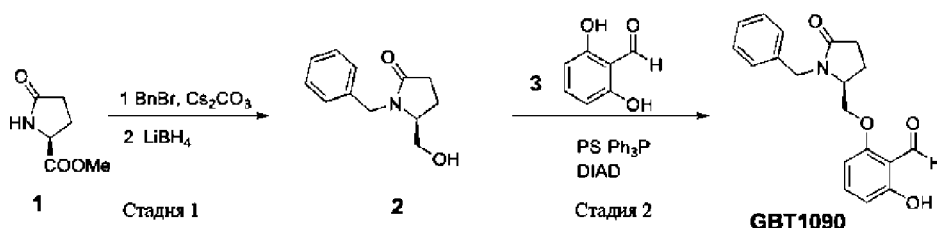


GBT1007 - 2-(4-(гидроксиметил)-1,3-диоксолан-2-ил)-3-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенол.



2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид (0,4 г, 1,19 ммоль) растворяли в растворе пропан-1,2,3-триола (5,8 мл, 79 ммоль) и DMF (5 мл). Добавляли смолу Amberlyst 15 (80 мг) и молекулярные сита 3А (1 г) и смесь перемешивали в термоблоке при 70°C в течение 18 ч. После охлаждения смесь фильтровали и перемещали в этилацетат (200 мл) и воду (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. После выпаривания остаток очищали при помощи хроматографии с силикагелем (0-90% этилацетат/дихлорметан) с получением 0,118 г (24%) 2-(4-(гидроксиметил)-1,3-диоксолан-2-ил)-3-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенола в виде грязно-белого твердого вещества после лиофилизации из ацетонитрила/воды. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 - 8,67 (m, 1H), 8,53 (s, 0,6H), 8,18-8,12 (m, 0,4H), 7,97 (d, J=7,90 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 6,55 (d, J=8,47 Гц, 1H), 6,42 - 6,36 (m, 1H), 6,31 - 6,23 (m, 1,6H), 5,95 - 5,89 (m, 0,4 H), 4,98 (s, 2H), 4,71 - 4,58 (m, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1,5H), 4,24 - 4,17 (m, 0,6H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 0,6H), 3,73-3,65 (m, 0,6H), 3,56 (dd, J=10,09, 20,18 Гц, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 6H). MS (ESI) масса/заряд 412 [M+H]⁺.

GBT1090



GBT1090 - (S)-2-((1-бензил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегид.

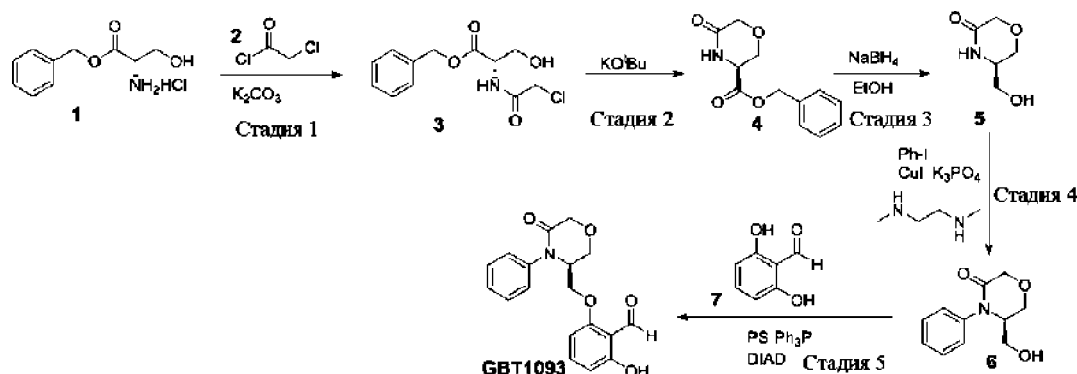
Стадия 1.

К раствору (S)-метил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (700 мг, 4,89 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,97 г, 5,99 ммоль) и BnBr (0,59 мл, 4,99 ммоль). После нагрева при 60°C в течение 15 ч его разводили EtOAc, органический слой промывали водой, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексан/EtOAc=40:60) с получением метил-(S)-1-бензил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (240 мг). К раствору метил-(S)-1-бензил-5-оксопирролидин-2-карбоксилата (240 мг, 1,0 ммоль) в THF (2 мл) добавляли LiBH_4 (1M в THF, 1 мл, 1 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор гасили насыщ. NH_4Cl , водный слой экстрагировали EtOAc, слой с EtOAc объединяли, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (100% EtOAc) с получением (S)-1-бензил-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (170 мг).

Стадия 2.

К раствору (S)-1-бензил-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (170 мг, 0,83 ммоль) и 2,6-дигидроксибензальдегида (0,15 г, 1,08 ммоль) в THF (6 мл) добавляли PPh_3 (на полимерной подложке, 1,0 г, 1,25 ммоль) и DIAD (0,24 мл, 1,25 ммоль) при 0°C. Затем его подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, добавляли AcCN для разведения смеси, нерастворимый материал отфильтровывали, фильтрат концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-((1-бензил-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-6-гидроксибензальдегида (95 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,93 (t, J=0,4 Гц, 1H), 10,17 (t, J=0,5 Гц, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 5H), 6,54 (dt, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 6,17 (dd, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 4,85 (d, J=15,2 Гц, 1H), 4,28 (d, J=15,2 Гц, 1H), 3,99 (d, J=4,0 Гц, 2H), 3,92 (td, J=7,8, 7,2, 3,6 Гц, 1H), 2,68 - 2,45 (m, 2H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H). Найденное с помощью MS (M+H) значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 326,4.

GBT1093



GBT1093 - (S)-2-гидрокси-6-((5-оксо-4-фенилморфолин-3-ил)метокси)бензальдегид.

Стадия 1.

К раствору гидрохлорида (S)-бензил-2-амино-3-гидроксипропаноата (5 г, 21,58 ммоль) в THF-воде (1/1, 80 мл) добавляли K_2CO_3 (8,95 г, 64,74 ммоль) и хлорацетилхлорид (2,92 мл, 36,69 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч его разводили EtOAc, органический слой промывали водой, соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением бензил-(2-хлорацетил)-L-серината (5 г).

Стадия 2.

Раствор (S)-бензил-2-(2-хлорацетамид)-3-гидроксипропаноата (2,55 г, 9,39 ммоль) в iPrOH (20 мл) добавляли к KOtBu (3,16 г, 28,17 ммоль) в iPrOH (15 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь гасили бн. HCl (10 мл) при 0°C, экстрагировали EtOAc, органические слои объединяли, промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением изопропил-(2-хлорацетил)-L-серината в виде неочищенного продукта.

Стадия 3.

К раствору (S)-бензил-5-оксоморфолин-3-карбоксилата в EtOH (7 мл) добавляли NaBH_4 (150 мг) при

0°C, после перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч его гасили NH_4Cl (220 мг в 0,6 мл воды) и нерастворимый материал отфильтровывали, фильтрат концентрировали и очищали при помощи колонки ($\text{DCM}/\text{MeOH}=100:0-80:20$) с получением (R)-5-(гидроксиметил)морфолин-3-она (100 мг).

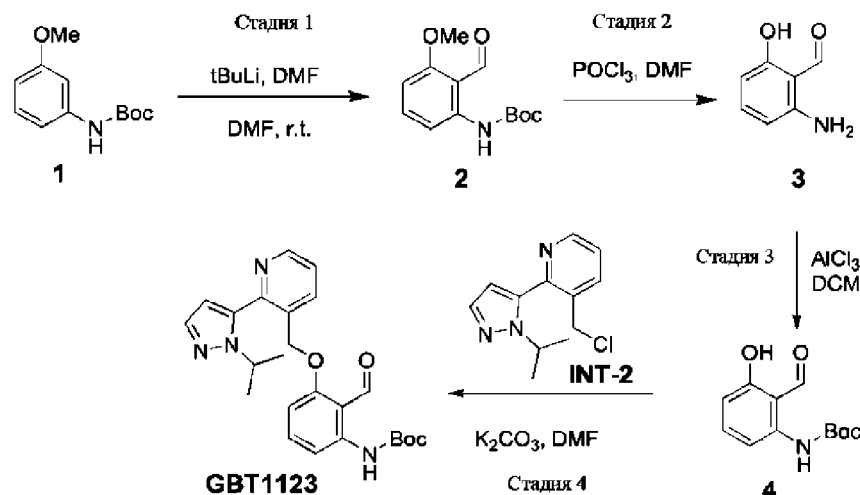
Стадия 4.

К суспензии (R)-5-(гидроксиметил)морфолин-3-она (100 мг, 2 ммоль) и 3-йодпиридина (0,57 г, 2,8 ммоль) в диоксане (4 мл) добавляли CuI (0,08 г, 0,4 ммоль), N,N -диметилэтилендиамин (0,05 мл, 0,4 ммоль), K_3PO_4 (0,85 г, 4 ммоль). После нагревания при 100°C в течение 24 ч смесь охлаждали и разводили EtOAc , нерастворимый материал отфильтровывали, фильтрат концентрировали и очищали при помощи колонки (гексаны/ $\text{EtOAc}=100:0-0:100$) с получением (S)-5-(гидроксиметил)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-она (55 мг).

Стадия 5.

К раствору (S)-5-(гидроксиметил)-1-(пиридин-3-ил)пирролидин-2-она (55 мг, 0,29 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (0,05 г, 0,38 ммоль) в THF (2 мл) добавляли PPh_3 (на полимерной подложке, 367 мг, 0,44 ммоль) и DIAD (0,09 мл, 0,44 ммоль) при 0°C. Затем его подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч., добавляли AcCN для разведения смеси, нерастворимый материал отфильтровывали, фильтрат концентрировали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((5-оксо-4-фенилморфолин-3-ил)метокси)бензальдегида (29 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,88 (d, $J=0,4$ Гц, 1H), 9,94 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,26 (s, 2H), 6,53 (dt, $J=8,5, 0,7$ Гц, 1H), 6,20 (dd, $J=8,3, 0,8$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J=16,9, 0,9$ Гц, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 3H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 2H). Найденное с помощью MS ($\text{M}+\text{H}$) значение для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: 328,3.

GBT1123



GBT1123 - трет-бутил-(2-формил-3-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)карбамат.

Стадия 1.

Трет-бутил-(3-метоксифенил)карбамат (0,517 г, 2,3 ммоль) растворяли в безводном простом диэтиловом эфире (12 мл) и охлаждали до -40°C в ванне с растворителем. По каплям добавляли трет-бутиллитий (4,1 мл 1,7М раствора пентана, 6,95 ммоль), реакционной смеси позволяли нагреться до -20°C и перемешивали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до ~-78°C, добавляли DMF (0,54 мл, 6,95 ммоль) и реакционной смеси позволяли постепенно нагреваться до 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли раствор хлорида аммония (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×80 мл), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и высушивали над сульфатом натрия. После выпаривания остаток очищали при помощи хроматографии с силикагелем (0-30% этилацетат/гексаны) с получением 0,46 г (79%) трет-бутил-(2-формил-3-метоксифенил)карбамата в виде слегка окрашенного твердого вещества. MS (ESI) масса/заряд 252 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Стадия 2.

Трет-бутил-(2-формил-3-метоксифенил)карбамат (0,38 г, 1,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и по каплям добавляли к раствору хлорида алюминия (1 г, 7,56 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при помешивании на ледяной бане. Желтоватый раствор затем перемешивали в термоблоке при 50°C. Через 4 ч добавляли лед и воду и смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл), объединенные органические фазы промывали водой (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и высушивали над сульфатом натрия. После выпаривания неочищенный остаток переносили непосредственно на следующую стадию. MS (ESI) масса/заряд 138

$[M+H]^+$.

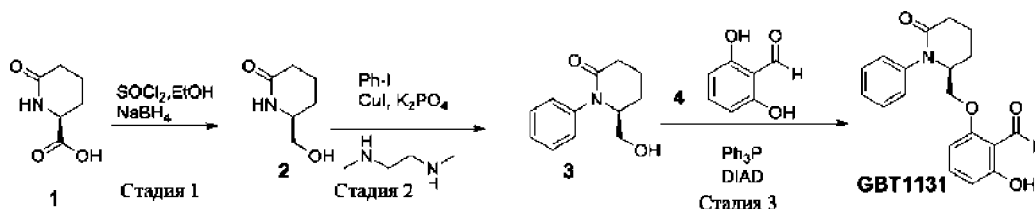
Стадия 3.

2-амино-6-гидроксibenзальдегид (0,207 г, 1,5 ммоль) растворяли в THF (4 мл). Добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (0,726 г, 3,3 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (37 мг, 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Раствор выпаривали и остаток очищали при помощи хроматографии с силикагелем (0-40% этилацетат/гексаны) с получением 50 мг (14%) трет-бутил-(2-формил-3-гидроксифенил)карбамата. MS (ESI) масса/заряд 238 $[M+H]^+$.

Стадия 4.

Трет-бутил-(2-формил-3-гидроксифенил)карбамат (50 мг, 0,21 ммоль) и хлорид 3-(хлорметил)-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-1-иума (57 мг, 0,21 ммоль) растворяли в DMF (3 мл). Раствор продували газообразным Ar. Добавляли карбонат калия (116 мг, 0,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в термоблоке при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (50 мл) и этилацетат (50 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия. После выпаривания остаток очищали при помощи хроматографии с силикагелем (5-50% этилацетат/гексаны) с получением после лиофилизации из ацетонитрила/воды 5 мг (5%) трет-бутил-(2-формил-3-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)фенил)карбамата в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,51 (s, 1H), 8,74 (d, J=4,81 Гц, 1H), 8,06 (d, J=7,84 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,48 (t, J=8,22 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,64 (d, J=6,51 Гц, 1H), 1,47 (d, J=4,57 Гц, 6H), 1,41 (s, 9H). MS (ESI) масса/заряд 437 $[M+H]^+$.

GBT1131



GBT1131- (S)-2-гидрокси-6-((6-оксо-1-фенилпиперидин-2-ил)метокси)бензальдегид.

Стадия 1.

К суспензии (S)-6-оксопиперидин-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 6,99 ммоль) в EtOH (4 мл) при 0°C добавляли $SOCl_2$ (0,61 мл, 8,39 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч ее концентрировали с удалением всех растворителей, высушивали в высоком вакууме с получением соответствующего сложного этилового эфира. Сложный эфир растворяли в EtOH (15 мл) и добавляли $NaBH_4$ (300 мг) при 0°C, смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 15 ч. Смесь гасили насыщ. NH_4Cl , отфильтровывали нерастворимые вещества и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (DCM/MeOH=90:10) с получением (S)-6-(гидроксиметил)пиперидин-2-она (450 мг) в виде белого твердого вещества.

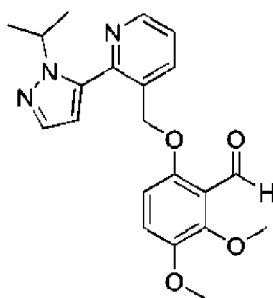
Стадия 2.

К суспензии (S)-6-(гидроксиметил)пиперидин-2-она (150 мг, 1,16 ммоль) и йодбензола (0,35 г, 1,74 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли CuI (0,09 г, 0,46 ммоль), N,N -диметилендиамин (0,04 мл, 0,35 ммоль), K_3PO_4 (0,49 г, 2,32 ммоль). После нагрева при 100°C в течение 24 ч смесь охлаждали и разводили EtOAc, органический слой промывали соляным раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=100:0-0:100) с получением (S)-6-(гидроксиметил)-1-фенилпиперидин-2-она (85 мг).

Стадия 3.

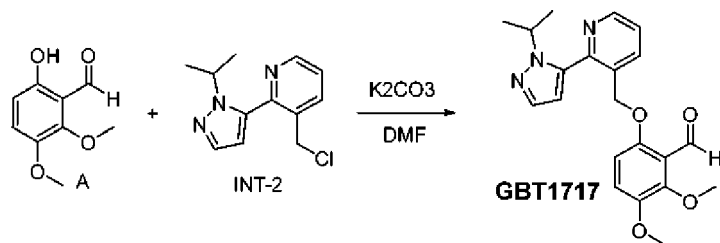
К раствору (S)-6-(гидроксиметил)-1-фенилпиперидин-2-она (85 мг, 0,44 ммоль) и 2,6-дигидроксibenзальдегида (0,08 г, 0,57 ммоль) в THF (5 мл) добавляли PPh_3 (на полимерной подложке, 550 мг, 0,66 ммоль) и DIAD (0,13 мл, 0,66 ммоль) при 0°C. После подогрева до комнатной температуры и дополнительного перемешивания в течение 2 ч его разводили AcCN, нерастворимый материал отфильтровывали и фильтрат концентрировали и подвергали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-2-гидрокси-6-((6-оксо-1-фенилпиперидин-2-ил)метокси)бензальдегида (31 мг). 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 11,90 (d, J=0,4 Гц, 1H), 10,08 (d, J=0,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 6,60 - 6,43 (m, 1H), 6,11 (dd, J=8,3, 0,8 Гц, 1H), 4,25 (qd, J=5,7, 4,2 Гц, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 2H), 2,77 - 2,53 (m, 2H), 2,29 - 1,87 (m, 4H). Найденное с помощью MS (M+H) значение для $C_{19}H_{19}NO_4$ 326,5.

GBT001717

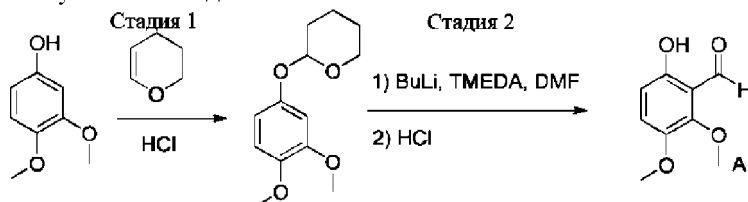


6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-
2,3-диметоксибензальдегид

GBT1717- 6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2,3-диметоксибензальдегид. Соединение получали путем О-алкилирования 6-гидрокси-2,3-диметоксибензальдегида (А) и хлористоводородной соли 3-(хлорметил)-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридина (INT-2) в соответствии со схемой 9, стадия 4 реакции. После очистки при помощи испарительной колонки получали продукт в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 10,49 (t, $J=0,4$ Гц, 1H), 8,69 (dd, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,29 (ddd, $J=8,0, 1,7, 0,9$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,9, 0,5$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,52 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,36 (dd, $J=1,9, 0,4$ Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,59 (hept, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J=0,4$ Гц, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,46 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). Найденное с помощью MS ($M+H$) значение для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ 382,5.



Получение промежуточного соединения А.



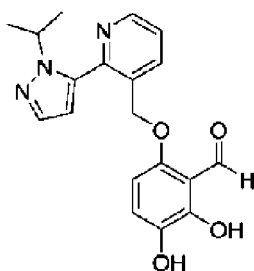
Стадия 1.

К суспензии 3,4-диметоксифенола (2,0 г, 12,97 ммоль) в дигидропиране (2 мл, 21,87 ммоль) при температуре окружающей среды добавляли 1 каплю конц. HCl. После перемешивания в течение 1 ч раствор разводили EtOAc, органический слой промывали насыщ. NaHCO_3 , соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колонки (гексаны/EtOAc=65:35) с получением 2-(3,4-диметоксифенокси)тетрагидро-2H-пирана (2,9 г).

Стадия 2.

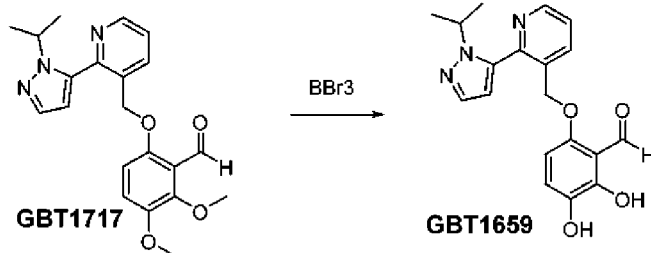
К раствору 2-(3,4-диметоксифенокси)тетрагидро-2H-пирана (1,0 г, 4,2 ммоль) в THF (6 мл) при 0°C добавляли TMEDA (0,72 мл, 4,83 ммоль) и BuLi (2,5 M, 2,02 мл, 5,05 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 ч при 0°C к нему добавляли DMF (1,3 мл). После перемешивания в течение 1 ч к смеси добавляли 6 н HCl (4 мл) и перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды, дополнительно добавляли 12 н HCl (2 мл) для приведения реакции к завершению. Раствор разводили EtOAc и водой, органический слой отделяли и промывали соляным раствором, высушивали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной хроматографии с получением 6-гидрокси-2,3-диметоксибензальдегида (490 мг).

GBT001659



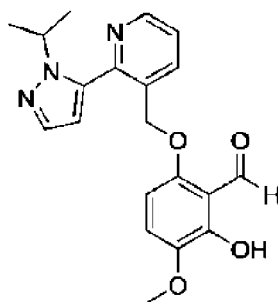
2,3-дигидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид

GBT1659 - 2,3-дигидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид.



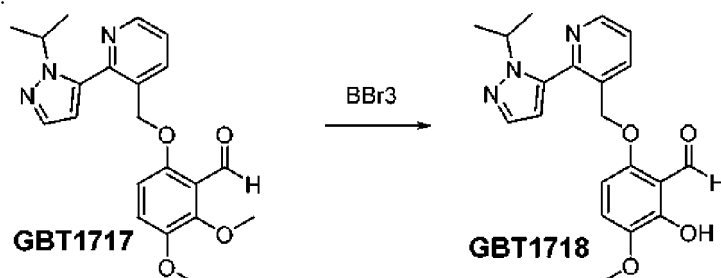
К раствору 6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2,3-диметоксибензальдегида (24 мг, 0,05 ммоль) добавляли BBr_3 (1 М, 0,5 мл), после перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением 2,3-дигидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегида (10 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 12,01 (s, 1H), 10,32 (d, $J=0,5$ Гц, 1H), 8,74 (dd, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 8,00 - 7,92 (m, 1H), 7,60 (dd, $J=1,9, 0,6$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,34 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,19 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,64 (hept, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). Найденное с помощью MS ($M+H$) значение для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: 354,4.

GBT001718



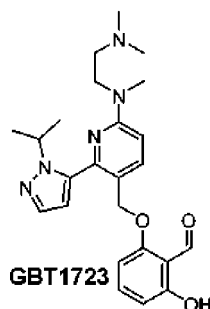
2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензальдегид

GBT1718 - 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензальдегид.

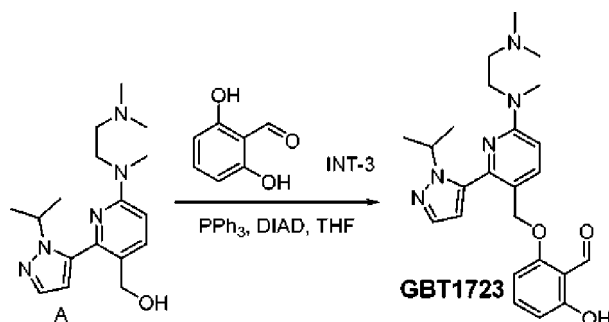


К раствору 6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2,3-диметоксибензальдегида (50,00 мг; 0,13 ммоль) в DCM (0,8 мл) при температуре окружающей среды добавляли трехбромистый бор (0,13 мл; 1,00 моль/л). После перемешивания в течение 5 мин красную смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-3-метоксибензальдегида (15 мг). ^1H ЯМР (400 МГц,

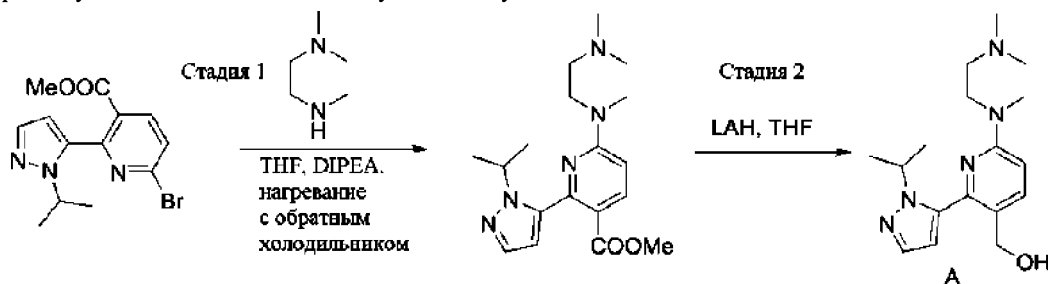
Хлороформ-d δ 12,15 (d, $J=0,6$ Гц, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,74 (dd, $J=4,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,97 (ddd, $J=7,9, 1,6, 0,7$ Гц, 1H), 7,60 (dd, $J=1,8, 0,5$ Гц, 1H), 7,41 (dd, $J=7,9, 4,8$ Гц, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 1H), 6,34 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,18 (d, $J=8,9$ Гц, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,72 - 4,57 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,47 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). Найденное с помощью MS ($M+H$) значение для $C_{20}H_{21}N_3O_4$ 368,4.

GBT001723

GBT001723 - 2-((6-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-6-гидроксibenзальдегид. Соединение получали путем связывания по Мицунобу (6-((2-(диметиламино)этил)(метил)амино)-2-(1-изопропил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метанола (A) с 2,6-дигидроксibenзальдегидом (INT-3) в соответствии со схемой 9, стадия 3 реакции. После очистки при помощи испарительной колонки получали продукт в виде зеленого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$, ppm): 11,87 (br s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,54 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (t, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,20 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,90 - 4,60 (m, 1H), 3,61 (t, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,43 (t, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,39 (d, $J=6,8$ Гц, 6H); MS (ES, масса/заряд:) 438,4 $[M+1]^+$.



Промежуточное соединение A получали следуя схеме ниже.

**Промежуточное соединение из GBT1252****Стадия 1.**

В 25-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-6-бром-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,3 г, 4,01 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (15 мл). К реакционной смеси добавляли DIPEA (1,55 г, 3,00 экв.) и [2-(диметиламино)этил](метил)амин (2,4 г, 23,49 ммоль, 5,00 экв.). Полученный в результате раствор нагревали до температуры образования флегмы в течение 24 ч и затем его гасили 30 мл воды. Полученный в результате раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Объединенные органические слои промывали 1×80 мл воды и 1×80 мл соляного раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку с силикагелем, содержащую дихлорметан/метанол (30:1-15:1) в качестве элюента, с получением 1,22 г (88%) метил-6-[[2-(диметиламино)этил](метил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-карбоксилата в виде светло-желтого масла.

Стадия 2.

В 100-мл круглодонную колбу помещали раствор метил-6-[[2-(диметиламино)этил](метил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил]пиридин-3-карбоксилата (1,2 г, 3,47 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл). За этим следовало добавление LAH (330 мг, 8,70 ммоль, 2,50 экв.) порциями при 0°C.

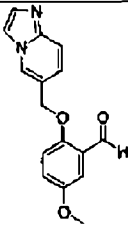
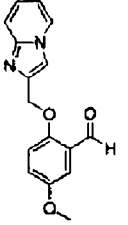
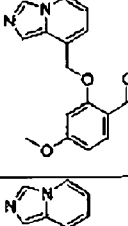
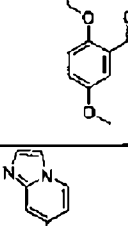
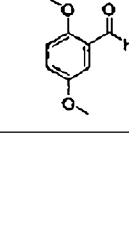
Полученный в результате раствор перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили путем добавления 0,5 мл воды, 0,5 мл 2,5 М гидроксида натрия (водн.). Полученный в результате раствор развели 50 мл этилацетата. Твердые вещества отфильтровывали и промывали THF 3 раза. Полученную в результате смесь концентрировали в вакууме. Это давало 1,1 г (100%) (6-[[2-(диметиламино)этил](метил)амино]-2-[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил]пиридин-3-ил)метанола в виде бесцветного масла.

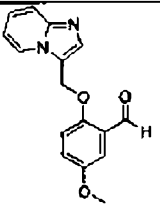
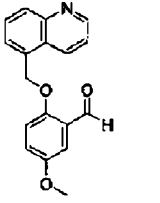
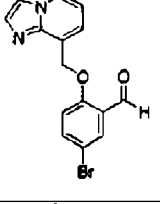
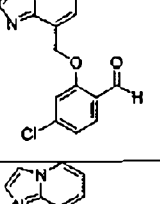
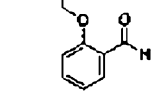
Из нижеследующего будет понятно, что хотя конкретные варианты осуществления настоящего изобретения были описаны в данном документе с целью иллюстрации, могут быть произведены различные модификации, не выходящие за рамки сути и объема настоящего изобретения.

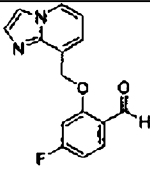
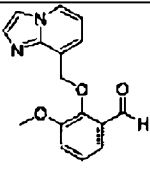
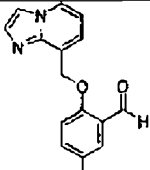
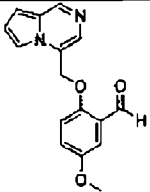
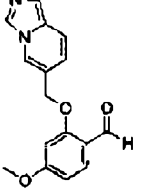
По всему описанию настоящего изобретения, делаются ссылки на различные патентные заявки и публикации, каждая из которых включена в данный документ во всей своей полноте посредством ссылки. Используемая в данном документе таблица 1 включает соединения, описанные ниже, или их таутомеры, или фармацевтически приемлемые соли:

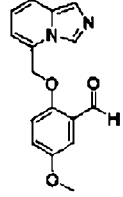
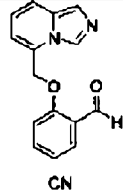
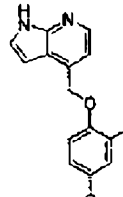
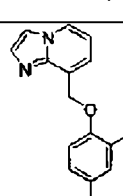
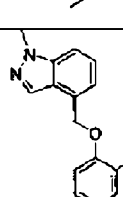
2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-5-метоксибензальдегид,
 2-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметокси)-5-метоксибензальдегид,
 2-(имидазо[1,5-а]пиридин-8-илметокси)-5-метоксибензальдегид,
 5-метокси-2-(хинолин-5-илметокси)бензальдегид,
 5-метокси-2-((1-метил-1Н-индазол-4-ил)метокси)бензальдегид,
 5-метокси-2-((8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси)бензальдегид,
 2-((1Н-индазол-4-ил)метокси)-5-метоксибензальдегид,
 5-метокси-2-(пиридин-3-илметокси)бензальдегид,
 2-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-5-метоксибензальдегид,
 2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид,
 2-((3-(2Н-тетразол-5-ил)бензил)окси)-6-гидроксибензальдегид,
 2-((4-(2Н-тетразол-5-ил)бензил)окси)-6-гидроксибензальдегид,
 метил-4-((2-формилфенокси)метил)бензоат,
 4-((2-формилфенокси)метил)бензойная кислота,
 метил-3-((2-формилфенокси)метил)бензоат,
 2-бром-3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид,
 2-гидрокси-6-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид,
 2-гидрокси-6-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид,
 2-фтор-6-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид,
 2-фтор-6-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид,
 2-фтор-6-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид и
 1-(2-формил-3-гидроксибензил)пиперидин-4-карбоновая кислота или его таутомер,
 или фармацевтически приемлемая соль.

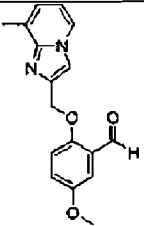
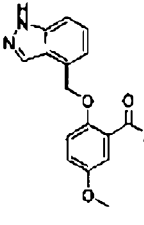
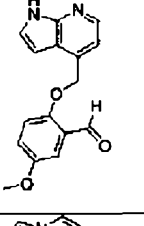
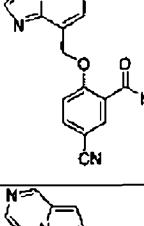
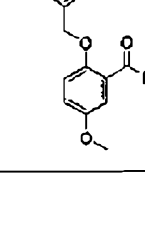
Соединение	Структура	Название
1		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-5-метоксибензальдегид
2		4-формил-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)бензонитрил
3		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-4-метоксибензальдегид

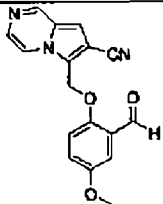
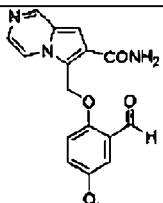
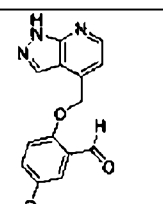
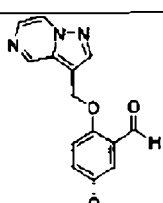
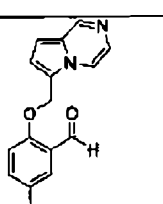
4		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-илметокси)- 5-метоксибензальдегид
5		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметокси)- 5-метоксибензальдегид
6		2-(имидазо[1,5-а]пиридин-8-илметокси)- 4-метоксибензальдегид
7		2-(имидазо[1,5-а]пиридин-8-илметокси)- 5-метоксибензальдегид
8		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-илметокси)- 5-метоксибензальдегид

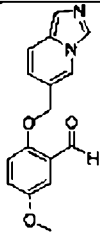
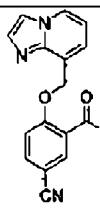
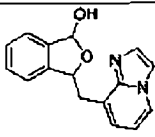
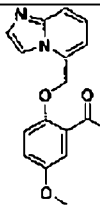
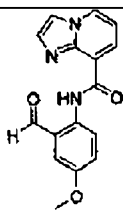
9		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-илметокси)- 5-метоксибензальдегид
10		5-метокси-2-(хинолин-5- илметокси)бензальдегид
11		5-бром-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8- илметокси)бензальдегид
12		4-хлор-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8- илметокси)бензальдегид
13		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8- илметокси)бензальдегид

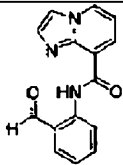
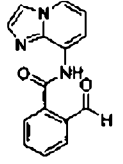
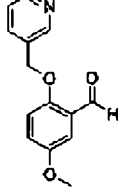
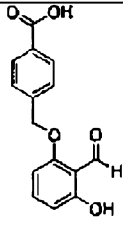
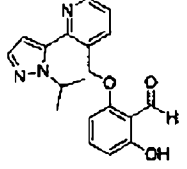
14		4-фтор-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)бензальдегид
15		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-3-метоксибензальдегид
16		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-5-метилбензальдегид
17		5-метокси-2-(пирроло[1,2-а]пиазин-4-илметокси)бензальдегид
18		2-(имидазо[1,5-а]пиридин-6-илметокси)-4-метоксибензальдегид

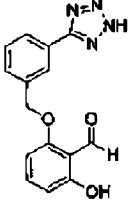
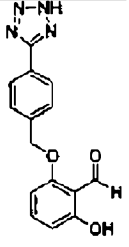
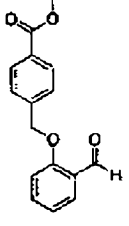
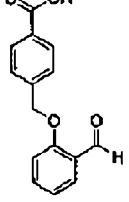
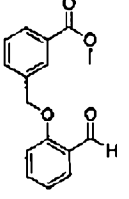
19		2-(имидазо[1,5-а]пиридин-5-илметокси)- 5-метоксибензальдегид
20		3-формил-4-(имидазо[1,5-а]пиридин-5- илметокси)бензонитрил
21		2-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4- ил)метокси)-5-метоксибензальдегид
22		5-этил-2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8- илметокси)бензальдегид
23		5-метокси-2-((1-метил-1H-индазол-4- ил)метокси)бензальдегид

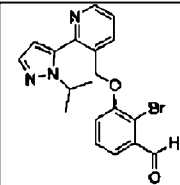
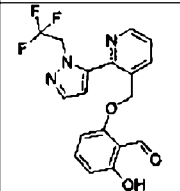
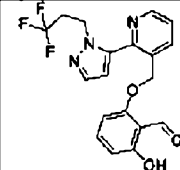
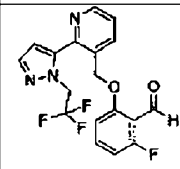
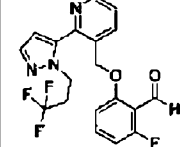
24		5-метокси-2-((8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси)бензальдегид
25		2-((1H-индазол-4-ил)метокси)-5-метоксибензальдегид
26		2-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)метокси)-5-метоксибензальдегид
27		3-формил-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)бензонитрил
28		5-метокси-2-(пирроло[1,2-а]пиазин-6-илметокси)бензальдегид

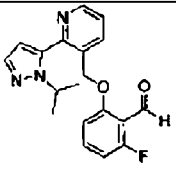
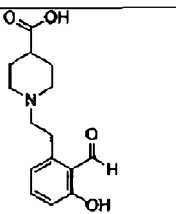
29		6-((2-формил-4-метоксифенокси)метил)пирроло[1,2-а]пиразин-7-карбонитрил
30		6-((2-формил-4-метоксифенокси)метил)пирроло[1,2-а]пиразин-7-карбоксамид
31		2-((1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)метокси)-5-метоксибензальдегид
32		5-метокси-2-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-илметокси)бензальдегид
33		5-метокси-2-(пирроло[1,2-а]пиразин-6-илметокси)бензальдегид

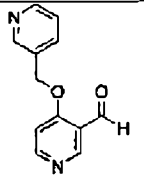
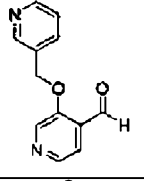
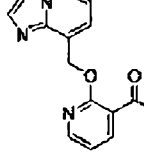
34		2-(имидазо[1,5-а]пиридин-6-илметокси)- 5-метоксибензальдегид
35		3-формил-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-8- илметокси)бензонитрил
36		3-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметил)- 1,3-дигидроизобензофуран-1-ол
37		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-илметокси)- 5-метоксибензальдегид
38		N-(2-формил-4- метоксифенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8- карбоксамид

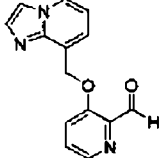
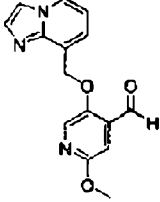
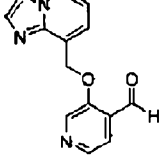
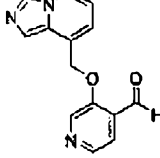
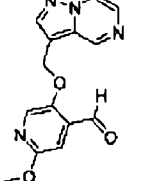
39		N-(2-формилфенил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид
40		2-формил-N-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)бензамид
41		5-метокси-2-(пиридин-3-илметокси)бензальдегид
42		4-((2-формил-3-гидроксифенокси)метил)бензойная кислота
43		2-гидрокси-6-((2-(1-изопропил-1H-пирозол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид

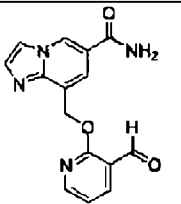
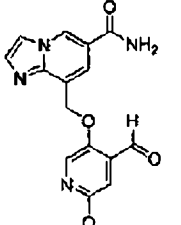
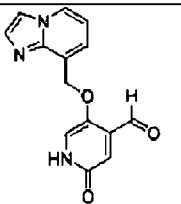
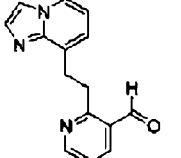
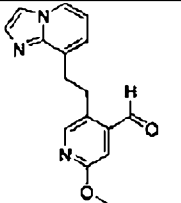
44		2-((3-(2H-тетразол-5-ил)бензил)окси)-6-гидроксибензальдегид
45		2-((4-(2H-тетразол-5-ил)бензил)окси)-6-гидроксибензальдегид
46		Метил-4-((2-формилфенокси)метил)бензоат
47		4-((2-формилфенокси)метил)бензойная кислота
48		Метил-3-((2-формилфенокси)метил)бензоат

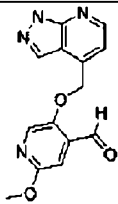
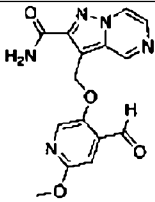
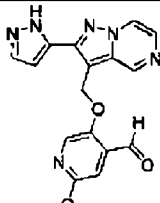
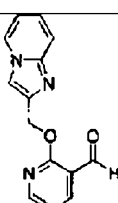
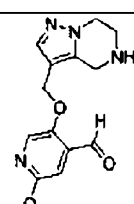
49		2-бром-3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид
50		2-гидрокси-6-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид
51		2-гидрокси-6-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид
52		2-фтор-6-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид
53		2-фтор-6-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид

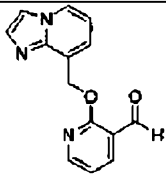
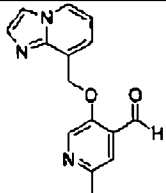
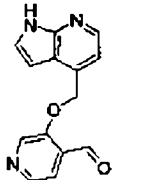
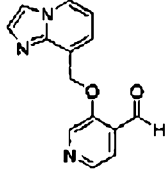
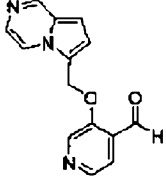
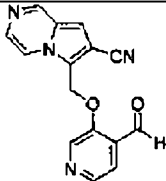
54		2-фтор-6-((2-((1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)бензальдегид
55		1-(2-формил-3-гидроксибензил)пиперидин-4-карбоновая кислота

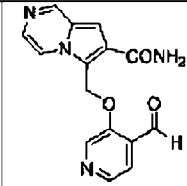
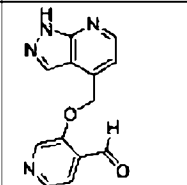
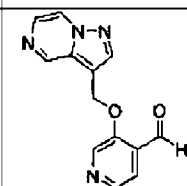
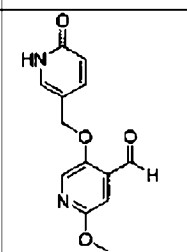
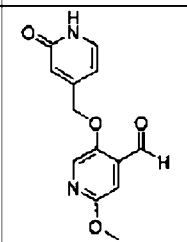
1		4-(пиридин-3-илметокси)никотинальдегид
2		3-(пиридин-3-илметокси)изоникотинальдегид
3		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)никотинальдегид

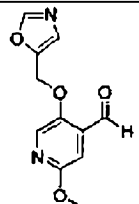
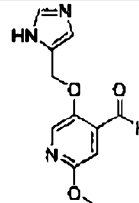
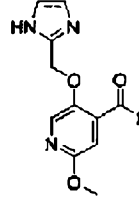
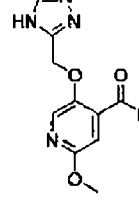
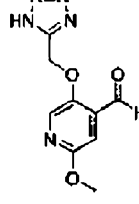
4		3-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)пиколинальдегид
5		5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
6		3-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)изоникотинальдегид
7		3-(имидазо[1,5-а]пиридин-8-илметокси)изоникотинальдегид
8		2-метокси-5-(пиразоло[1,5-а]пиразин-3-илметокси)изоникотинальдегид

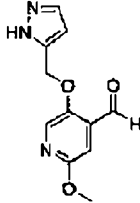
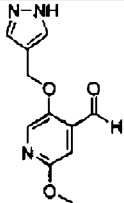
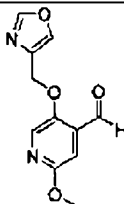
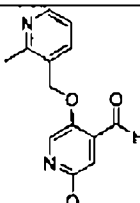
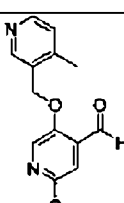
9		8-((3-формилпиридин-2-илокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид
10		8-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид
11		5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбальдегид
12		2-(2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)этил)никотинальдегид
13		5-(2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)этил)-2-метоксизоникотинальдегид

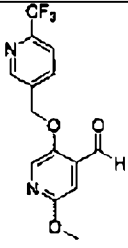
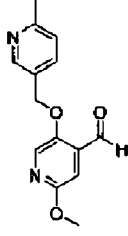
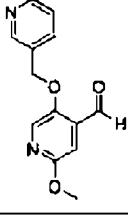
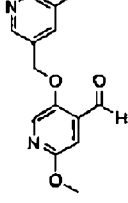
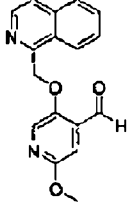
14		5-((1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
15		3-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиразин-2-карбоксамид
16		5-((2-(1H-пиразол-5-ил)пиразоло[1,5- <i>a</i>]пиразин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
17		2-(имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-2-илметокси)никотинальдегид
18		2-метокси-5-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5- <i>a</i>]пиразин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид

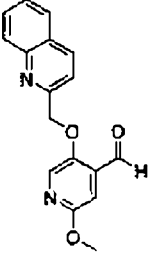
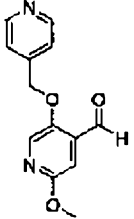
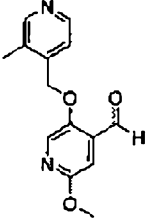
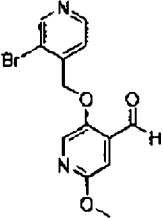
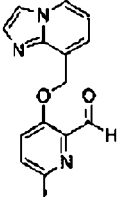
19		2-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)никотинальдегид
20		5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-2-метилизоникотинальдегид
21		3-((1H-пирроло[2,3-б]пиридин-4-ил)метокси)изоникотинальдегид
22		3-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)изоникотинальдегид
23		3-(пирроло[1,2-а]пиазин-6-илметокси)изоникотинальдегид
24		6-((4-формилпиридин-3-илокси)метил)пирроло[1,2-а]пиазин-7-карбонитрил

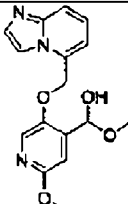
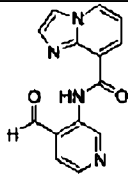
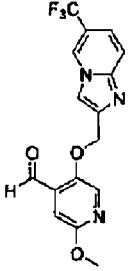
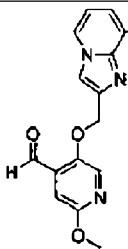
25		6-((4-формилпиридин-3-илокси)метил)пирроло[1,2-а]пиазин-7-карбоксамид
26		3-((1H-пиазоло[3,4-b]пиридин-4-ил)метокси)изоникотинальдегид
27		3-(пиазоло[1,5-a]пиазин-3-илметокси)изоникотинальдегид
28		2-метокси-5-((6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
29		2-метокси-5-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метокси)изоникотинальдегид

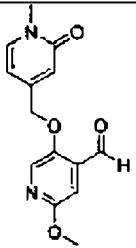
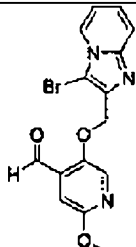
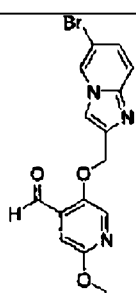
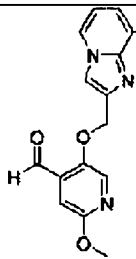
30		2-метокси-5-(оксазол-5-илметокси)изоникотинальдегид
31		5-((1H-имидазол-5-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
32		5-((1H-имидазол-2-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
33		5-((4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
34		5-((1H-тетразол-5-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид

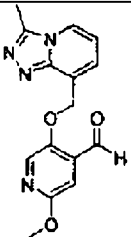
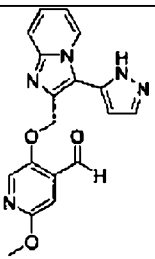
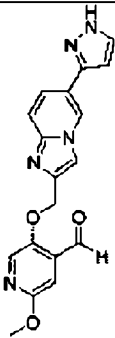
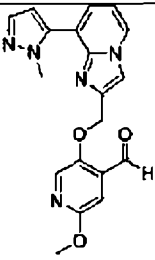
35		5-((1H-пиразол-5-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
36		5-((1H-пиразол-4-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
37		2-метокси-5-(оксазол-4-илметокси)изоникотинальдегид
38		2-метокси-5-((2-метилпиридин)-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
39		2-метокси-5-((4-метилпиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид

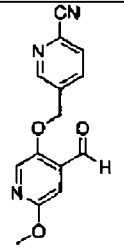
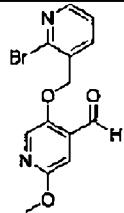
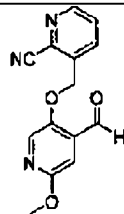
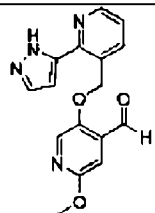
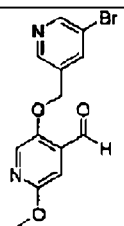
40		2-метокси-5-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
41		2-метокси-5-((6-метилпиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
42		2-метокси-5-(пиридин-3-илметокси)изоникотинальдегид
43		2-метокси-5-((5-метилпиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
44		5-(изохинолин-1-илметокси)-2-метоксиизоникотинальдегид

45		2-метокси-5-(хинолин-2-илметокси)изоникотинальдегид
46		2-метокси-5-(пиридин-4-илметокси)изоникотинальдегид
47		2-метокси-5-((3-метилпиридин-4-ил)метокси)изоникотинальдегид
48		5-((3-бромпиридин-4-ил)метокси)- 2-метоксиизоникотинальдегид
49		3-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-6-метилпиколинальдегид

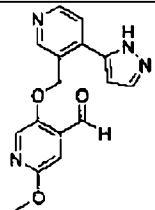
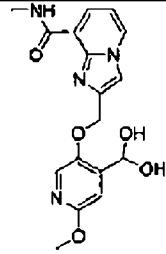
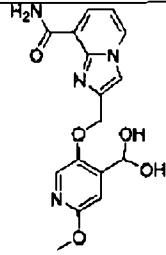
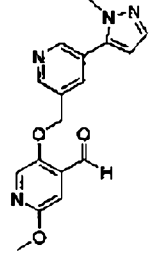
50		(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-илметокси)-2-метоксипиридин-4-ил)метокси)метанол
51		N-(4-формилпиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид
52		2-метокси-5-((6-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси)изоникотинальдегид
53		Метил-2-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксилат

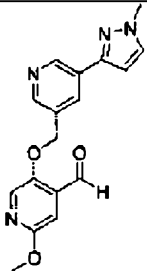
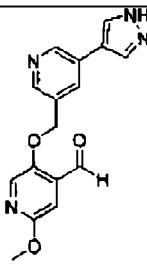
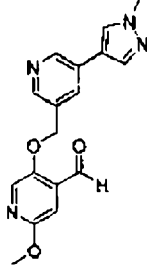
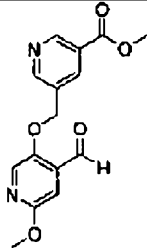
54		2-метокси-5-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метокси)изоникотинальдегид
55		5-((3-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
56		5-((6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
57		5-((8-бромимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид

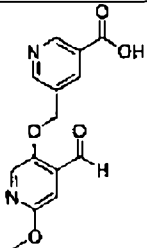
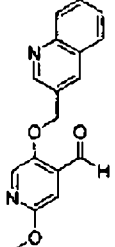
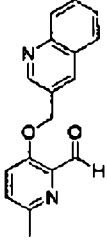
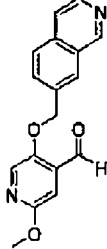
58		2-метокси-5-((3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-ил)метокси)изоникотинальдегид
59		5-((3-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
60		5-((6-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
61		2-метокси-5-((8-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метокси)изоникотинальдегид

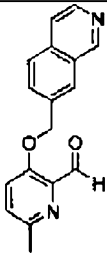
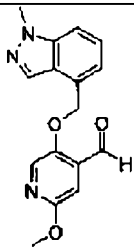
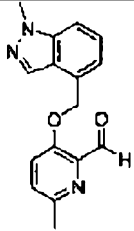
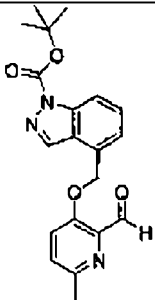
62		5-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)пиколинонитрил
63		5-((2-бромпиридин-3-ил)метокси)-2-метоксинизоникотинальдегид
64		3-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)пиколинонитрил
65		5-((2-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксинизоникотинальдегид
66		5-((5-бромпиридин-3-ил)метокси)-2-метоксинизоникотинальдегид

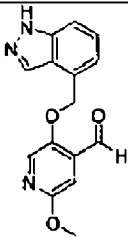
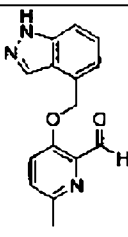
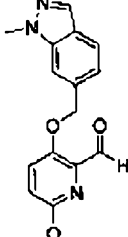
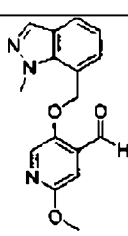
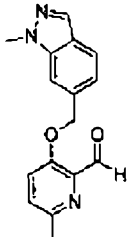
67		Метил-2-((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксилат
68		2-((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид
69		2-((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид
70		5-((5-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиникотинальдегид

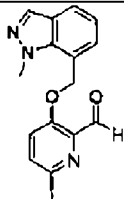
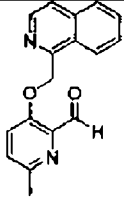
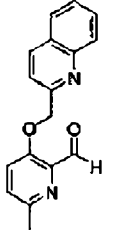
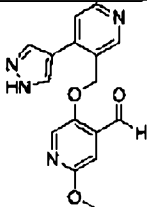
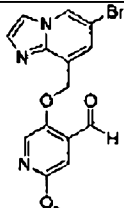
71		5-((4-(1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
72		2-((4-(дигидроксиметил)-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)-N-метилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид
73		2-((4-(дигидроксиметил)-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид
74		2-метокси-5-((5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид

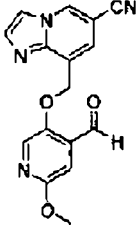
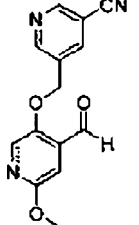
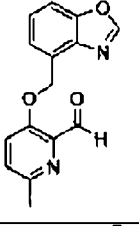
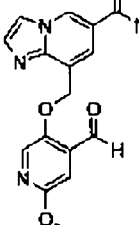
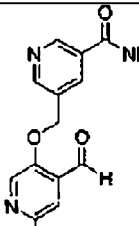
75		2-метокси-5-((5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
76		5-((5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
77		2-метокси-5-((5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
78		Метил-5-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)никотинат

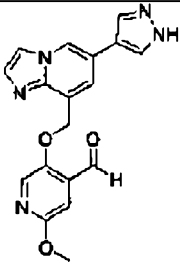
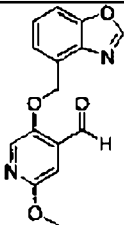
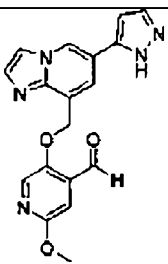
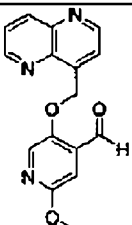
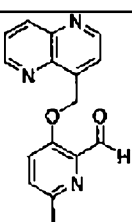
79		5-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)никотиновая кислота
80		2-метоксн-5-(хинолин-3-илметоксн)нзоникотинальдегид
81		6-метил-3-(хинолин-3-илметоксн)пиколинальдегид
82		5-(изохинолин-7-илметоксн)-2-метоксннзоникотинальдегид

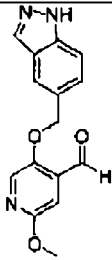
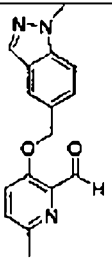
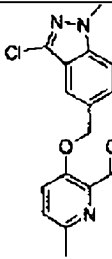
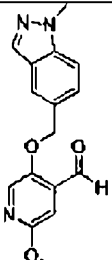
83		3-(изохинолин-7-илметокси)-6-метилпиколинальдегид
84		2-метокси-5-((1-метил-1H-индазол-4-ил)метокси)изоникотинальдегид
85		6-метил-3-((1-метил-1H-индазол-4-ил)метокси)пиколинальдегид
86		Трет-бутил-4-((2-формил-6-метилпиридин-3-илокси)метил)-1H-индазол-1-карбоксилат

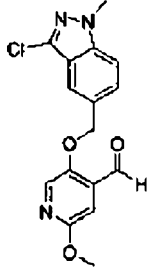
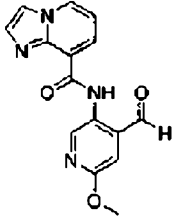
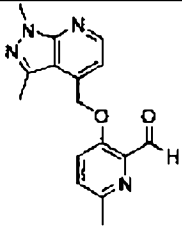
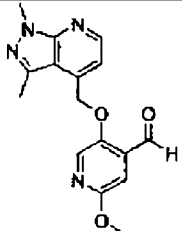
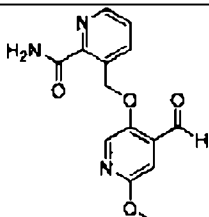
87		5-((1H-индазол-4-ил)метокси)-2-метокснизоникотинальдегид
88		3-((1H-индазол-4-ил)метокси)-6-метилпиколинальдегид
89		6-метокси-3-((1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)пиколинальдегид
90		2-метокси-5-((1-метил-1H-индазол-7-ил)метокси)изоникотинальдегид
91		6-метил-3-((1-метил-1H-индазол-6-ил)метокси)пиколинальдегид

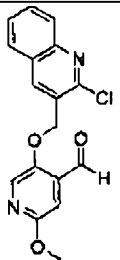
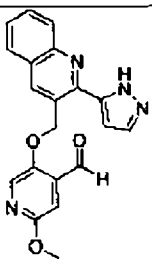
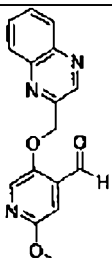
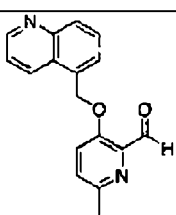
92		6-метил-3-((1-метил-1Н-индазол-7-ил)метокси)пиколиналдегид
93		3-(изохинолин-1-илметокси)-6-метилпиколиналдегид
94		6-метил-3-(хинолин-2-илметокси)пиколиналдегид
95		5-((4-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиникотинальдегид
96		5-((6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)-2-метоксиникотинальдегид

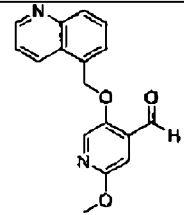
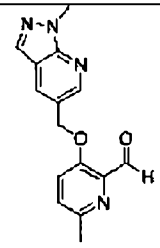
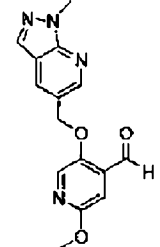
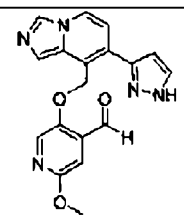
97		8-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбонитрил
98		5-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)никотинонитрил
99		3-(бензо[d]оксазол-4-илметокси)-6-метилпиколинальдегид
100		8-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксамид
101		5-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)никотинамид

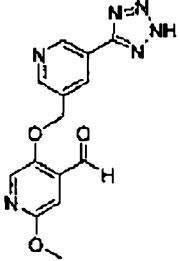
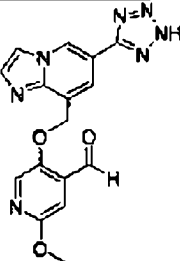
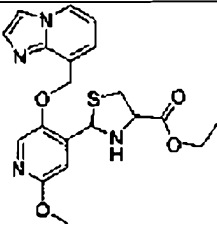
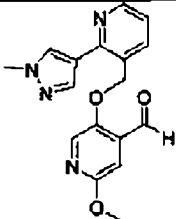
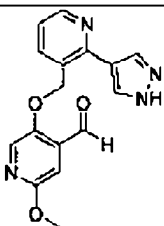
102		5-((6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
103		5-(бензо[d]оксазол-4-илметокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
104		5-((6-(1H-пиразол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
105		5-((1,5-нафтиридин-4-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
106		3-((1,5-нафтиридин-4-ил)метокси)-6-метилпиколинальдегид

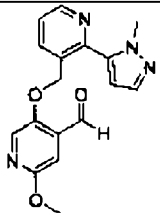
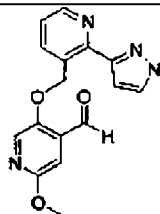
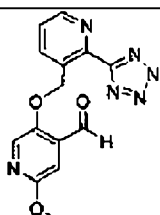
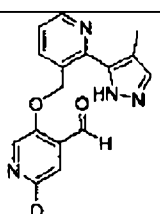
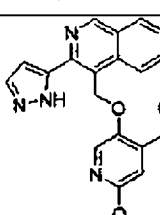
107		5-((1H-индазол-5-ил)метокси)-2-метокснизоникотинальдегид
108		6-метил-3-((1-метил-1H-индазол-5-ил)метокси)пиколинальдегид
109		3-((3-хлор-1-метил-1H-индазол-5-ил)метокси)-6-метилпиколинальдегид
110		2-метокси-5-((1-метил-1H-индазол-5-ил)метокси)изоникотинальдегид

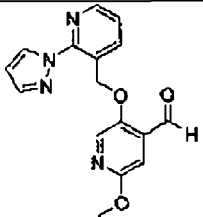
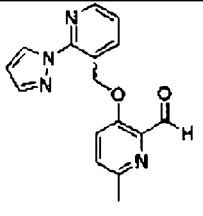
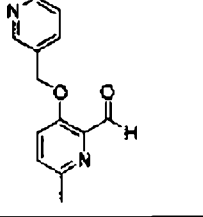
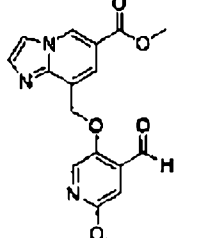
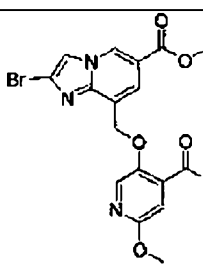
111		5-((3-хлор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)метокси)-2-метокснизоникотинальдегид
112		N-(4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксамид
113		3-((1,3-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)метокси)-6-метилпиколинальдегид
114		5-((1,3-диметил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин-4-ил)метокси)-2-метокснизоникотинальдегид
115		3-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)пиколинамид

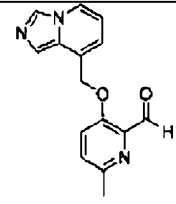
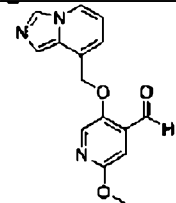
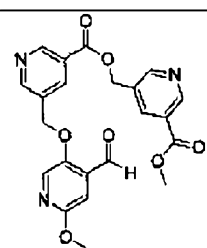
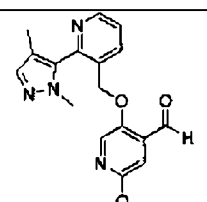
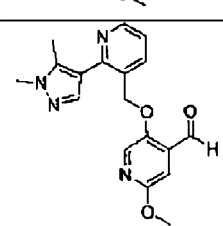
116		5-((2-хлорхинолин-3-ил)метокси)- 2-метоксиизоникотинальдегид
117		5-((2-(1Н-пиразол-5-ил)хинолин-3- ил)метокси)-2- метоксиизоникотинальдегид
118		2-метокси-5-(хиноксалин-2- илметокси)изоникотинальдегид
119		6-метил-3-(хинолин-5- илметокси)пиколинальдегид

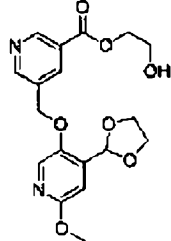
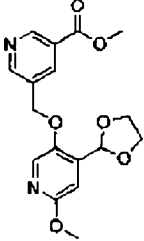
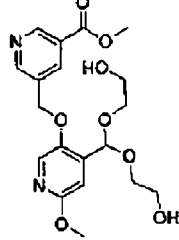
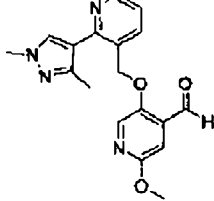
120		2-метокси-5-(хинолин-5-илметокси)изоникотинальдегид
121		6-метил-3-((1-метил-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-5-ил)метокси)пиколинальдегид
122		2-метокси-5-((1-метил-1H-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-5-ил)метокси)изоникотинальдегид
123		5-((7-(1H-пиразол-3-ил)имидазо[1,5- <i>a</i>]пиридин-8-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид

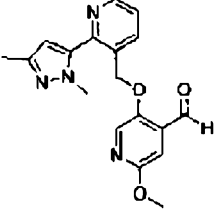
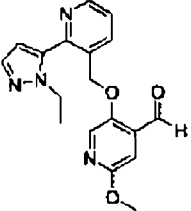
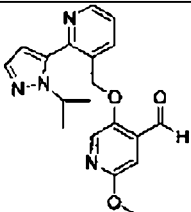
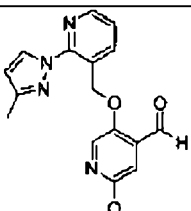
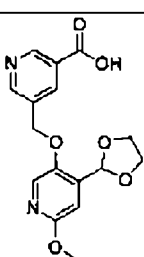
124		5-((5-(2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
125		5-((6-(2H-тетразол-5-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
126		Этил-2-(5-(имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)метокси)-2-метоксипиридин-4-ил)тиазолидин-4-карбоксилат
127		2-метокси-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
128		5-((2-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид

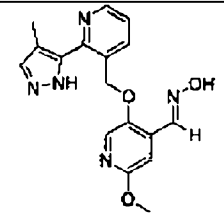
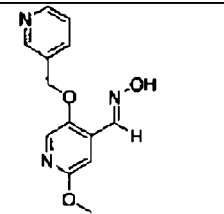
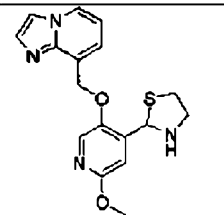
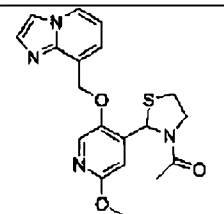
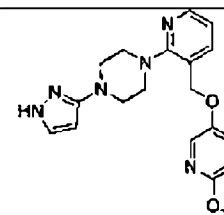
129		2-метокси-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
130		2-метокси-5-((2-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
131		5-((2-(2H-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
132		2-метокси-5-((2-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
133		5-((3-(1H-пиразол-5-ил)изохинолин-4-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид

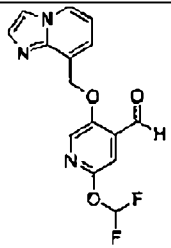
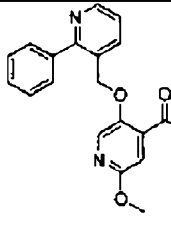
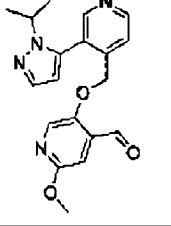
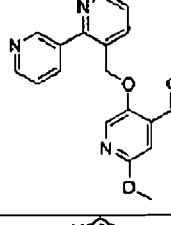
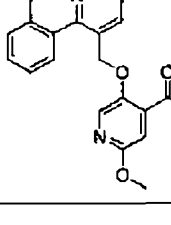
134		5-((2-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
135		3-((2-(1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)метокси)-6-метилпиколинальдегид
136		6-метил-3-(пиридин-3-илметокси)пиколинальдегид
137		Метил-8-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат
138		Метил-2-бром-8-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоксилат

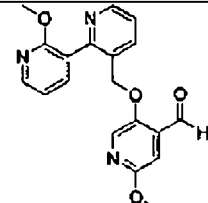
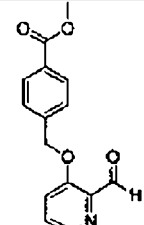
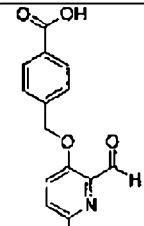
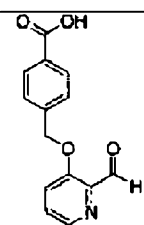
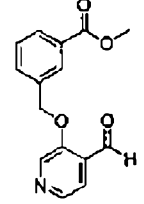
139		3-(имидазо[1,5-а]пиридин-8-илметокси)-6-метилпиколинальдегид
140		5-(имидазо[1,5-а]пиридин-8-илметокси)-2-метоксизоникотинальдегид
141		(5-(метоксикарбонил)пиридин-3-ил)метил-5-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)никотинат
142		5-((2-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
143		5-((2-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид

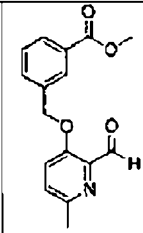
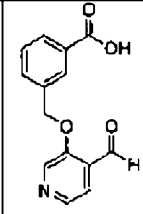
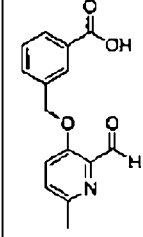
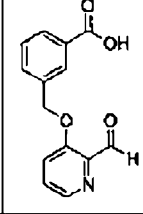
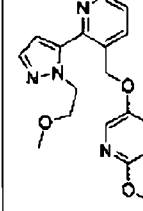
144		2-гидроксиэтил-5-(((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)никотинат
145		Метил-5-(((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)никотинат
146		Метил-5-(((4-(бис(2-гидроксиэтокси)метил)-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)никотинат
147		5-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид

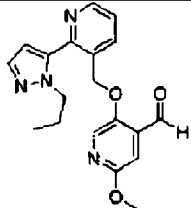
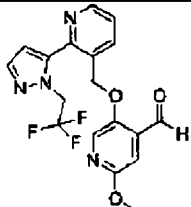
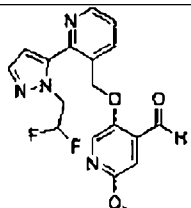
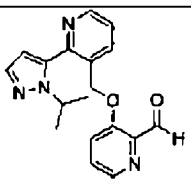
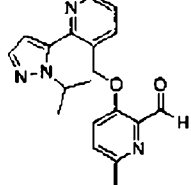
148		5-((2-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
149		5-((2-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
150		5-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
151		2-метокси-5-((2-(3-метил-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
152		5-(((4-(1,3-диоксолан-2-ил)-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)никотиновая кислота

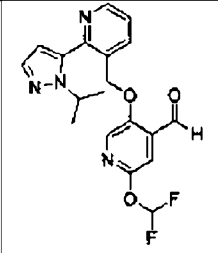
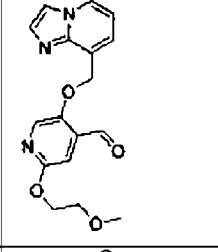
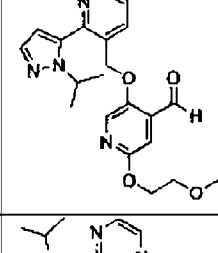
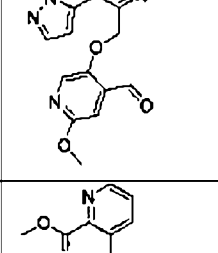
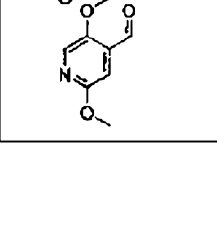
153		(E)-2-метокси-5-((2-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегидоксим
154		(E)-2-метокси-5-(пиридин-3-илметокси)изоникотинальдегидоксим
155		2-(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-2-метоксипиридин-4-ил)тиазолидин
156		1-(2-(5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-2-метоксипиридин-4-ил)тиазолидин-3-ил)этанон
157		5-((2-(4-(1H-пиразол-3-ил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид

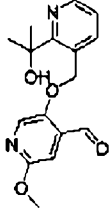
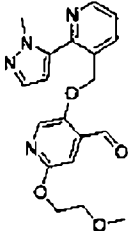
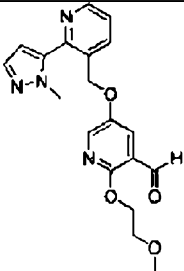
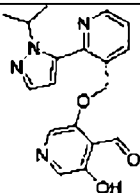
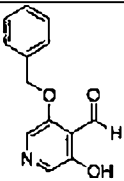
158		2-(дифторметокси)-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)изоникотинальдегид
159		2-метокси-5-((2-фенилпиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
160		5-((3-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
161		5-([2,3'-бипиридин]-3-илметокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
162		2-метокси-5-((2-(о-толил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид

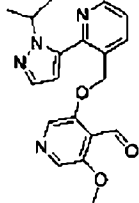
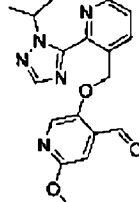
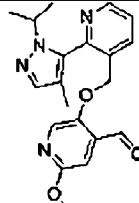
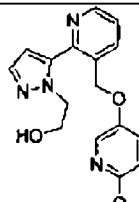
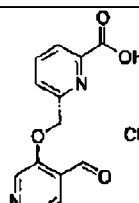
163		2-метокси-5-((2'-метокси-[2,3'- бипиридин]-3- ил)метокси)изоникотинальдегид
164		Метил-4-(((2-формилпиридин-3- ил)окси)метил)бензоат
165		4-(((2-формил-6-метилпиридин-3- ил)окси)метил)бензойная кислота
166		4-(((2-формилпиридин-3- ил)окси)метил)бензойная кислота
167		Метил-3-(((4-формилпиридин-3- ил)окси)метил)бензоат

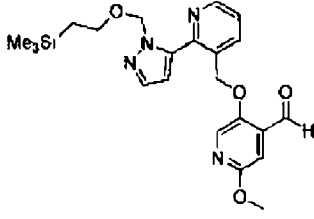
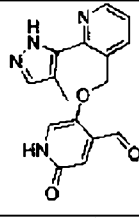
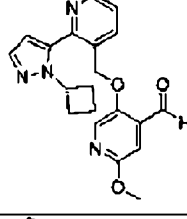
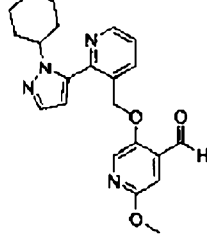
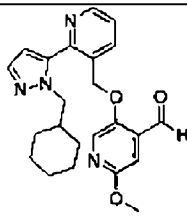
168		Метил-3-(((2-формил-6-метилпиридин-3-ил)окси)метил)бензоат
169		3-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)бензойная кислота
170		3-(((2-формил-6-метилпиридин-3-ил)окси)метил)бензойная кислота
171		3-(((2-формилпиридин-3-ил)окси)метил)бензойная кислота
172		2-метокси-5-((2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид

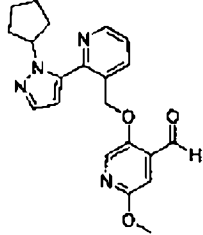
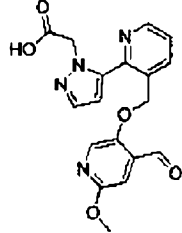
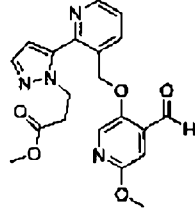
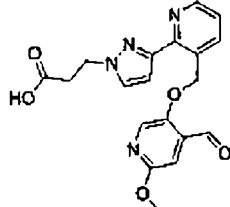
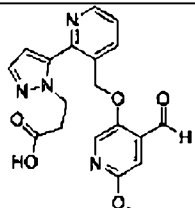
173		2-метокси-5-((2-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
174		2-метокси-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
175		5-((2-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
176		3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиколинальдегид
177		3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-6-метилпиколинальдегид

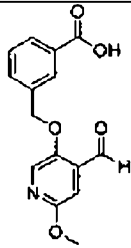
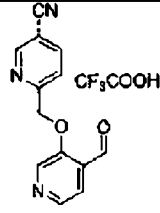
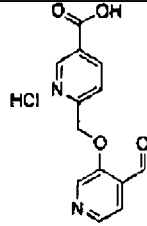
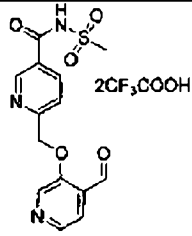
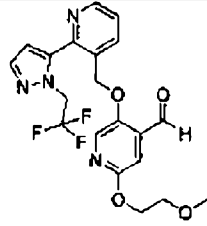
178		2-((диформетокси)-5-((2-(1- изопропил-1H-пиразол-5- ил)пиридин-3- ил)метокси)изоникотинальдегид
179		5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8- илметокси)-2-(2- метоксизэтокс)изоникотинальдеги д
180		5-((2-(1-изопропил-1H-пиразол-5- ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-(2- метоксизэтокс)изоникотинальдеги д
181		5-(3-(1-изопропил-1H-пиразол-5- ил)пирозин-2-ил)метокси)-2- метоксизоникотинальдегид
182		3-((4-формил-6-метоксипиридин- 3-илокси)метил)пиколинат

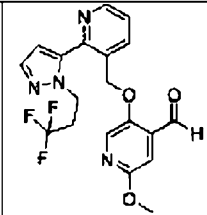
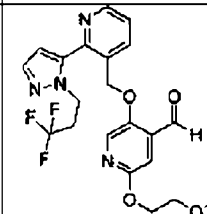
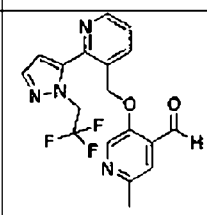
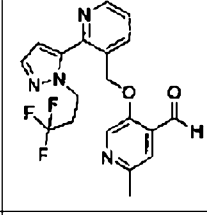
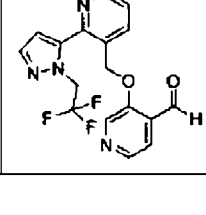
183		5-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид
184		2-(2-метоксиэтокси)-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
185		2-(2-метоксиэтокси)-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегид
186		3-гидрокси-5-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
187		3-(бензилокси)-5-гидроксиизоникотинальдегид

188		3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-5-метоксизоникотинальдегид
189		5-((2-(2-изопропил-2Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
190		5-((2-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
191		5-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
192		2,2,2-трифторуксусная кислота. 6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)пиколиновая кислота (1:1)

193		2-метокси-5-((2-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
194		5-((2-(4-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбальдегид
195		5-((2-(1-циклобутил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
196		5-((2-(1-циклогексил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид
197		5-((2-(1-циклогексилметил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксизоникотинальдегид

198		5-((2-(1-циклопентил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метокснизоникотинальдегид
199		2-(5-(3-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота
200		Метил-3-(5-(3-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат
201		3-(3-(3-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота
202		3-(5-(3-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота

203		3-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)бензойная кислота
204		6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)никотинитрил-2,2,2-трифторацетат
205		гидрохлорид 6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)никотиновой кислоты
206		2,2,2-трифторуксусная кислота: 6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)-N-(метилсульфонил)никотинамид (2:1)
207		2-(2-метоксиэтокси)-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид

208		2-метоксн-5-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метоксн)изоникотинальдегид
209		2-(2-метокснэтоксн)-5-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метоксн)изоникотинальдегид
210		2-метил-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метоксн)изоникотинальдегид
211		2-метил-5-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метоксн)изоникотинальдегид
212		3-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метоксн)изоникотинальдегид

213		3-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
214		3-хлор-5-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
215		3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-5-метилизоникотинальдегид
216		3-хлор-5-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
217		3-метил-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид

Соединение выбрано из 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)изоникотинальдегида (соединение 218), 5-гидрокси-2-(2-метоксиэтокси)никотинальдегида (соединение 219), 5-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбальдегида (соединение 220), 5-((2-(4-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбальдегида (соединение 221) или их таутомера, или фармацевтически приемлемой соли.

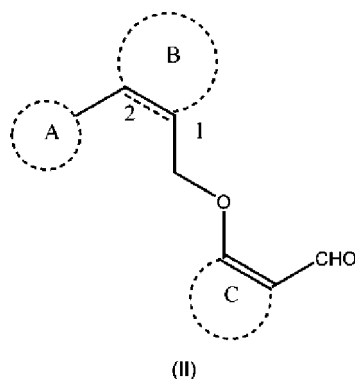
5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((5-метилпиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 5-(изохинолин-1-илметокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 2-метокси-5-(хинолин-2-илметокси)изоникотинальдегид,
 2-метокси-5-(пиридин-4-илметокси)изоникотинальдегид,
 3-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-6-метилпиколинальдегид,
 метил-2-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоксилат,
 2-метокси-5-((3-метил-[1,2,4]триазол[4,3-а]пиридин-8-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 5-((2-бромпиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((5-бромпиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 5-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)никотиновая кислота,
 2-метокси-5-(хинолин-3-илметокси)изоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((1-метил-1Н-индазол-4-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 трет-бутил-4-((2-формил-6-метилпиридин-3-илокси)метил)-1Н-индазол-1-карбоксилат,
 6-метил-3-((1-метил-1Н-индазол-6-ил)метокси)пиколинальдегид,
 6-метил-3-((1-метил-1Н-индазол-7-ил)метокси)пиколинальдегид,
 3-(изохинолин-1-илметокси)-6-метилпиколинальдегид,
 5-(бензо[д]оксазол-4-илметокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 3-((1,5-нафтиридин-4-ил)метокси)-6-метилпиколинальдегид,
 6-метил-3-((1-метил-1Н-индазол-5-ил)метокси)пиколинальдегид,
 6-метил-3-(хинолин-5-илметокси)пиколинальдегид,
 2-метокси-5-(хинолин-5-илметокси)изоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,

5-((2-(2Н-тетразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((2-(4-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 5-((3-(1Н-пиразол-5-ил)изохинолин-4-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-(имидазо[1,5-а]пиридин-8-илметокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 2-(диформметокси)-5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)изоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((2-фенилпиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 5-((3-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-4-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-([2,3'-бипиридин]-3-илметокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((2-(о-толил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((2'-метокси-[2,3'-бипиридин]-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 4-((2-формил-6-метилпиридин-3-ил)окси)метилбензойная кислота,
 4-((2-формилпиридин-3-ил)окси)метилбензойная кислота,
 метил-3-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)бензоат,
 метил-3-(((2-формил-6-метилпиридин-3-ил)окси)метил)бензоат,
 3-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)бензойная кислота,
 3-(((2-формил-6-метилпиридин-3-ил)окси)метил)бензойная кислота,
 3-(((2-формилпиридин-3-ил)окси)метил)бензойная кислота,
 2-метокси-5-((2-(1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((2-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 5-((2-(1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)пиколинальдегид,
 3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-6-метилпиколинальдегид,
 2-(диформметокси)-5-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 5-(имидазо[1,2-а]пиридин-8-илметокси)-2-(2-метоксиэтокси)изоникотинальдегид,
 5-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-(2-метоксиэтокси)изоникотинальдегид,
 5-((3-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиразин-2-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 3-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)пиколонат,
 5-((2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 2-(2-метоксиэтокси)-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 2-(2-метоксиэтокси)-5-((2-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)никотинальдегид,
 3-гидрокси-5-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 3-(бензилокси)-5-гидроксиизоникотинальдегид,
 3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-5-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(2-изопропил-2Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1-изопропил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)пиколиновая кислота,
 2,2,2-трифторуксусная кислота: 6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)пиколиновая кислота (1:1),
 2-метокси-5-((2-(1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 5-((2-(4-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбальдегид,
 5-((2-(1-циклобутил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1-циклогексил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 5-((2-(1-циклопентил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-2-метоксиизоникотинальдегид,
 2-(5-(3-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусная кислота,
 метил-3-(5-(3-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропаноат,
 3-(3-(3-((4-формил-6-метоксипиридин-3-илокси)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота,
 3-(5-(3-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)пропановая кислота,
 3-(((4-формил-6-метоксипиридин-3-ил)окси)метил)бензойная кислота,
 6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)никотинонитрил-2,2,2-трифторацетат,
 6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)никотиновая кислота,
 гидрохлорид 6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)никотиновой кислоты,

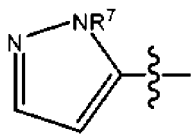
6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)-N-(метилсульфонил)никотинамид,
 2,2,2-трифторуксусная кислота: 6-(((4-формилпиридин-3-ил)окси)метил)-N-(метилсульфонил)никотинамид (2:1), 2-(2-метоксиэтокси)-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 2-метокси-5-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 2-(2-метоксиэтокси)-5-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 2-метил-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 2-метил-5-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 3-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 3-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 3-хлор-5-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид,
 3-((2-(1-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)-5-метилизоникотинальдегид,
 3-хлор-5-((2-(1-(3,3,3-трифторпропил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид и
 3-метил-5-((2-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)пиридин-3-ил)метокси)изоникотинальдегид
 или их таутомер, или фармацевтически приемлемая соль.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

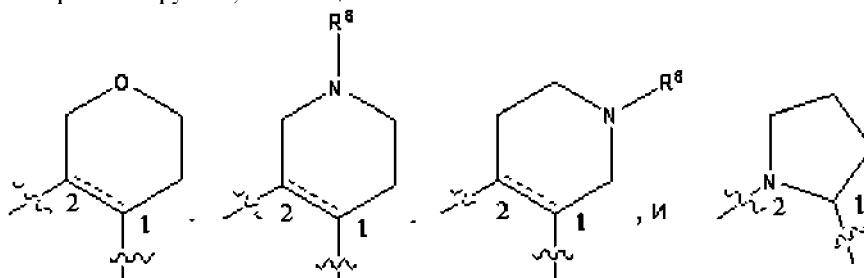
1. Соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где
 кольцо А представляет собой фенил, необязательно замещенный C₁-C₆алкокси; или



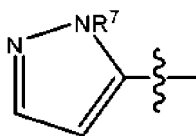
где R⁷ представляет собой C₁-C₆алкил;
 кольцо В выбрано из группы, состоящей из



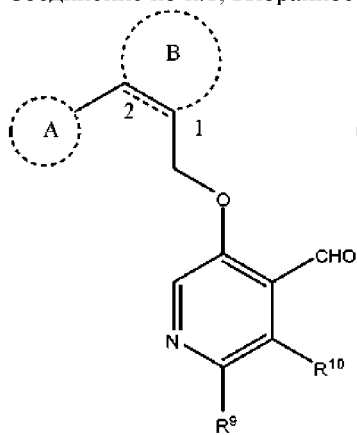
где R⁸ представляет собой C₁-C₆алкил или -CO-C₁-C₆алкил; и

представляет собой одинарную или двойную связь;
 кольцо С представляет собой фенил или 6-членный, содержащий азот гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, независимо выбранными из гидроксид, C₁-C₆алкила и C₁-C₆алкокси; и

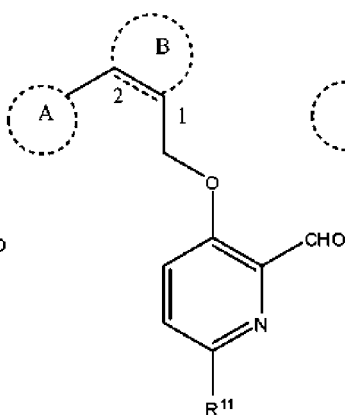
при условии, что, когда кольцо С представляет собой фенил;
 кольцо А не может представлять собой



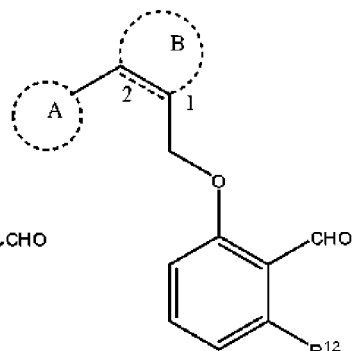
2. Соединение по п.1, выбранное из формул (IIA), (IIB) и (IIC)



(IIA)



(IIB)



(IIC)

или их фармацевтически приемлемых солей, в котором:

R^9 представляет собой водород, гидрокси или C_1 - C_6 алкокси;

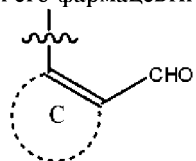
R^{10} представляет собой водород, гидрокси или C_1 - C_6 алкокси;

R^{11} представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил; и

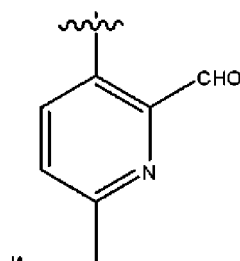
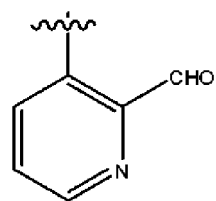
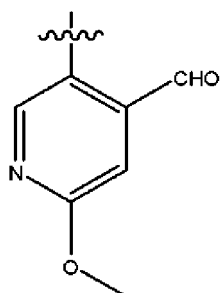
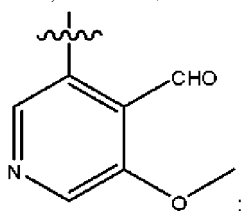
R^{12} представляет собой гидрокси.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором кольцо А представляет собой фенил, замещенный C_1 - C_6 алкокси.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

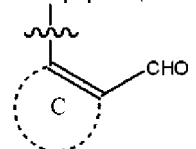


выбрано из группы, состоящей из:

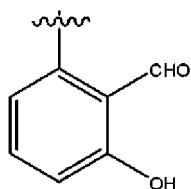


и

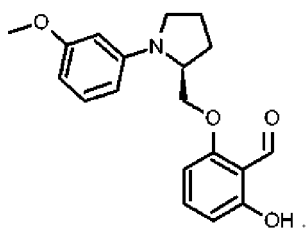
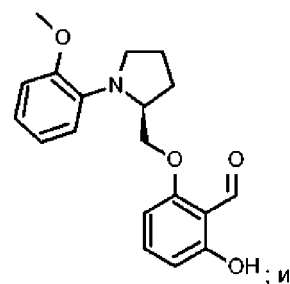
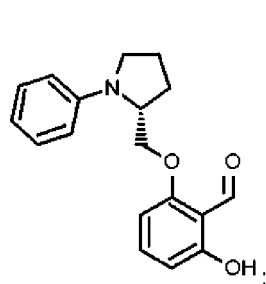
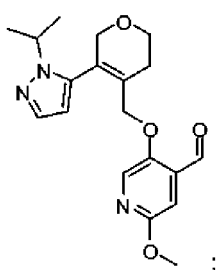
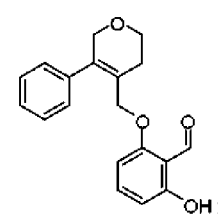
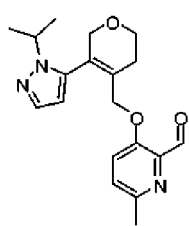
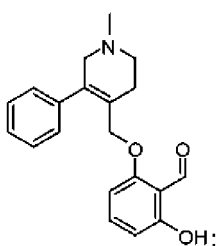
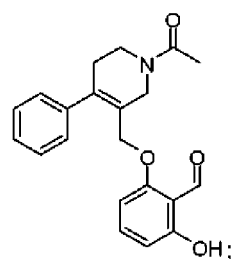
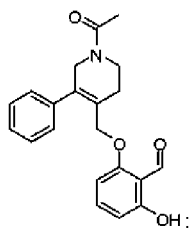
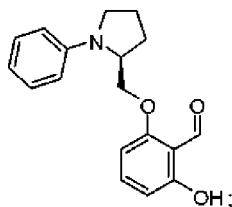
5. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором



представляет собой



6. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Применение соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли для повышения сродства серповидного гемоглобина (HbS) к кислороду у субъекта.

8. Применение соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения состояния, выбранного из рака, заболевания легких, инсульта, высотной болезни, язвы, пролежня, синдрома острого респираторного заболевания.

9. Применение соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения серповидно-клеточного нарушения.

10. Применение соединения по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения нарушения, опосредованного гемоглином.

11. Применение по п.10, отличающееся тем, что гемоглибин представляет собой серповидный гемоглибин (HbS).



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2