

COMPUESTOS DE 2-FORMIL-3-HIDROXIFENILOXIMETILO CAPACES DE MODULAR LA HEMOGLOBINA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio bajo 35 U.S.C. §119 (e) de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/769,196, presentada el 19 de noviembre de 2018, Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/821,314, presentada el 20 de marzo de 2019, Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/848,773, presentada en mayo 16, 2019, y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/883,313, presentada el 6 de agosto de 2019, cada una de las cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

CAMPO

[0002] En el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas como moduladores de la hemoglobina, y métodos para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por la hemoglobina.

ANTECEDENTE

[0003] La enfermedad de células falciformes es un trastorno de los glóbulos rojos, que se encuentra particularmente entre los descendientes de africanos y mediterráneos. La base de la enfermedad de células falciformes se encuentra en la hemoglobina falciforme (HbS), que contiene una mutación puntual en relación con la secuencia peptídica prevalente de la hemoglobina A (HbA).

[0004] La hemoglobina (Hb) transporta moléculas de oxígeno desde los pulmones a varios tejidos y órganos en todo el cuerpo. La hemoglobina se une y libera oxígeno a través de cambios conformacionales. La hemoglobina falciforme (HbS) contiene una mutación puntual donde el ácido glutámico se reemplaza con valina, lo que hace que la HbS sea susceptible de polimerización en condiciones hipóxicas para dar a los glóbulos rojos que contienen HbS su forma característica de hoz. Las células falciformes también son más rígidas que los glóbulos rojos normales, y su falta de flexibilidad puede provocar el bloqueo de los vasos sanguíneos.

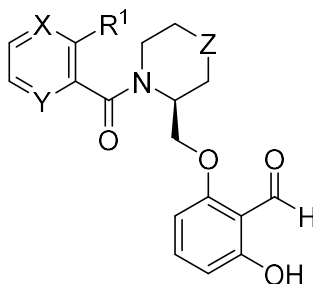
[0005] 2-hidroxi-6-((2-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il)metoxi)benzaldehído (también conocido como voxelotor o GBT440), un modulador de la hemoglobina que aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y, en consecuencia, inhibe la polimerización de HbS cuando se somete a condiciones hipóxicas, se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase 3 para el tratamiento de la enfermedad de células falciformes (NCT03036813) .

[0006] El documento WO 2014/150268 describe moduladores de hemoglobina que están estructuralmente relacionados con los compuestos descritos en este documento.

[0007] Existe la necesidad de compuestos que puedan tratar trastornos mediados por Hb anormal, como HbS, y métodos para tratar dichos trastornos. Los compuestos que tienen un perfil farmacocinético mejorado en relación con los moduladores conocidos de la hemoglobina mientras mantienen o mejoran la eficacia son de particular interés, ya que tales compuestos permitirían regímenes de dosificación favorables (por ejemplo, dosis más bajas y/o menos frecuentes).

RESUMEN

[0008] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I:



I,

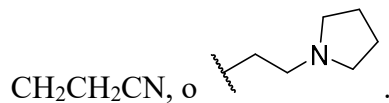
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde:

X es CH o N;

Y es CH o N;

Z está ausente, CH₂, O, o S; y

R^1 es mono-hidroxi-(alquilo C_{1-4}), di-hidroxi-(alquilo C_{1-4}), $-CH_2CH_2OCH_3$, -



[0009] Algunas realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Algunas realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Algunas realizaciones proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0010] También se proporcionan en el presente documento métodos para incrementar la afinidad al oxígeno de la hemoglobina (*por ejemplo*, hemoglobina S) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

[0011] También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar un trastorno mediado por la hemoglobina en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

[0012] También se proporcionan en el presente documento métodos para tratar la enfermedad de células falciformes en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

[0013] Como se usa en la presente descripción, las siguientes palabras, frases y símbolos generalmente tienen el significado que se establece a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

[0014] Se utiliza un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -C(O)NH_2 está unido a través del átomo de carbono. Un guión al frente o al final de un grupo químico es una cuestión de conveniencia; Los grupos químicos pueden representarse con o sin uno o más guiones sin perder su significado ordinario. Una línea ondulada o una línea discontinua dibujada a través o perpendicular a través del final de una línea en una estructura indica un punto específico de unión de un grupo. A menos que sea químicamente o estructuralmente requerido, ninguna direccionalidad o estereoquímica está indicada o implicada por el orden en que se escribe o nombra un grupo químico.

[0015] El prefijo " C_{u-v} " indica que el siguiente grupo tiene de u a v átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En otro ejemplo, "alquilo C_{1-4} " indica que el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

[0016] La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en el presente documento incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro per se. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 10\%$. En otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 5\%$. En ciertas otras realizaciones, el término "aproximadamente" incluye la cantidad indicada $\pm 1\%$. Además, el término "aproximadamente x" incluye la descripción de "x". Además, las formas singulares "un/una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "el compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el ensayo" incluye referencia a uno o más ensayos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica.

[0017] “Alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos saturados no ramificados o ramificados. Como se usa en el presente documento, alquilo tiene 1 a 20 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁₋₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁₋₁₂), 1 a 8 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁₋₈), 1 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁₋₆) o 1 a 4 átomos de carbono (*es decir*, alquilo C₁₋₄). Ejemplos de grupos alquilo incluyen, *por ejemplo*, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo y 3-metilpentilo. Cuando un residuo de alquilo que tiene un número específico de carbonos se nombra por nombre químico o se identifica por fórmula molecular, todos los isómeros posicionales que tienen ese número de carbonos pueden estar incluidos; así, por ejemplo, “butilo” incluye n-butilo (*es decir*, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), sec-butilo (*es decir*, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), isobutilo (*es decir*, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) y terc-butilo (*es decir*, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); y “propilo” incluye n-propilo (*es decir*, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$) e isopropilo (*es decir*, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

[0018] Se pueden usar ciertos nombres químicos alternativos comúnmente utilizados. Por ejemplo, un grupo divalente como un grupo “alquilo” divalente, un grupo “arilo” divalente, etc., también puede denominarse un grupo “alquilenilo” o un grupo “alquilenilo”, un grupo “arilenilo” o un grupo “arilenilo”, respectivamente. Además, a menos que se indique explícitamente lo contrario, cuando las combinaciones de grupos se mencionan en el presente documento como un resto, por ejemplo, arilalquilo o aralquilo, el último grupo mencionado contiene el átomo por el cual el resto se une al resto de la molécula.

[0019] “Alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C₂₋₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C₂₋₈), 2 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C₂₋₆) o 2 a 4 átomos de carbono (*es decir*, alquenilo C₂₋₄). Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, *por ejemplo*, etenilo, propenilo, butadienilo (incluyendo 1,2-butadienilo y 1,3-butadienilo).

[0020] “Alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 20 átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C₂₋₂₀), 2 a 8 átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C₂₋₈), 2 a 6 átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C₂₋₆) o 2 a 4 átomos de carbono (*es decir*, alquinilo C₂₋₄). El término “alquinilo” también incluye aquellos grupos que tienen un enlace triple y un enlace doble.

[0021] “Alcoxi” se refiere al grupo “alquilo-O-”. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, *por ejemplo*, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi y 1,2-dimetilbutoxi.

[0022] “Alquilotio” se refiere al grupo “alquilo-S-”. “Alquilosulfinilo” se refiere al grupo “alquilo-S(O)-”. “Alquilosulfonilo” se refiere al grupo “alquilo-S(O)₂-”.

[0023] “Acilo” se refiere a un grupo -C(O)R^y, en donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Ejemplos de acilo incluyen, *por ejemplo*, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetil-carbonilo y benzoilo.

[0024] “Amido” se refiere a ambos un grupo “C-amido” que se refiere al grupo -C(O)NR^yR^z y un grupo “N-amido” que se refiere al grupo -NR^yC(O)R^z, en donde R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento, o R^y y R^z se toman juntos para formar un cicloalquilo o heterociclilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0025] “Amino” se refiere al grupo -NR^yR^z en donde R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0026] “Amidino” se refiere a -C(NR^y)(NR^z₂), en donde R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0027] “Arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, monocíclico) o múltiples anillos (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) incluyendo

sistemas fusionados. Como se usa en el presente documento, arilo tiene 6 a 20 átomos de carbono del anillo (*es decir*, arilo C₆₋₂₀), 6 a 12 átomos de carbono del anillo (*es decir*, arilo C₆₋₁₂), o 6 a 10 átomos de carbono del anillo (*es decir*, arilo C₆₋₁₀). Ejemplos de grupos arilo incluyen, *por ejemplo*, fenilo, naftilo, fluorenilo y antrilo. Arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con el heteroarilo definido a continuación. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heteroarilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo independientemente del punto de unión. Si uno o más grupos arilo se fusionan con un heterociclilo, el sistema de anillo resultante es heterociclilo independientemente del punto de unión.

[0028] “Ariloalquilo” o “Aralquilo” se refiere al grupo “arilo-alquilo”.

[0029] “Carbamoilo” se refiere a ambos un grupo “O-carbamoilo” que se refiere al grupo -O-C(O)NR^yR^z y un grupo “N-carbamoilo” que se refiere al grupo -NR^yC(O)OR^z, en donde R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0030] “Carboxil éster” o “éster” se refieren a ambos -OC(O)R^x y -C(O)OR^x, en donde R^x es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0031] “Cicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos que incluyen sistemas de anillos fusionados, puenteados y espiro. El termino “cicloalquilo” incluye grupos cicloalquenilo (*es decir*, el grupo cíclico que tiene al menos un doble enlace) y los sistemas de anillos condensados carbocíclicos que tienen al menos un átomo de carbono sp³ (*es decir*, al menos un anillo no aromático). Como se usa en el presente documento, cicloalquilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono del anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃₋₂₀), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃₋₁₂), 3 a 10 átomos de carbono del anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃₋₁₀), 3 a 8 átomos de carbono del anillo (*es decir*, cicloalquilo C₃₋₈), o 3 a 6 átomos de carbono del anillo (*es decir*, C₃₋₆ cicloalquilo).

Grupos monocíclicos incluyen, durante Ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Grupos policíclicos incluyen, durante Ejemplo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. Además, el término cicloalquilo pretende abarcar cualquier anillo no aromático que pueda fusionarse a un anillo de arilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Aún más, cicloalquilo también incluye "espirocicloalquilo" cuando hay dos posiciones para la sustitución en el mismo átomo de carbono, por ejemplo espiro[2.5]octanilo, espiro[4.5]decanilo, o spiro[5.5]undecanilo.

[0032] “Cicloalquiloalquilo” se refiere al grupo “cicloalquilo-alquilo-”.

[0033] “Guanidino” se refiere a $\text{-NR}^y\text{C(=NR}^z\text{)(NR}^y\text{R}^z\text{)}$, en donde cada R^y y R^z son independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0034] “Imino” se refiere a un grupo $\text{-C(NR}^y\text{)R}^z$, en donde R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0035] “Imido” se refiere a un grupo $\text{-C(O)NR}^y\text{C(O)R}^z$, en donde R^y y R^z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0036] “Halógeno” o “halo” se refiere a átomos que ocupan el grupo VIIA de la tabla periódica, tales como flúor, cloro, bromo o yodo.

[0037] “Haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo no ramificado o ramificado como se definió anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, 1 a 6, o 1 a 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno. Por ejemplo, cuando un residuo está sustituido con más de un halógeno, se puede hacer referencia a él utilizando un prefijo correspondiente al número de

restos halógenos unidos. Dihaloalquilo y trihaloalquilo se refieren a alquilo sustituido con dos ("di") o tres ("tri") grupos halo, que pueden ser, pero no necesariamente, el mismo halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen, *por ejemplo*, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

[0038] “Haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, 1 a 6, o 1 a 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno.

[0039] “Hidroخالquilo” se refiere a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, en el que uno o más (por ejemplo, 1 a 6, o 1 a 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxil. Un “mono-hidroxil-(alquilo C₁₋₄)” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se define anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno es reemplazado por un grupo hidroxil. A “di-hidroxil-(alquilo C₁₋₄)” se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ como se define anteriormente, en donde dos átomos de hidrógeno son reemplazados por grupos hidroxil.

[0040] “Heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) son cada uno reemplazados por el mismo o diferente grupo heteroatómico, siempre que el punto de unión al resto de la molécula sea a través de un carbono átomo. El término "heteroalquilo" incluye una cadena saturada no ramificada o ramificada que tiene carbono y heteroátomos. A modo de ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono pueden reemplazarse independientemente con el mismo o diferente grupo heteroatómico. Los grupos heteroatómicos incluyen, pero no se limitan a, -NR^y-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y similares, en donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, heterocicliil, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen, *por ejemplo*, éteres (*por ejemplo*, -CH₂OCH₃, -CH(CH₃)OCH₃, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, etc.), tioéteres (*por ejemplo*, -CH₂SCH₃, -CH(CH₃)SCH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CH₂SCH₂CH₂SCH₃, etc.), sulfonas (*por ejemplo*, -CH₂S(O)₂CH₃, -CH(CH₃)S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂CH₂S(O)₂CH₂CH₂OCH₃, etc.) y aminas (*por ejemplo*, -CH₂NR^yCH₃, -CH(CH₃)NR^yCH₃, -CH₂CH₂NR^yCH₃, -CH₂CH₂NR^yCH₂CH₂NR^yCH₃, etc., en donde R^y es hidrógeno, alquilo, alquenoil, alquiniil, cicloalquilo, heterocicliil, arilo,

heteroalquilo, o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento). Como se usa en el presente documento, heteroalquilo incluye 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 8 átomos de carbono, o 1 a 4 átomos de carbono; y 1 a 3 heteroátomos, 1 a 2 heteroátomos, o 1 heteroátomo.

[0041] “Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático que tiene un solo anillo, múltiples anillos o múltiples anillos fusionados, con uno o más heteroátomos de anillo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Como se usa en el presente documento, heteroarilo incluye 1 a 20 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heteroarilo C₁₋₂₀), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heteroarilo C₃₋₁₂), o 3 a 8 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heteroarilo C₃₋₈), y 1 a 5 heteroátomos del anillo, 1 a 4 heteroátomos del anillo, 1 a 3 heteroátomos del anillo, 1 a 2 heteroátomos del anillo, o 1 heteroátomo del anillo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En ciertas instancias, heteroarilo incluye sistemas del anillo de 5-10 miembros, sistemas del anillo de 5-7 miembros, o sistemas del anillo de 5-6 miembros, cada uno tiene independientemente 1 a 4 heteroátomos del anillo, 1 a 3 heteroátomos del anillo, 1 a 2 heteroátomos del anillo, o 1 heteroátomo del anillo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, *por ejemplo*, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzotienilo (benzotiofenil), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, isoquinolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, fenazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo. Ejemplos de los anillos heteroarilo fusionados incluyen, pero no se limitan a, benzo[d]tiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, benzo[d]imidazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo y imidazo[1,5-a]piridinilo, donde el heteroarilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado. Cualquier anillo aromático, que tenga uno o varios anillos fusionados, que contenga al menos un heteroátomo, se considera un heteroarilo independientemente de la unión al resto de la molécula

(es decir, a través de cualquiera de los anillos fusionados). Heteroarilo no abarca ni se superpone con arilo como se define anteriormente.

[0042] “Heteroariloalquilo” se refiere al grupo “heteroarilo-alquilo-”.

[0043] “Heterociclilo” se refiere a un grupo alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado, con uno o más heteroátomos del anillo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término “heterociclilo” incluye grupos heterocicloalquenilo (*es decir*, el grupo heterociclilo que tiene al menos un enlace doble), grupos heterociclilo puenteados, grupos heterociclilo fusionados y grupos espiro-heterociclilo. Un heterociclilo puede ser un anillo simple o anillos múltiples en donde los anillos múltiples pueden estar fusionados, puenteados o espiro, y pueden comprender uno o más (por ejemplo, 1 a 3) restos oxo (= O) o N-óxido (-O⁺). Cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo se considera un heterociclilo, independientemente de la unión (es decir, puede unirse a través de un átomo de carbono o un heteroátomo). Además, el término heterociclilo está destinado a abarcar cualquier anillo no aromático que contenga al menos un heteroátomo, anillo que puede fusionarse a un anillo arilo o heteroarilo, independientemente de la unión al resto de la molécula. Como se usa en el presente documento, heterociclilo tiene 2 a 20 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heterociclilo C₂₋₂₀), 2 a 12 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heterociclilo C₂₋₁₂), 2 a 10 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heterociclilo C₂₋₁₀), 2 a 8 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heterociclilo C₂₋₈), 3 a 12 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heterociclilo C₃₋₁₂), 3 a 8 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heterociclilo C₃₋₈), o 3 a 6 átomos de carbono del anillo (*es decir*, heterociclilo C₃₋₆); que tiene 1 a 5 heteroátomos del anillo, 1 a 4 heteroátomos del anillo, 1 a 3 heteroátomos del anillo, 1 a 2 heteroátomos del anillo, o 1 heteroátomo del anillo independientemente seleccionado de nitrógeno, azufre o oxígeno. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, *por ejemplo*, azetidino, azepino, benzodioxolilo, benzo[b][1,4]dioxepino, 1,4-benzodioxano, benzopirano, benzodioxino, benzopirano, benzofurano, dioxolano, dihidropirano, hidropirano, tienil[1,3]ditiano, decahidroisoquinolilo, furano, imidazolino, imidazolidino, indolino, indolizino, isoindolino, isotiazolidino, isoxazolidino, morfolino, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, oxazolidino,

oxiranilo, oxetanilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tritiano, tetrahidroquinolinilo, tiofenilo (*es decir*, tienil), tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. El término “heterociclilo” también incluye “espiroheterociclilo” cuando hay dos posiciones para la sustitución en el mismo átomo de carbono. Ejemplos de los anillos espiro-heterocíclicos incluyen, *por ejemplo*, sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos, como 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanilo, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanilo y 6-oxa-1-azaspiro[3.3]heptanilo. Ejemplos de los anillos heterociclilo fusionados incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, indolinilo y isoindolinilo, donde el heterociclilo puede unirse a través de cualquiera de los anillos del sistema fusionado.

[0044] “Heterocicliloalquilo” se refiere al grupo “heterociclilo-alquilo-.”

[0045] “Oxima” se refiere al grupo $-CR^Y(=NOH)$ en donde R^Y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0046] “Sulfonilo” se refiere al grupo $-S(O)_2R^Y$, donde R^Y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Ejemplos de sulfonilo son metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo y toluensulfonilo.

[0047] “Sulfinilo” se refiere al grupo $-S(O)R^Y$, donde R^Y es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento. Ejemplos de sulfinilo son metilsulfinilo, etilsulfinilo, fenilsulfinilo y toluenesulfinilo.

[0048] “Sulfonamido” se refiere al grupos $-SO_2NR^YR^Z$ y $-NR^YSO_2R^Z$, donde R^Y y R^Z son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroalquilo o heteroarilo; cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido, como se define en el presente documento.

[0049] Los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe posteriormente puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Además, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a uno cualquiera o más (por ejemplo, 1 a 5, o 1 a 3) átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado puede o no ser reemplazado por un resto distinto de hidrógeno.

[0050] El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (*es decir*, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, y/o heteroalquilo) en donde al menos un (*por ejemplo*, 1 a 5, o 1 a 3) átomo de hidrógeno se reemplaza por un enlace a un átomo que no es hidrógeno tal como, pero no limitado a alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquilotio, acilo, amido, amino, amidino, arilo, aralquilo, azido, carbamoilo, carboxilo, carboxil éster, ciano, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, guanidino, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, -NHNH₂, =NNH₂, imino, imido, hidroxilo, oxo, oxime, nitro, sulfonilo, sulfinilo, alquilosulfonil, alquilosulfinil, tiocianato, -S(O)OH, -S(O)₂OH, sulfonamido, tiol, tioxo, N-óxido o -Si(R^y)₃, en donde cada R^y es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo.

[0051] En ciertas realizaciones, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo anteriores en los cuales uno o más (*por ejemplo*, 1 a 5, o 1 a 3) átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente con deuterio, halo, ciano, nitro, azido, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, -NR^gR^h, -NR^gC(=O)R^h, -NR^gC(=O)NR^gR^h, -NR^gC(=O)OR^h, -NR^gS(=O)₁₋₂R^h, -C(=O)R^g, -C(=O)OR^g, -OC(=O)OR^g, -OC(=O)R^g, -C(=O)NR^gR^h, -OC(=O)NR^gR^h, -OR^g, -SR^g, -S(=O)R^g, -S(=O)₂R^g, -OS(=O)₁₋₂R^g, -S(=O)₁₋₂OR^g, -NR^gS(=O)₁₋₂NR^gR^h, =NSO₂R^g, =NOR^g, -S(=O)₁₋₂NR^gR^h, -SF₅, -SCF₃ o -OCF₃. En ciertas realizaciones, "sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más (por ejemplo, 1 a 5, o 1 a 3) átomos de hidrógeno se reemplazan con -C(=O)R^g, -C(=O)OR^g, -C(=O)NR^gR^h, -CH₂SO₂R^g, o -CH₂SO₂NR^gR^h. En lo anterior, R^g y R^h

son el mismo o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo, y/o heteroariloalquilo. En ciertas realizaciones, “sustituido” también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más (*por ejemplo*, 1 a 5, o 1 a 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un enlace a un amino, ciano, hidroxil, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquiloamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterocicliloalquilo, heteroarilo, y/o heteroariloalquilo, o dos de R^g y R^h y R^i se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con oxo, halo o alquilo opcionalmente sustituido con oxo, halo, amino, hidroxilo o alcoxi.

[0052] Los polímeros o estructuras indefinidas similares a las que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales añadidos hasta el infinito (*por ejemplo*, un arilo sustituido que tiene un alquilo sustituido que está sustituido por un grupo arilo sustituido, que está sustituido además por un grupo heteroalquilo sustituido, etc.) son no está destinado a ser incluido en este documento. A menos que se indique lo contrario, el número máximo de sustituciones en serie en los compuestos descritos en este documento es tres. *Por ejemplo*, las sustituciones en serie de grupos arilo sustituidos con otros dos grupos arilo sustituidos se limitan a (arilo sustituido) arilo sustituido) arilo sustituido. De manera similar, las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permitidos (*por ejemplo*, metilo sustituido con 5 flúor o grupos heteroarilo que tienen dos átomos de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustitución inadmisibles son bien conocidos por el experto en la materia. Cuando se usa para modificar un grupo químico, el término "sustituido" puede describir otros grupos químicos definidos en el presente documento.

[0053] En ciertas realizaciones, como se usa en el presente documento, la frase “uno o más” se refiere a uno a cinco. En ciertas realizaciones, como se usa en el presente documento, la frase “uno o más” se refiere a uno a tres.

[0054] Cualquier compuesto o estructura dado en el presente documento, pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente (isótopos) de los compuestos. Estas formas de compuestos también pueden denominarse e incluyen "análogos enriquecidos

isotópicamente". Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Varios compuestos marcados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución de fármacos o sustratos o en el tratamiento radiactivo de pacientes

[0055] El término "análogos isotópicamente enriquecidos" incluye "análogos deuterados" de los compuestos descritos en el presente documento en los que uno o más hidrógenos son/son reemplazados por deuterio, como un hidrógeno en un átomo de carbono. Dichos compuestos exhiben una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, son útiles para aumentar la vida media de cualquier compuesto cuando se administra a un mamífero, particularmente a un humano. Ver, por ejemplo, Foster, "Efectos de isótopos de deuterio en estudios de metabolismo de fármacos", *Trends Pharmacol. Sci.* 5 (12): 524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

[0056] Los compuestos terapéuticos marcados con deuterio o sustituidos de la descripción pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo del fármaco y farmacocinética), relacionadas con la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media in vivo aumentada, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ^{18}F , ^3H , ^{11}C puede ser útil para PET o SPECT u otros estudios de imágenes. Los compuestos marcados isotópicamente de esta descripción y los profármacos de los mismos

pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en un compuesto descrito en el presente documento.

[0057] La concentración de un isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse por un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta descripción, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Por consiguiente, en los compuestos de esta descripción, cualquier átomo específicamente designado como deuterio (D) está destinado a representar el deuterio. Además, en algunas realizaciones, se proporciona el análogo deuterado correspondiente.

[0058] En muchos casos, los compuestos de esta descripción son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

[0059] Se proporcionan también una sal farmacéuticamente aceptable, análogo enriquecido isotópicamente, análogo deuterado, isómero (como un estereoisómero), mezcla de isómeros (como una mezcla de estereoisómeros), profármaco y metabolito de los compuestos descritos en el presente documento.

[0060] "Farmacéuticamente aceptable" o "fisiológicamente aceptable" se refieren a compuestos, sales, composiciones, formas de dosificación y otros materiales que son útiles en la preparación de una composición farmacéutica que sea adecuada para uso farmacéutico veterinario o humano.

[0061] El término "Sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto dado se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades del compuesto dado y que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Las "sales farmacéuticamente aceptables" o las

"sales fisiológicamente aceptables" incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos y sales con un ácido orgánico. Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para preparar ácidos sales de adición de compuestos base. Los expertos en la materia reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Asimismo, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, aluminio, amonio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilo aminas (*es decir*, $\text{NH}_2(\text{alquilo})$), dialquilo aminas (*es decir*, $\text{HN}(\text{alquilo})_2$), trialquilo aminas (*es decir*, $\text{N}(\text{alquilo})_3$), alquilo aminas sustituidas (*es decir*, $\text{NH}_2(\text{alquilo sustituido})$), di(alquilo sustituido) aminas (*es decir*, $\text{HN}(\text{alquilo sustituido})_2$), tri(alquilo sustituido) aminas (*es decir*, $\text{N}(\text{alquilo sustituido})_3$), alquenilo aminas (*es decir*, $\text{NH}_2(\text{alquenilo})$), dialquenilo aminas (*es decir*, $\text{HN}(\text{alquenilo})_2$), trialquenilo aminas (*es decir*, $\text{N}(\text{alquenilo})_3$), alquenilo sustituido aminas (*es decir*, $\text{NH}_2(\text{alquenilo sustituido})$), di(alquenilo sustituido) aminas (*es decir*, $\text{HN}(\text{alquenilo sustituido})_2$), tri(alquenilo sustituido) aminas (*es decir*, $\text{N}(\text{alquenilo sustituido})_3$), mono-, di- o tri-cicloalquilo aminas (*es decir*, $\text{NH}_2(\text{cicloalquilo})$, $\text{HN}(\text{cicloalquilo})_2$, $\text{N}(\text{cicloalquilo})_3$), mono-, di- o tri-ariloaminas (*es decir*, $\text{NH}_2(\text{arilo})$, $\text{HN}(\text{arilo})_2$, $\text{N}(\text{arilo})_3$) o aminas mixtas, etc. ejemplos específicos de suitable adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente,

isopropilamina, trimetilo amina, dietilo amina, tri(iso-propil) amina, tri(n-propil) amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares. En algunas realizaciones, una sal farmacéuticamente aceptable no incluye una sal de una amina primaria.

[0062] El término "hidrato" se refiere al complejo formado por la combinación de un compuesto descrito en el presente documento y agua.

[0063] Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la divulgación. Ejemplos de solventes que forman solvatos incluyen, pero no se limitan a, agua, isopropanol, etanol, metanol, dimetilsulfóxido, etilacetato, ácido acético y etanolamina.

[0064] Algunos de los compuestos existen como tautómeros. Los tautómeros están en equilibrio entre sí. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con los tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre tautómeros, un experto en la técnica entiende que los compuestos comprenden tautómeros de amida y ácido imídico. Por lo tanto, se entiende que los compuestos que contienen amida incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Asimismo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

[0065] Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen un centro asimétrico y pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o, como (*D*) o (*L*) para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) pueden prepararse usando sintonones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor o resolución ópticamente puro adecuado del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía

líquida de alto rendimiento quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan los isómeros geométricos E y Z.

[0066] Un “estereoisómero” se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye “enantiómeros”, que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

[0067] “Diastereómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

[0068] Los centros relativos de los compuestos como se representan en el presente documento se indican gráficamente usando el estilo de “enlace grueso” (líneas en negrita o paralelas) y la estereoquímica absoluta se representa usando enlaces en cuña (líneas en negrita o paralelas).

[0069] “Profármacos” significa cualquier compuesto que libera un fármaco original activo de acuerdo con una estructura descrita en el presente documento in vivo cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto descrito en el presente documento se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto descrito en el presente documento de tal manera que las modificaciones pueden escindirse in vivo para liberar el compuesto original. Los profármacos se pueden preparar modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o in vivo, a los compuestos originales. Los profármacos incluyen compuestos descritos en el presente documento en los que un grupo hidroxilo, amino, carboxilo o sulfhidrilo en un compuesto descrito en el presente documento está unido a cualquier grupo que pueda escindirse in vivo para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a grupos funcionales ésters (*por ejemplo*, derivados de acetato, formiato y benzoato), amidas, guanidinos, carbamatos (*por ejemplo*, N,N-dimetilaminocarbonilo) de hidroxilo en compuestos descritos en el presente

documento y similares. La preparación, selección y uso de profármacos se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, cada uno de los cuales se incorpora por referencia en su totalidad.

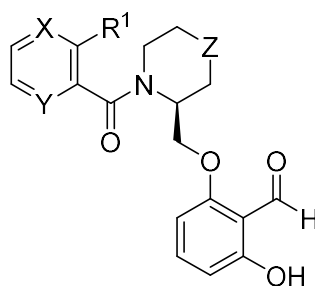
[0070] El término "metabolito" como se usa en el presente documento se refiere a un producto resultante formado cuando un compuesto descrito en este documento se metaboliza. Como se usa en el presente documento, el término "metabolizado" se refiere a la suma de procesos (que incluyen pero no se limitan a reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante las cuales un organismo cambia una sustancia particular, tal como un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, un resto aldehído ($-C(O)H$) de los compuestos de la invención puede reducirse in vivo a un resto $-CH_2OH$.

[0071] El término "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un resto químico que se agrega y luego se elimina de una funcionalidad hidroxilo para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Grupos protectores ejemplares, así como los métodos para la desprotección, incluyen, pero no se limitan a, acetilo (Ac) (eliminado por ácido o base), benzoilo (Bz) (eliminado por ácido o base), bencilo (Bn) (eliminado por hidrogenólisis), β -metoxietoximetilo éter (MEM) (eliminado por ácido), dimetoxitritilo o [bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo] (DMT) (eliminado por ácido débil), metoximetilo éter (MOM) (eliminado por ácido), metoxitritilo o [(4-metoxifenil)difenilmetilo] (MMT) (eliminado por ácido e hidrogenólisis), p-metoxibencil éter (PMB) (eliminado por ácido, hidrogenólisis, o oxidación), metiltiommetilo éter (eliminado por ácido), pivaloilo (Piv) (eliminado por ácido, base o agentes reductores), tetrahidropiraniilo (THP) (eliminado por ácido), tetrahidrofurano (THF) (eliminado por ácido), tritilo (trifenilmetilo, Tr) (eliminado por ácido y hidrogenólisis), silil éter (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBDMS), tri-iso-propilsililoximetilo (TOM), y triisopropilsililo (TIPS) éteres) (eliminado por ácido o ion fluoruro, como NaF, TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio, HF-Py, o HF-NEt₃)), metil éteres (eliminado por escisión es por TMSI en diclorometano y acetonitrilo o cloroformo, o BBr₃ en DCM), etoxietil éteres (EE) (eliminado por ácido clorhídrico 1N).

Compuestos

[0072] En el presente documento se proporcionan compuestos que son útiles como moduladores de la hemoglobina. Se contempla que los compuestos descritos en el presente documento tengan un perfil farmacocinético mejorado en relación con los moduladores conocidos de la hemoglobina mientras mantienen o mejoran la eficacia. Se contempla además que los compuestos descritos en este documento tienen un perfil farmacológico de seguridad mejorado en relación con los moduladores conocidos de la hemoglobina.

[0073] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula I:



I,

o un análogo enriquecido isotópicamente, éstereoisómero, mezcla de éstereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde X, Y, Z, y R¹ son como se define en el presente documento.

[0074] En algunas realizaciones, X es CH o N. En algunas realizaciones, X es CH. En algunas realizaciones, X es N.

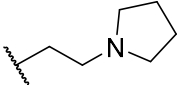
[0075] En algunas realizaciones, Y es CH o N. En algunas realizaciones, Y es CH. En algunas realizaciones, Y es N.

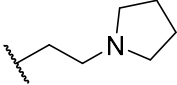
[0076] En algunas realizaciones, X es CH o N; y Y es CH. En algunas realizaciones, X es CH; y Y es CH. En algunas realizaciones, X es N; y Y es CH. En algunas realizaciones, X es CH; y Y es N. En algunas realizaciones, X es N; y Y es N.

[0077] En algunas realizaciones, Z está ausente, CH₂, O, o S. En algunas realizaciones, Z es CH₂, O, o S. En algunas realizaciones, Z es O o S. En algunas realizaciones, Z está ausente,

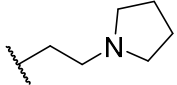
CH₂, o O. En algunas realizaciones, Z está ausente. En algunas realizaciones, Z es CH₂. En algunas realizaciones, Z es O. En algunas realizaciones, Z es S.

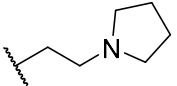
[0078] En algunas realizaciones, R¹ es mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄), di-hidroxi-(alquilo C₁₋₄),

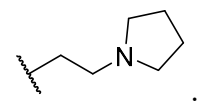
-CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, o . En algunas realizaciones, R¹ es mono-hidroxi-

(alquilo C₁₋₄), di-hidroxi-(alquilo C₁₋₄), -CH₂CH₂CN, o . En algunas realizaciones, R¹ es mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄), di-hidroxi-(alquilo C₁₋₄), -CH₂CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂CN. En algunas realizaciones, R¹ es mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄), di-hidroxi-(alquilo C₁₋₄), o -CH₂CH₂CN.

[0079] En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN,

o . En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CN, o

. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, o -CH₂CH₂CN. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, o -CH₂CH₂CN. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂OH o -CH₂CH₂OH. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂OH. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH₂OH. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH₂OCH₃. En algunas realizaciones, R¹ es -CH₂CH₂CN. En algunas realizaciones, R¹ es



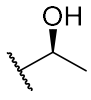
[0080] En algunas realizaciones, R¹ es mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄) o di-hidroxi-(alquilo C₁₋₄).

En algunas realizaciones, R¹ es mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄). En algunas realizaciones, R¹ es di-hidroxi-(alquilo C₂₋₄). En algunas realizaciones, R¹ es mono-hidroxi-(C₁₋₃ alquilo) o di-hidroxi-(C₁₋₃ alquilo). En algunas realizaciones, R¹ es mono-hidroxi-(C₁₋₃ alquilo). En algunas realizaciones, R¹ es di-hidroxi-(C₂₋₃ alquilo). En algunas realizaciones, R¹ es mono-hidroxi-(C₁₋₃ alquilo) o di-hidroxi-(C₁₋₂ alquilo).

[0081] En algunas realizaciones, R^1 es hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, o 2-hidroxi-2-metilpropilo. En algunas realizaciones, R^1 es hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, o 2-hidroxipropilo. En algunas realizaciones, R^1 es hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, o 2-hidroxipropilo.

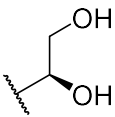
[0082] En algunas realizaciones, R^1 es hidroximetilo (*es decir*, $-\text{CH}_2\text{OH}$) o 2-hidroxietilo (*es decir*, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$). En algunas realizaciones, R^1 es hidroximetilo.

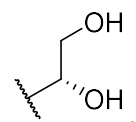
[0083] En algunas realizaciones, R^1 es 1-hidroxietilo o 2-hidroxietilo. En algunas

realizaciones, R^1 es 1-hidroxietilo. En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas

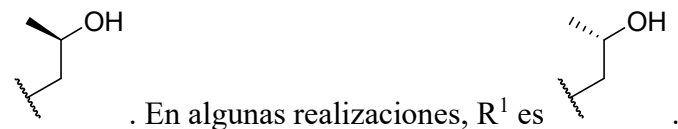
realizaciones, R^1 es .

En algunas realizaciones, R^1 es 2-hidroxietilo. En algunas realizaciones, R^1 es 1,2-

dihidroxietilo. En algunas realizaciones, R^1 es . En algunas realizaciones, R^1 es



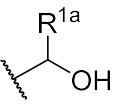
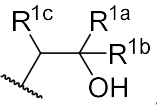
[0084] En algunas realizaciones, R^1 es 2-hidroxipropilo. En algunas realizaciones, R^1 es



. En algunas realizaciones, R^1 es

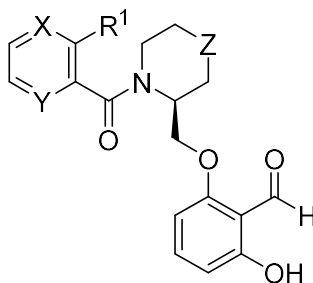
[0085] En algunas realizaciones, R^1 es 3-hidroxipropilo.

[0086] En algunas realizaciones, R^1 es 2-hidroxi-2-metilpropilo.

[0087] En algunas realizaciones, R^1 es  o , en donde R^{1a} es hidrógeno o metilo; R^{1b} es hidrógeno o metilo; y R^{1c} es hidrógeno o hidroxilo.

[0088] Cualquiera de las combinaciones de X, Y, Z, y R^1 están abarcados y provistos por esta divulgación.

[0089] Algunas realizaciones se proporciona un compuesto de fórmula I:



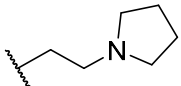
I,

o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde:

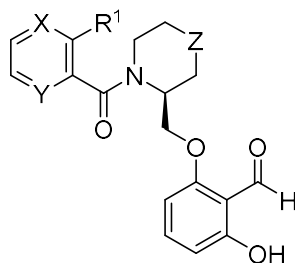
X es CH o N;

Y es CH o N;

Z está ausente, CH_2 , O, o S; y

R^1 es $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CN$, o .

[0090] Algunas realizaciones se proporciona un compuesto de fórmula I:



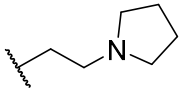
I,

o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde:

X es CH o N;

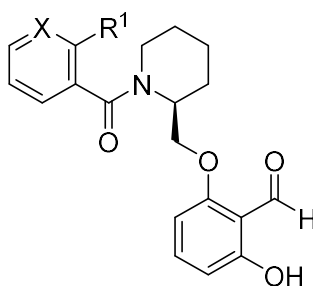
Y es CH o N;

Z está ausente, CH₂, o O; y

R¹ es -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, o .

[0091] En algunas realizaciones, Y es CH; y Z es CH₂.

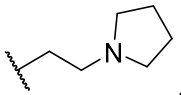
[0092] Algunas realizaciones se proporciona un compuesto de fórmula Ia:



Ia,

o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde:

X es CH o N; y

R¹ es -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CN, o .

[0093] En algunas realizaciones, X es CH o N; Y es CH; Z es CH₂, O, o S; y R¹ es un resto mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄) o di-hidroxi-(alquilo C₁₋₄) como se describe en el presente documento.

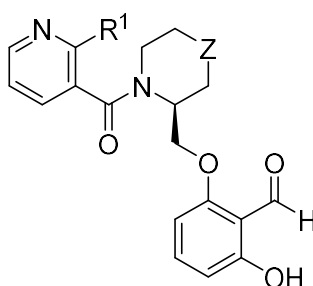
[0094] En algunas realizaciones, X es CH o N; Y es CH; Z es CH₂, O, o S; y R¹ es un resto mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄) como se describe en el presente documento.

[0095] En algunas realizaciones, X es N; Y es CH; Z es CH₂, O, o S; y R¹ es un resto mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄) como se describe en el presente documento.

[0096] En algunas realizaciones, X es N; Y es CH; Z es O o S; y R¹ es resto mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄) como se describe en el presente documento.

[0097] En algunas realizaciones, X es N; Y es CH; Z es CH₂, O, o S; y R¹ es -CH₂OH o -CH₂CH₂OH. En algunas realizaciones, X es N; Y es CH; Z es O o S; y R¹ es -CH₂OH o -CH₂CH₂OH. En algunas realizaciones, X es N; Y es CH; Z es CH₂; y R¹ es -CH₂OH o -CH₂CH₂OH. En algunas realizaciones, X es N; Y es CH; Z es O; y R¹ es -CH₂OH o -CH₂CH₂OH. En algunas realizaciones, X es N; Y es CH; Z es S; y R¹ es -CH₂OH o -CH₂CH₂OH.

[0098] Algunas realizaciones se proporciona un compuesto de fórmula Ib:



Ib,

o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde:

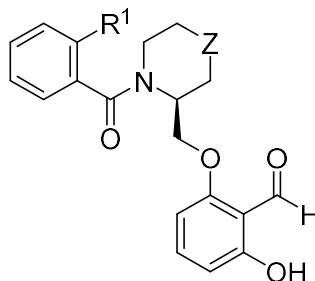
Z es CH₂, O, o S; y

R¹ es un resto mono-hidroxi-(alquilo C₁₋₄) como se describe en el presente documento.

[0099] En algunas realizaciones, X es CH o N; Y es CH; Z es CH₂, O, o S; y R¹ es un resto di-hidroxi-(alquilo C₂₋₄) como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, X es CH; Y es CH; Z es CH₂, O, o S; y R¹ es a di-hidroxi-(alquilo C₂₋₄) resto como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, X es CH; Y es CH; Z es O o S; y R¹ es un resto di-hidroxi-(alquilo C₂₋₄) como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, X es CH; Y es CH; Z es CH₂; y R¹ es un resto di-hidroxi-(alquilo C₂₋₄) como se

describe en el presente documento. En algunas realizaciones, X es CH; Y es CH; Z es O; y R^1 es un resto di-hidroxi-(alquilo C_{2-4}) como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, X es CH; Y es CH; Z es S; y R^1 es resto di-hidroxi-(alquilo C_{2-4}) como se describe en el presente documento.

[0100] Algunas realizaciones se proporciona un compuesto de fórmula Ic:



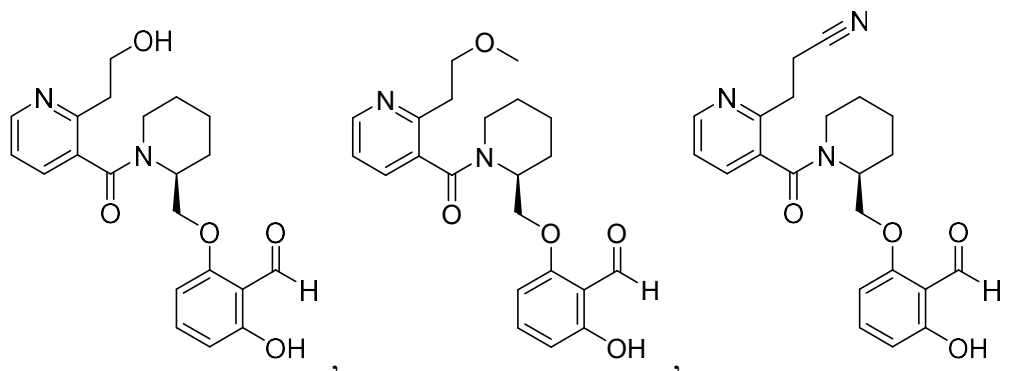
Ic,

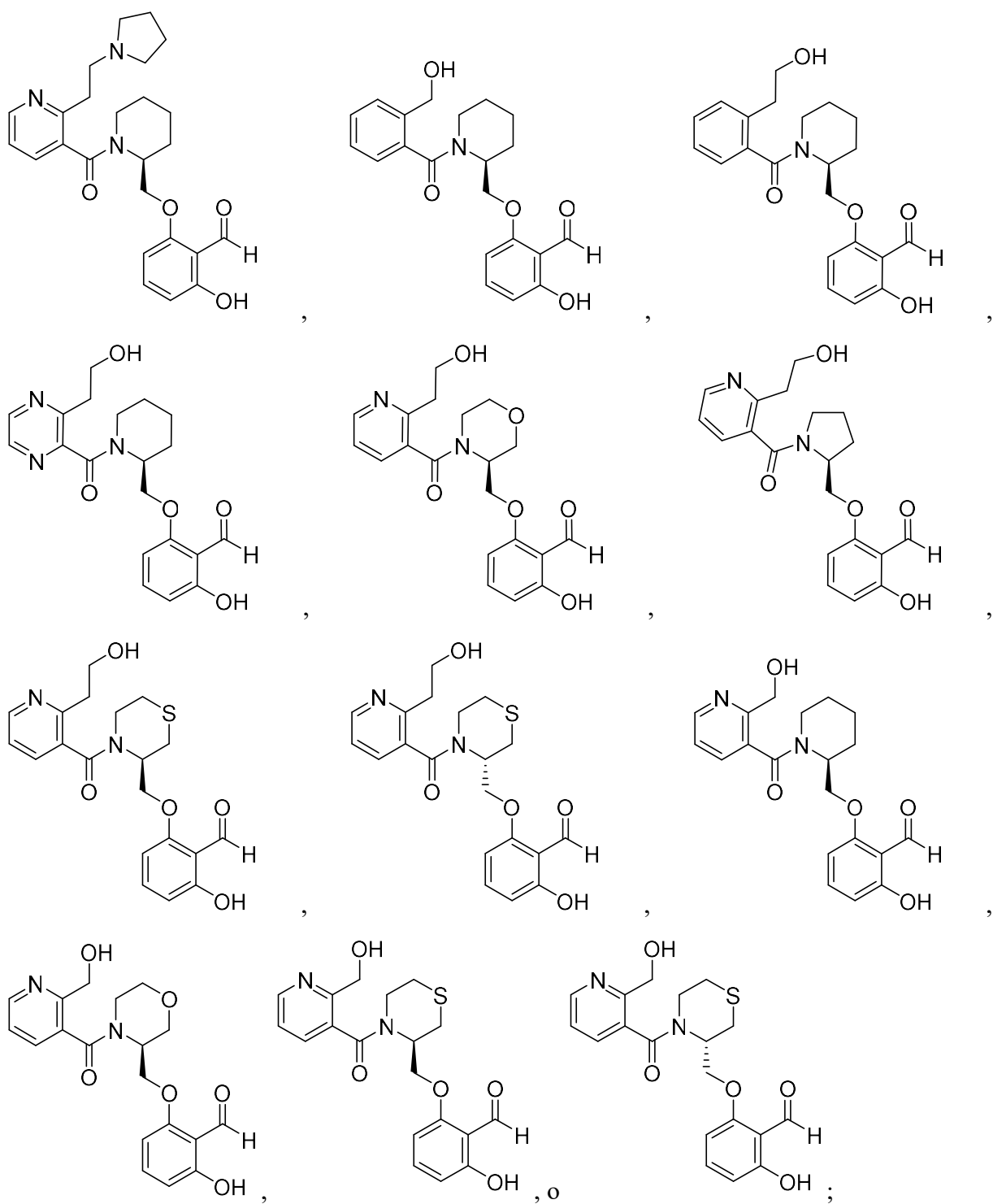
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, en donde:

Z es CH_2 , O, o S; y

R^1 es un resto di-hidroxi-(alquilo C_{1-4}) como se describe en el presente documento.

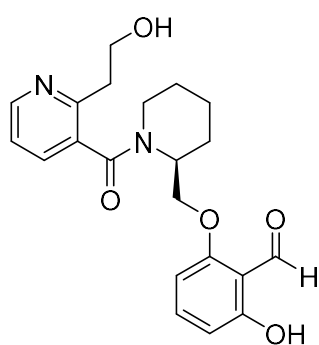
[0101] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula:



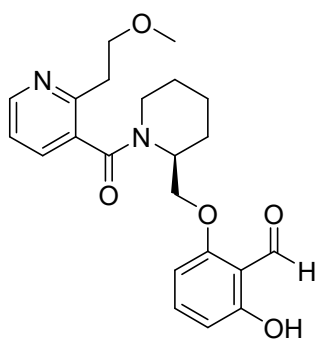


o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos.

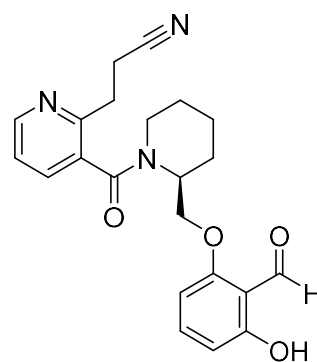
[0102] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula:



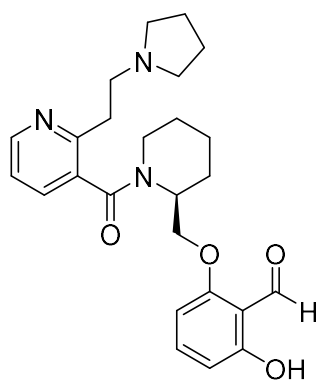
,



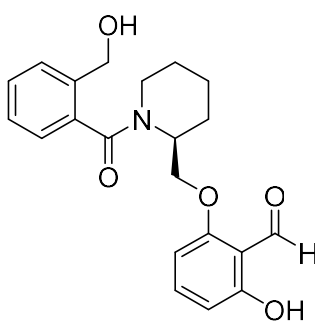
,



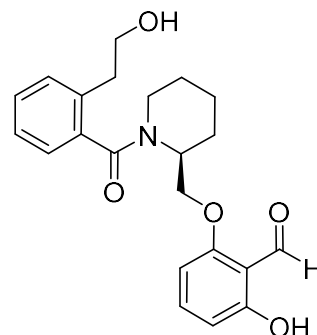
,



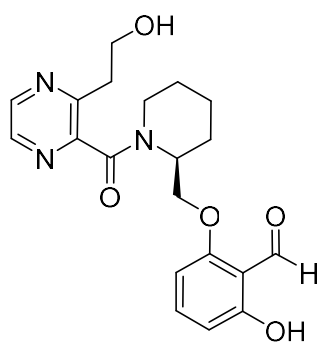
,



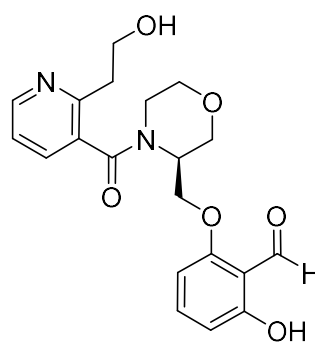
,



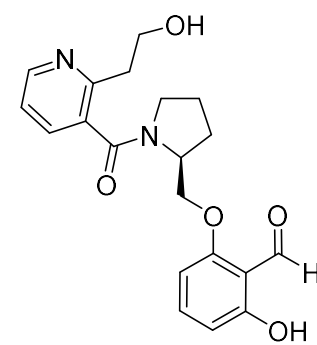
,



,

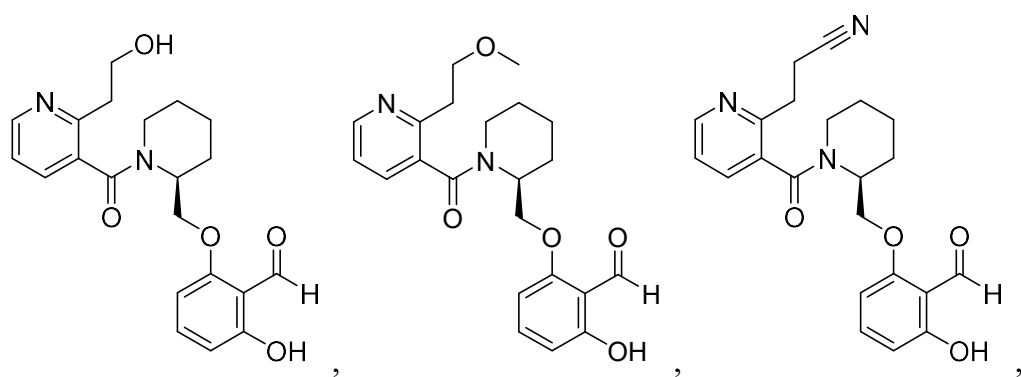


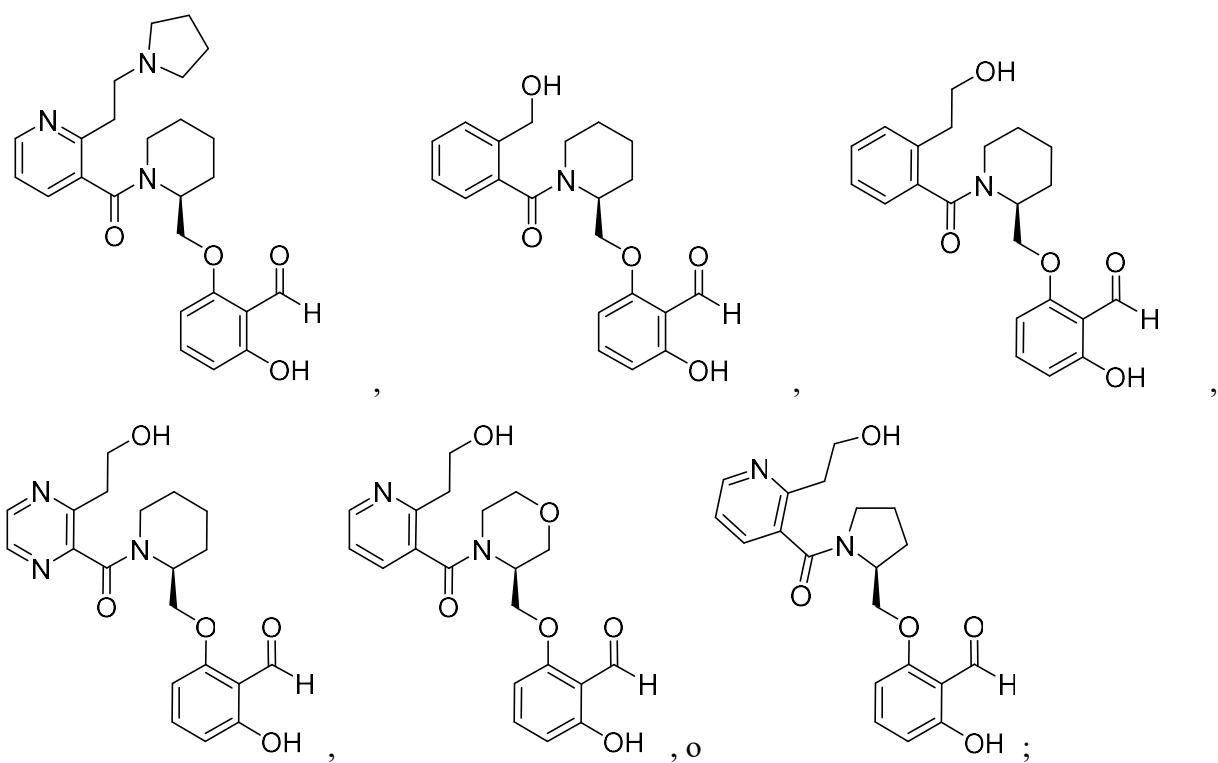
,



,

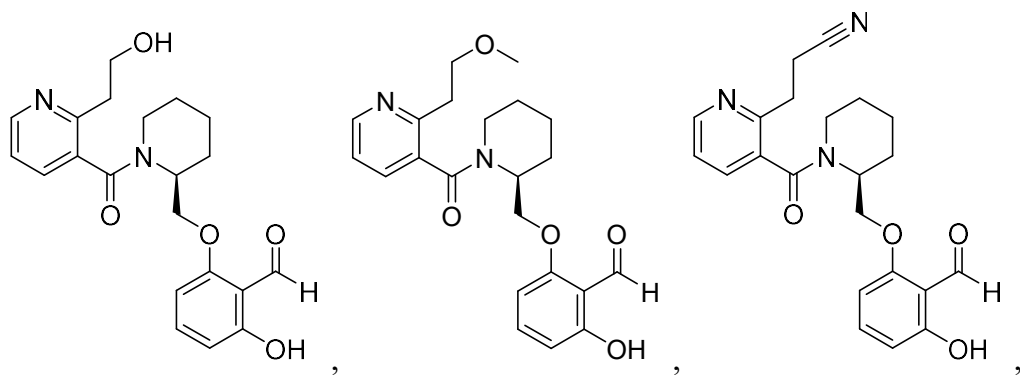
[0103] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula:

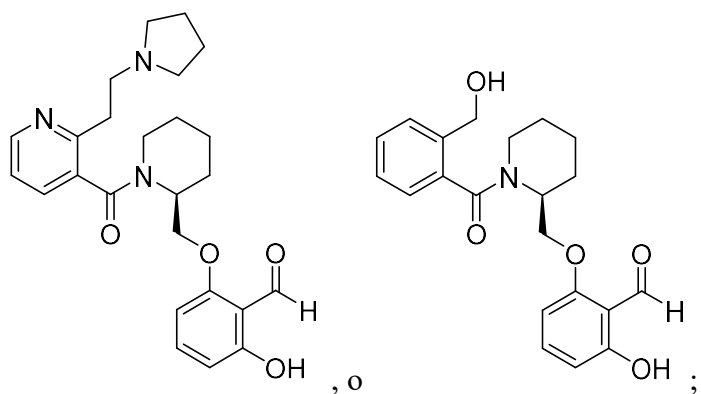




o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos.

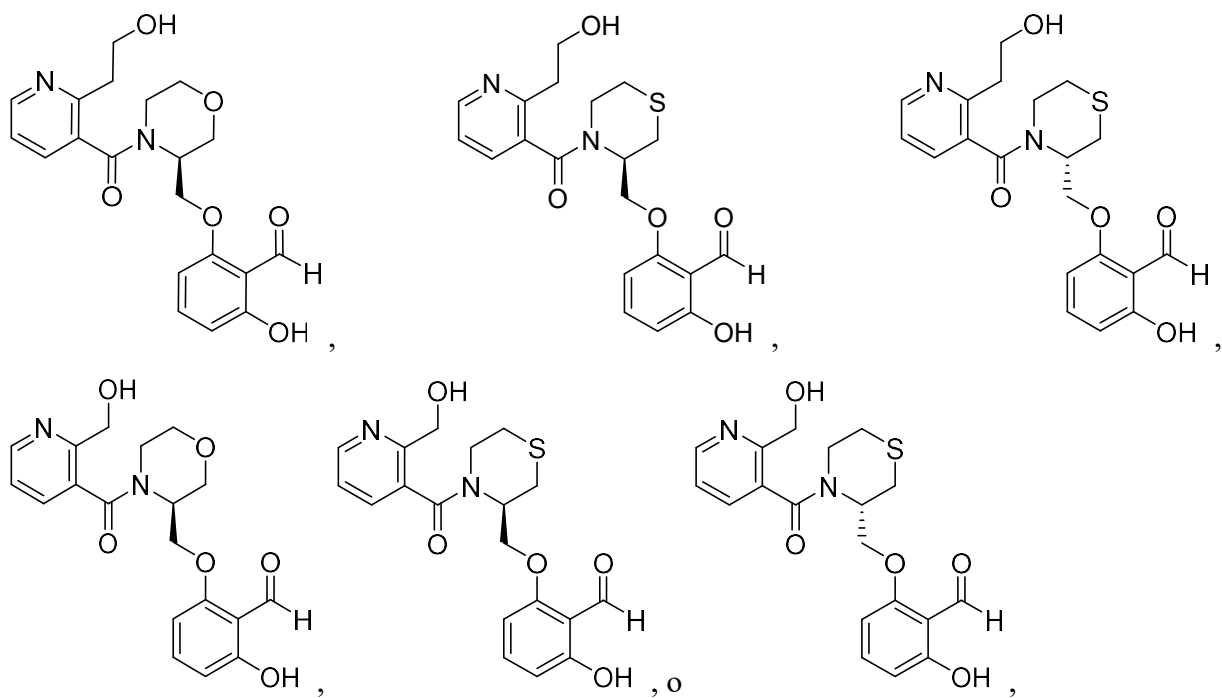
[0104] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula:





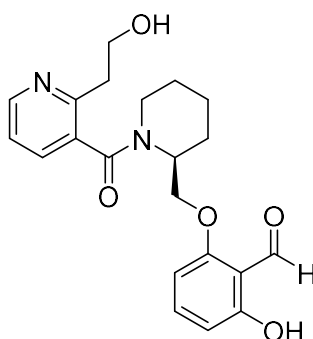
o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos.

[0105] Se proporciona en el presente documento un compuesto de fórmula:



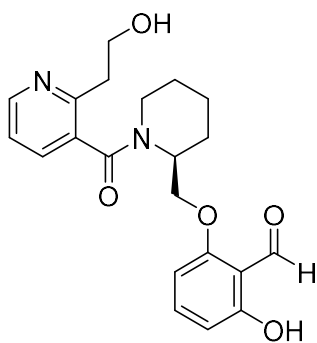
o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos.

[0106] En algunas realizaciones, el compuesto es:

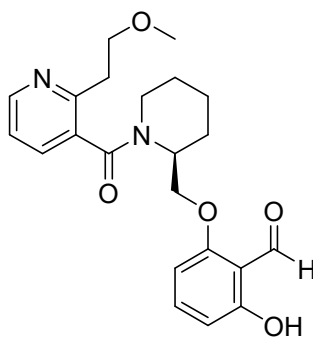


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0107] En algunas realizaciones, el compuesto es:

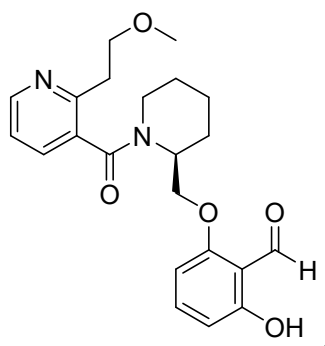


[0108] En algunas realizaciones, el compuesto es:

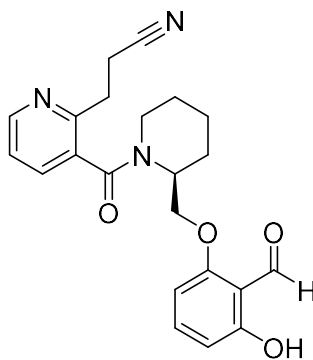


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0109] En algunas realizaciones, el compuesto es:

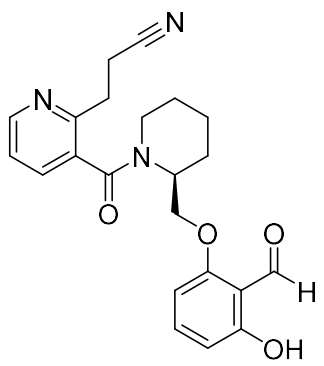


[0110] En algunas realizaciones, el compuesto es:

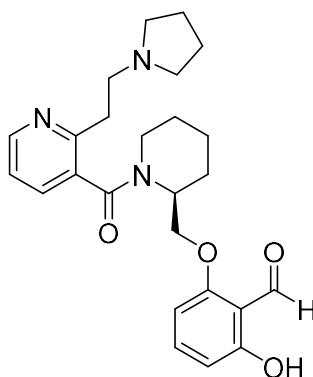


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0111] En algunas realizaciones, el compuesto es:

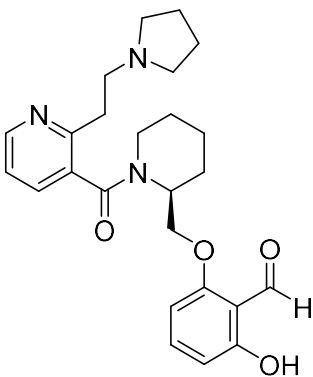


[0112] En algunas realizaciones, el compuesto es:

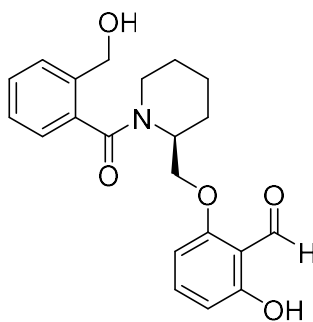


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0113] En algunas realizaciones, el compuesto es:

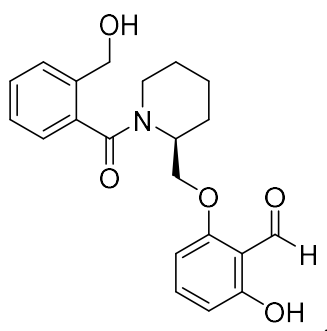


[0114] En algunas realizaciones, el compuesto es:

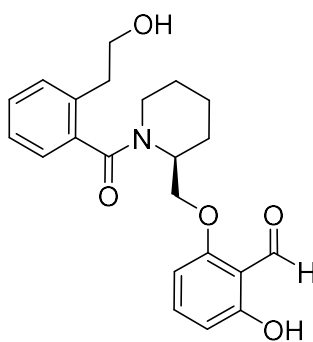


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0115] En algunas realizaciones, el compuesto es:

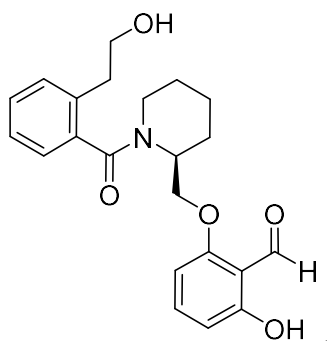


[0116] En algunas realizaciones, el compuesto es:

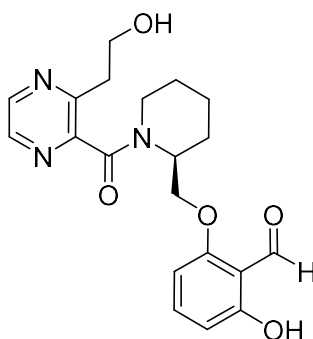


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0117] En algunas realizaciones, el compuesto es:

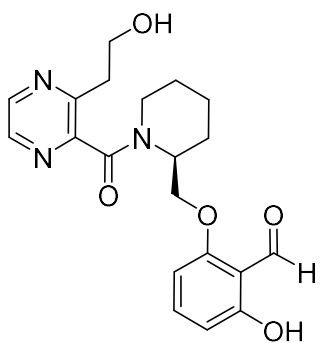


[0118] En algunas realizaciones, el compuesto es:

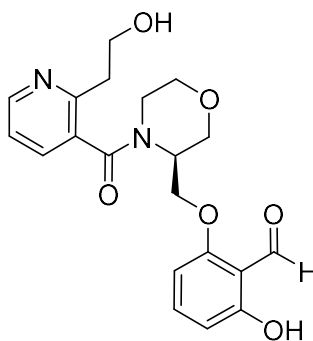


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0119] En algunas realizaciones, el compuesto es:

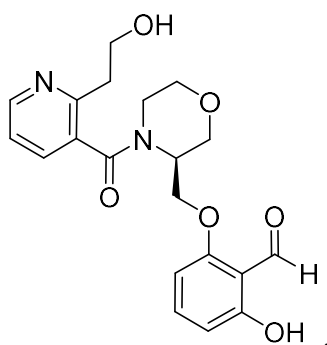


[0120] En algunas realizaciones, el compuesto es:

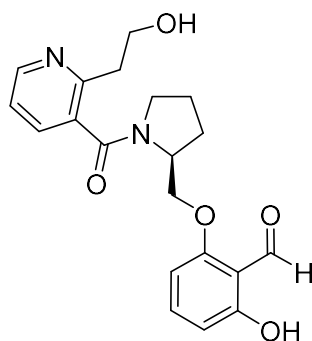


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0121] En algunas realizaciones, el compuesto es:

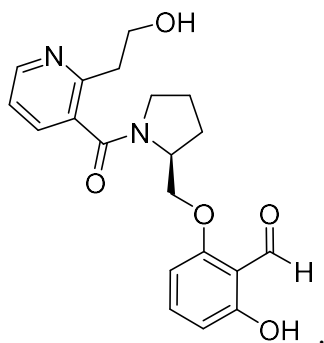


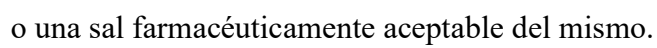
[0122] En algunas realizaciones, el compuesto es:



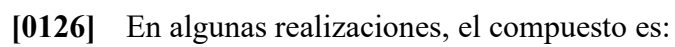
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0123] En algunas realizaciones, el compuesto es:

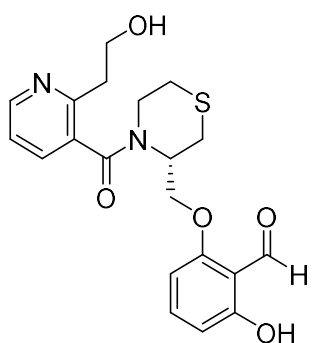




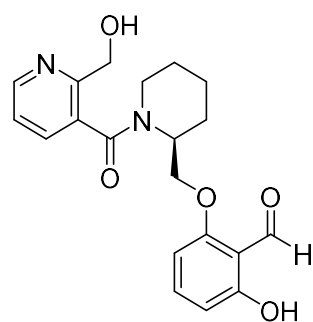
[0125] En algunas realizaciones, el compuesto es:



[0127] En algunas realizaciones, el compuesto es:

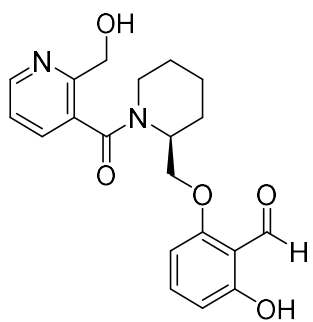


[0128] En algunas realizaciones, el compuesto es:

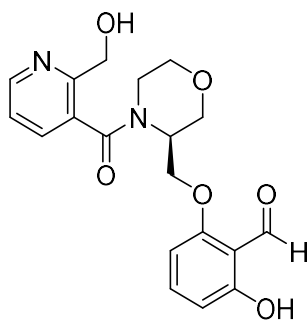


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0129] En algunas realizaciones, el compuesto es:

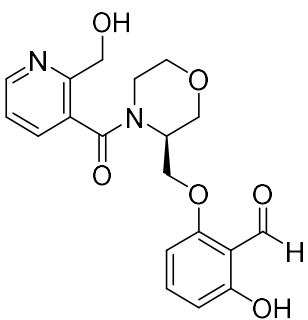


[0130] En algunas realizaciones, el compuesto es:

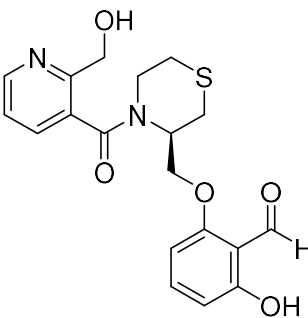


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0131] En algunas realizaciones, el compuesto es:

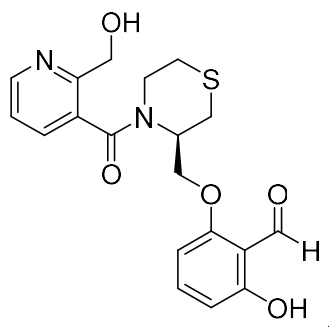


[0132] En algunas realizaciones, el compuesto es:

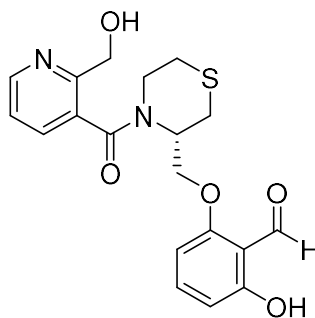


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0133] En algunas realizaciones, el compuesto es:

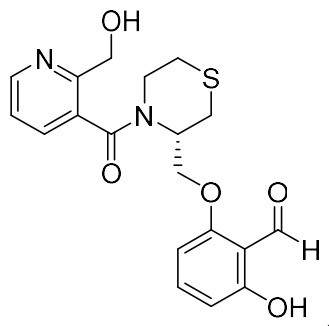


[0134] En algunas realizaciones, el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0135] En algunas realizaciones, el compuesto es:



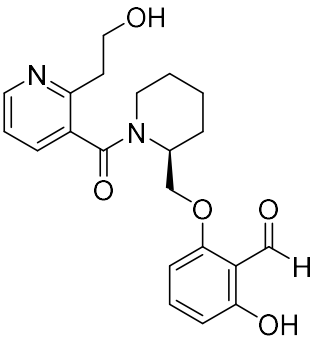
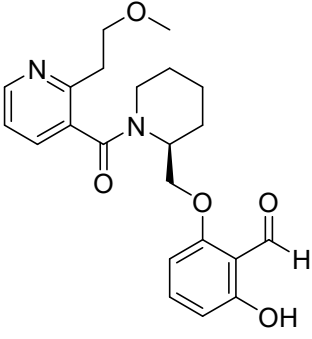
[0136] Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos. Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal

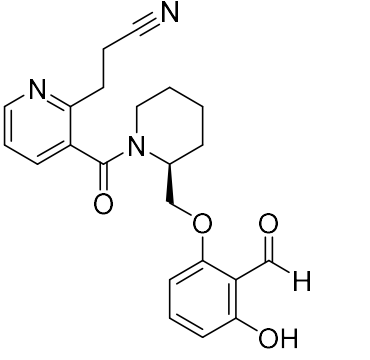
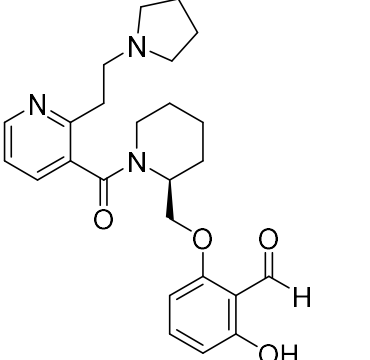
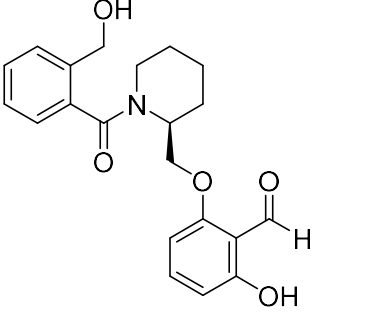
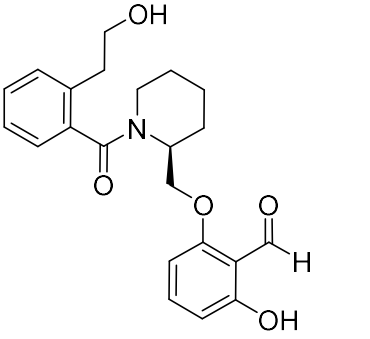
farmacéuticamente aceptable del mismo. Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 1.

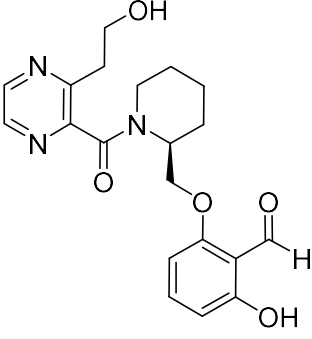
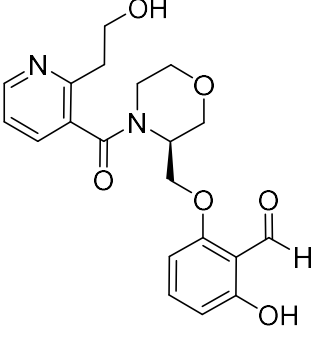
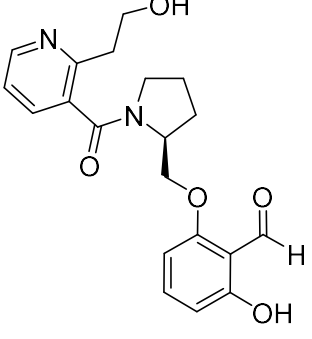
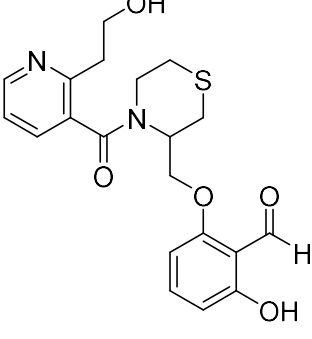
[0137] Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos. Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 2.

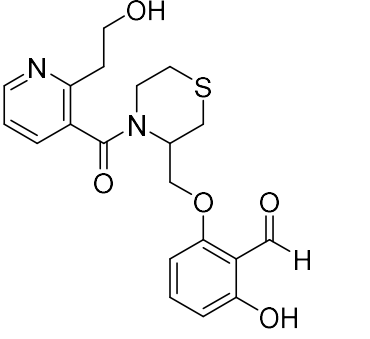
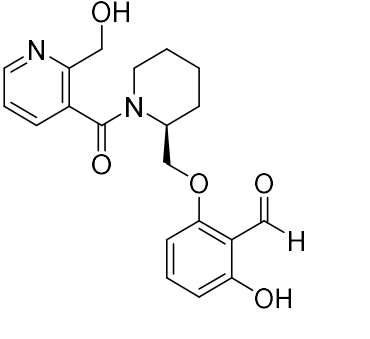
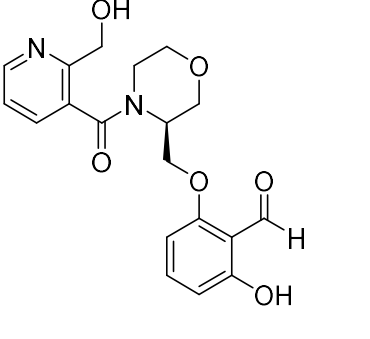
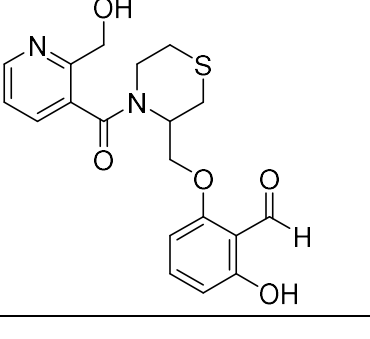
[0138] Los números de compuesto y nombres IUPAC de los compuestos descritos en el presente documento se resumen en las **Tabla 1** y **Tabla 2**.

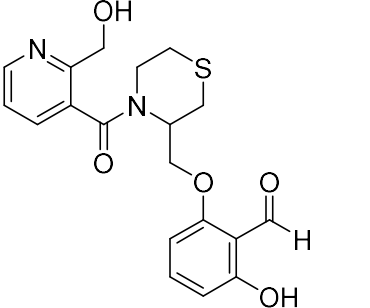
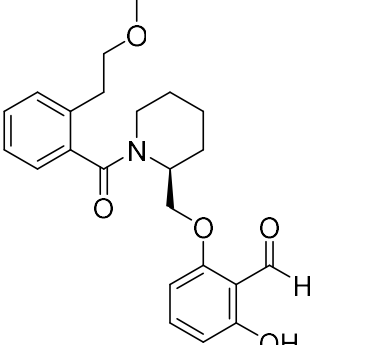
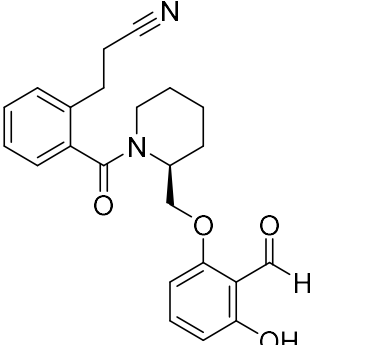
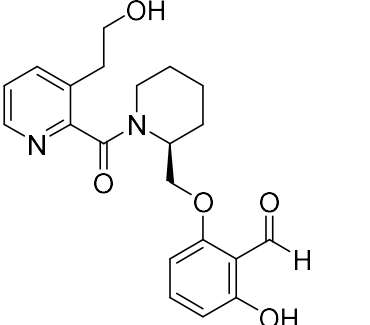
Tabla 1

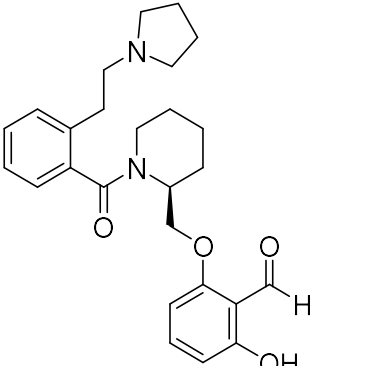
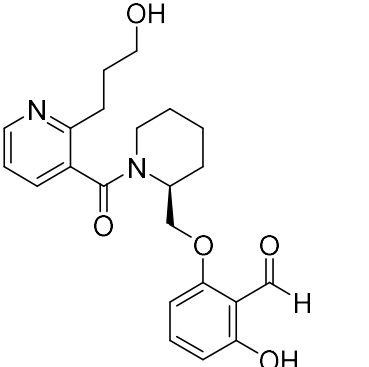
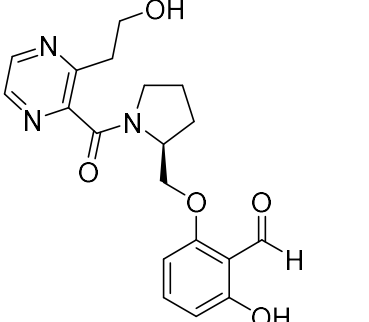
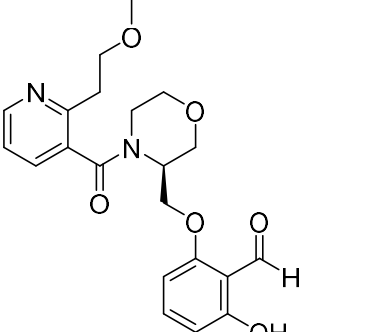
Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
1		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído
2		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído

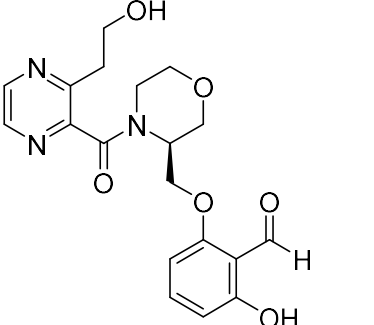
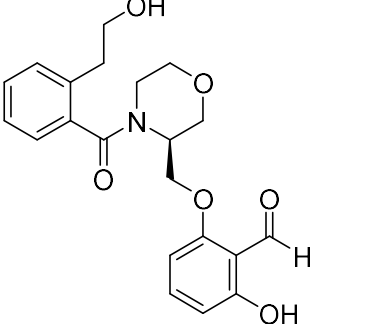
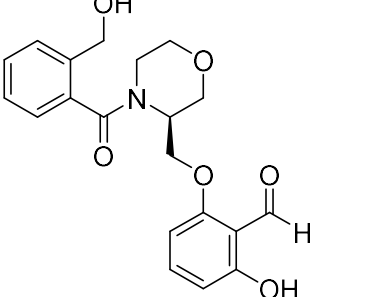
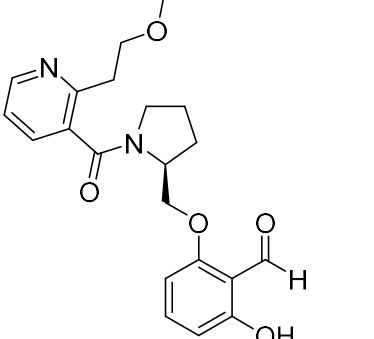
Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
3		(S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo
4		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído
5		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(hidroximetil)benzoyl)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído
6		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(hidroxietil)benzoyl)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído

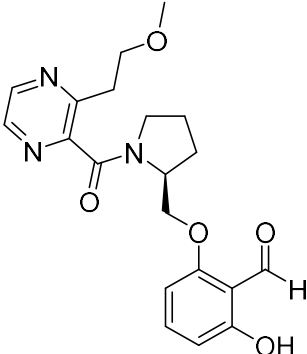
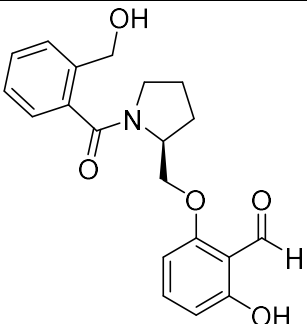
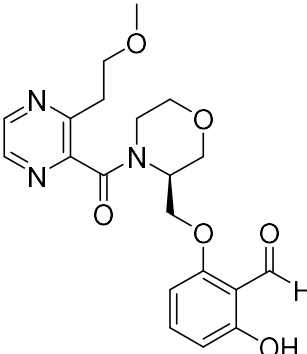
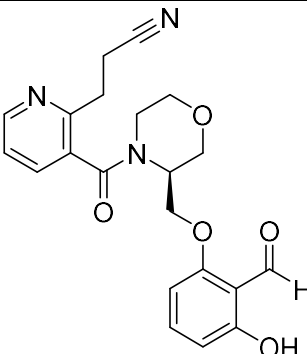
Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
7		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxi-etil)pirazina-2-carbonil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído
8		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
9		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído
10 (Enantiómero 2)		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

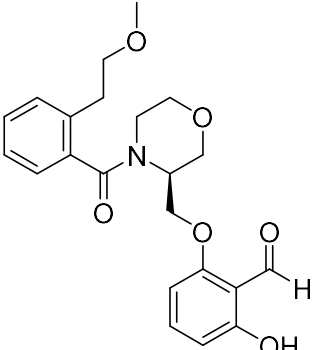
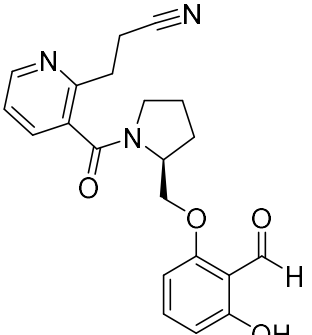
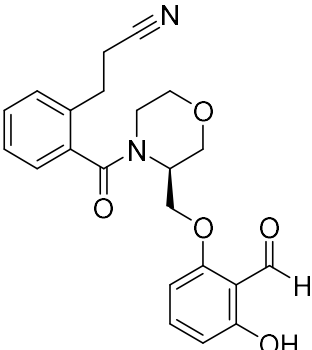
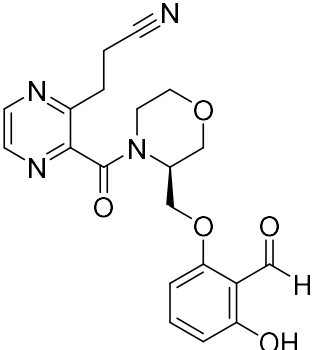
Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
10 (Enantiómero 1)		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
11		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído
12		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
13 (Enantiómero 1)		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

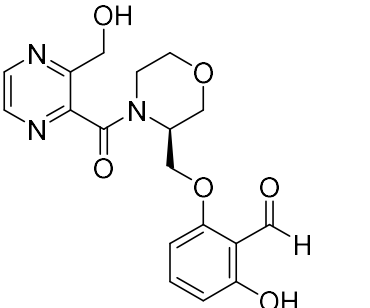
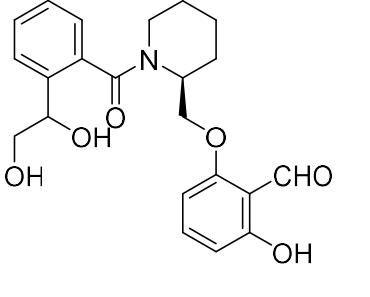
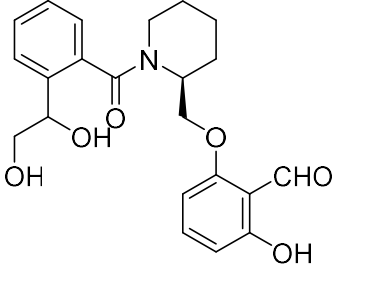
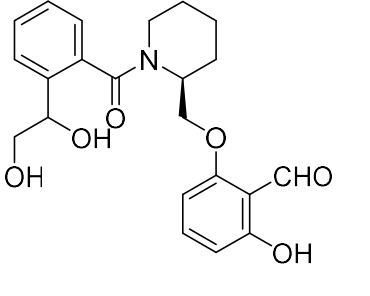
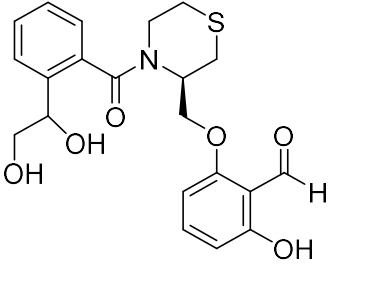
Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
13 (Enantiómero 2)		2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)tiomorfoli n-3-il)metoxi)benzaldehído
14		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído
15		(S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidina-1-carbonil)fenil)propanonitrilo
16		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietil)picolinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído

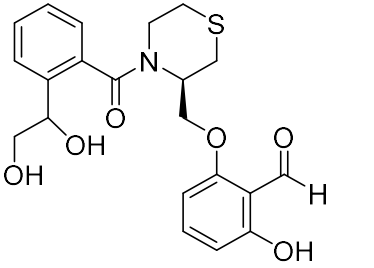
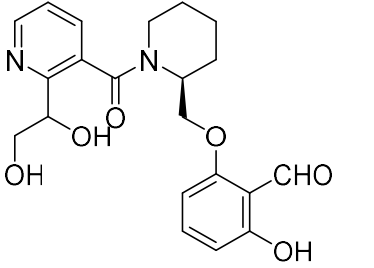
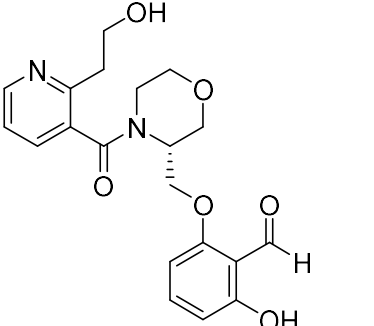
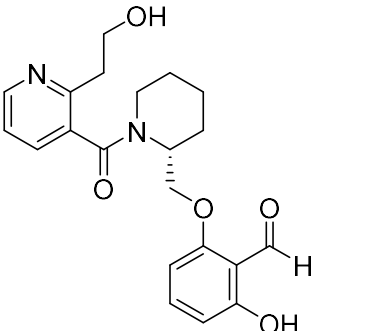
Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
17		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído
18		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(3-hidroxipropil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído
19		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietil)pirazina-2-carbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído
20		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-metoxietil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído++

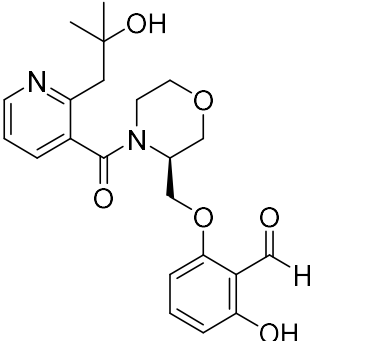
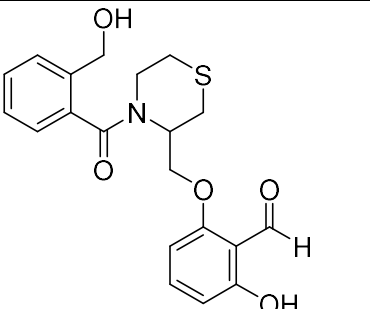
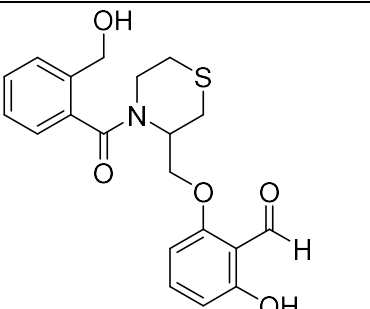
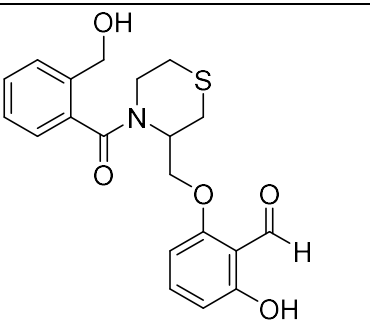
Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
21		(S)-2-hidroxi-6-((4-(3-(2-hidroxietil)pirazina-2-carbonil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
22		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)benzoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
23		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)benzoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
24		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)nicotinoil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído

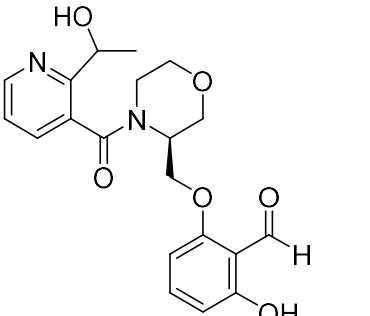
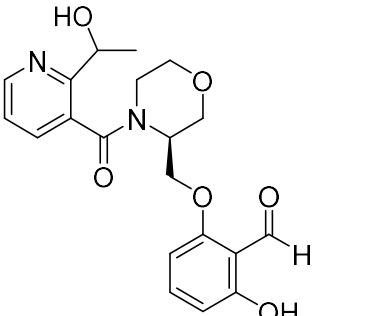
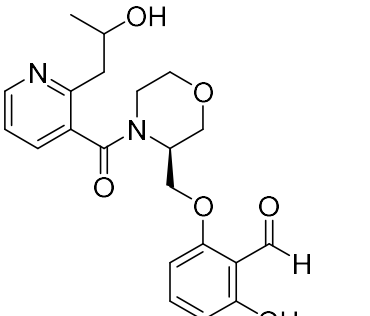
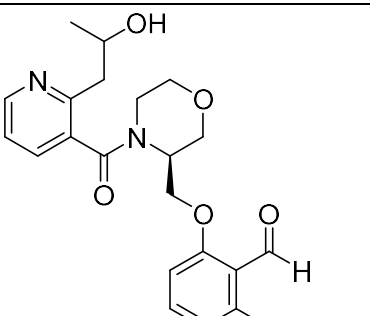
Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
25		(S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído
26		(S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)benzoil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído
27		(S)-2-hidroxi-6-((4-(3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
28		(S)-3-(3-(3-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo

Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
29		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-metoxietil)benzoyl)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
30		(S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo
31		(S)-3-(2-(3-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)morfolina-4-carbonil)fenil)propanonitrilo
32		(S)-3-(3-(3-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)morfolina-4-carbonil)pirazin-2-il)propanonitrilo

Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
33		(S)-2-hidroxi-6-((4-(3-(hidroximetil)pirazina-2-carbonil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
34		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído
34 (Diastereómero 1)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído
34 (Diastereómero 2)		2-(((2S)-1-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído
35 (Diastereómero 1)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído

Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
35 (Diastereómero 2)		2-(((3R)-4-(2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxi-benzaldehído
36		2-{[(2S)-1-[2-(1,2-dihidroxietyl)piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi}-6-hidroxi-benzaldehído
37		(R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
38		(R)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído

Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
39		(S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
40		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
40 (Enantiómero 1)		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
40 (Enantiómero 2)		2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
41 (Diastereómero 1)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(1-hidroxi-etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
41 (Diastereómero 2)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(1-hidroxi-etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
42 (Diastereómero 1)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(2-hidroxi-propil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
42 (Diastereómero 2)		2-hidroxi-6-(((3S)-4-(2-(2-hidroxi-propil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

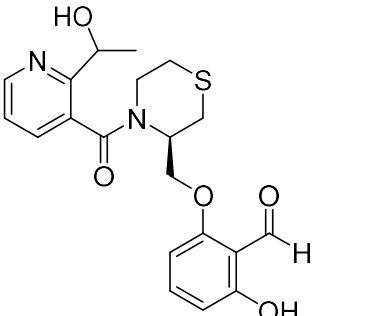
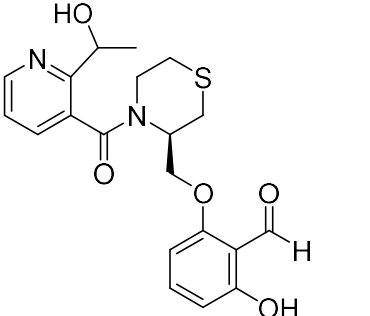
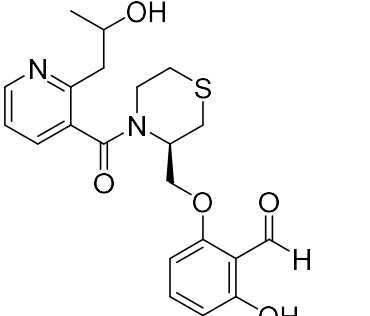
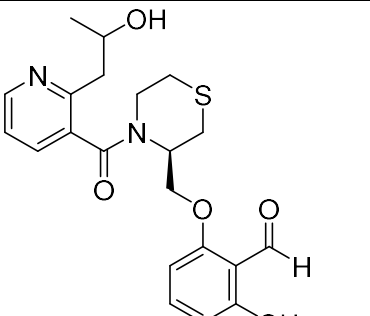
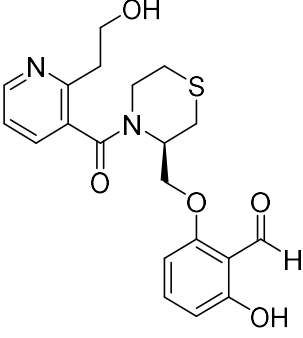
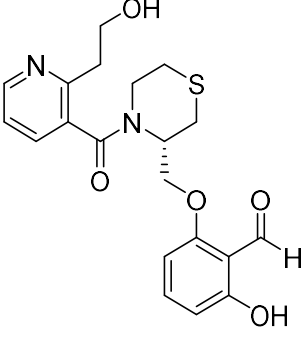
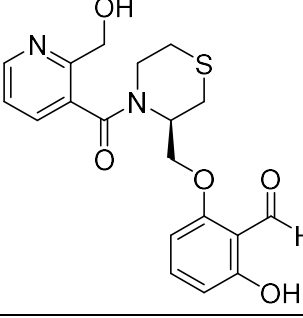
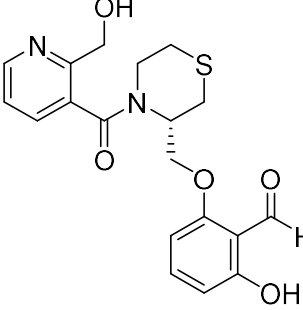
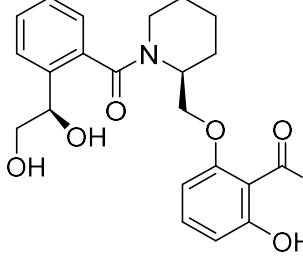
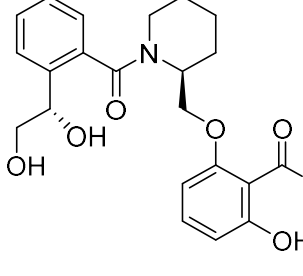
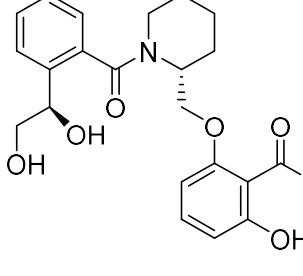
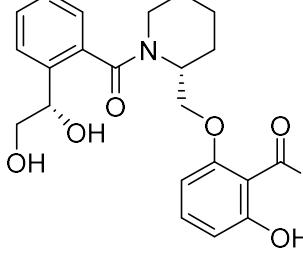
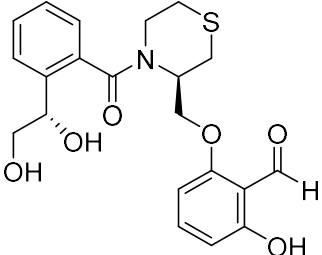
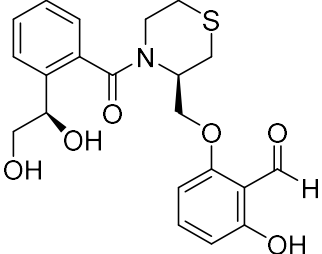
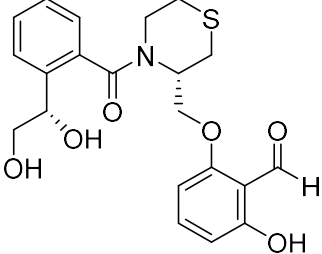
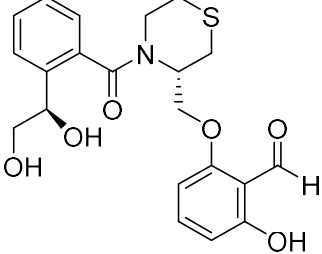
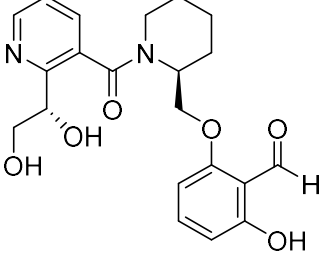
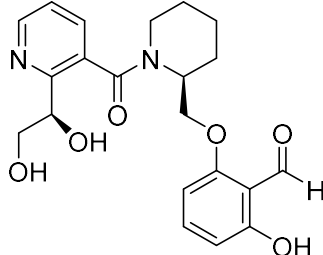
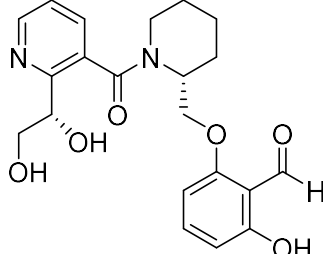
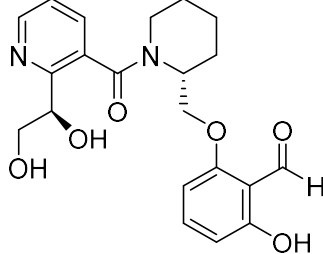
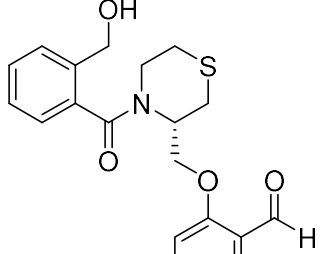
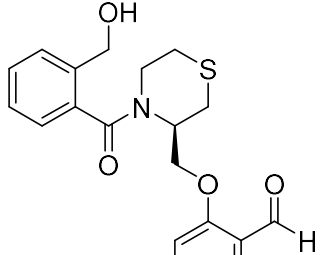
Número Compuesto	Estructura	Nombre IUPAC
43 (Diastereómero 1)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(1-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
43 (Diastereómero 2)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(1-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
44 (Diastereómero 1)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(2-hidroxipropil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído
44 (Diastereómero 2)		2-hidroxi-6-(((3R)-4-(2-(2-hidroxipropil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

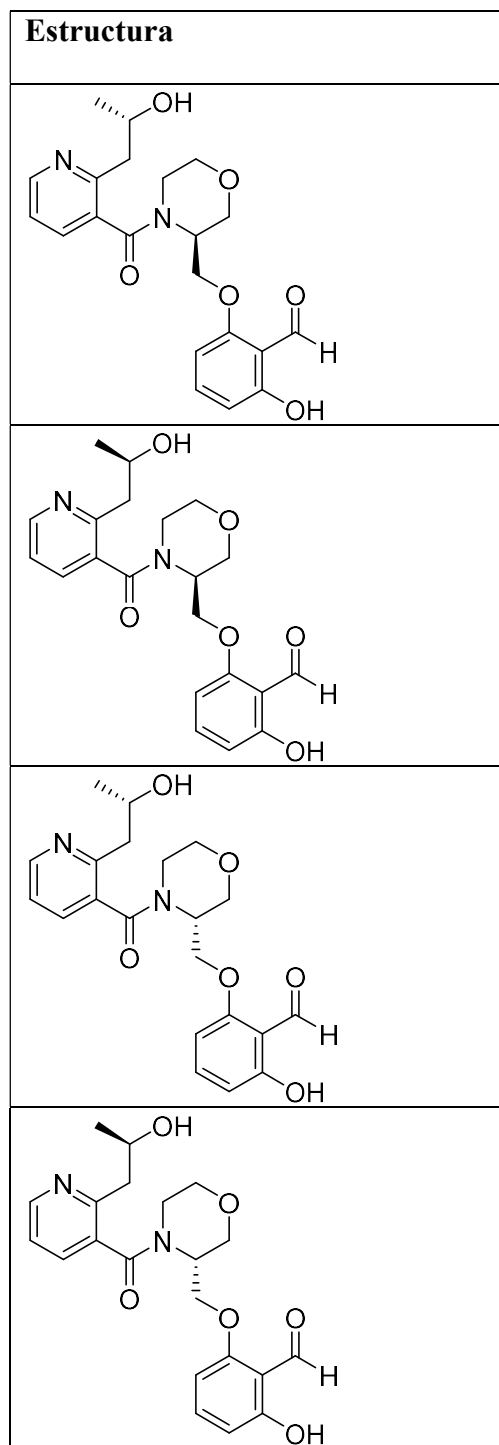
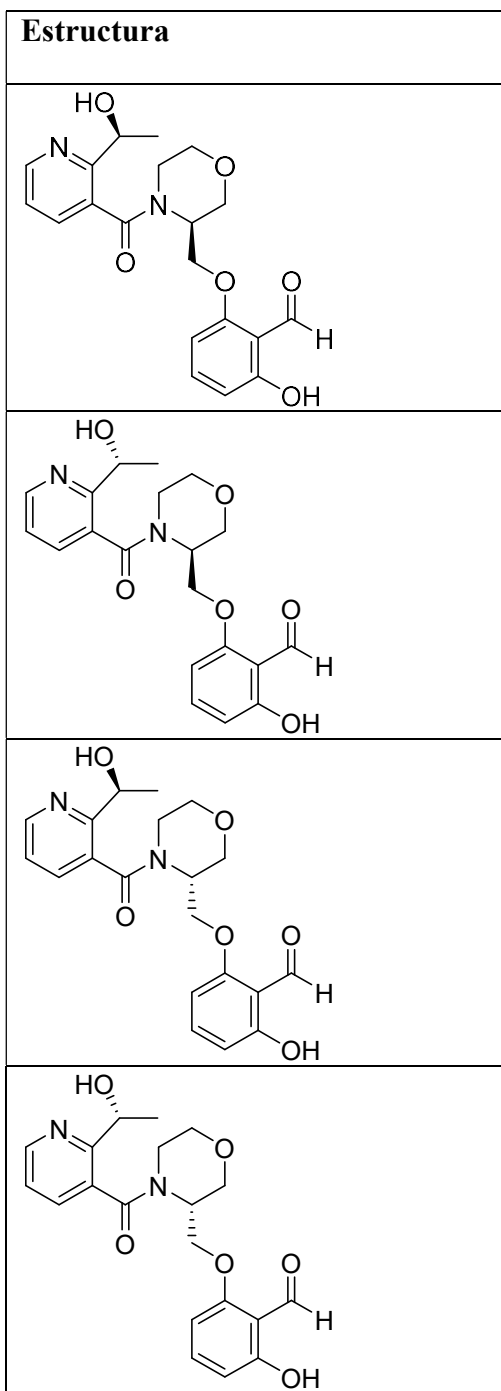
Tabla 2

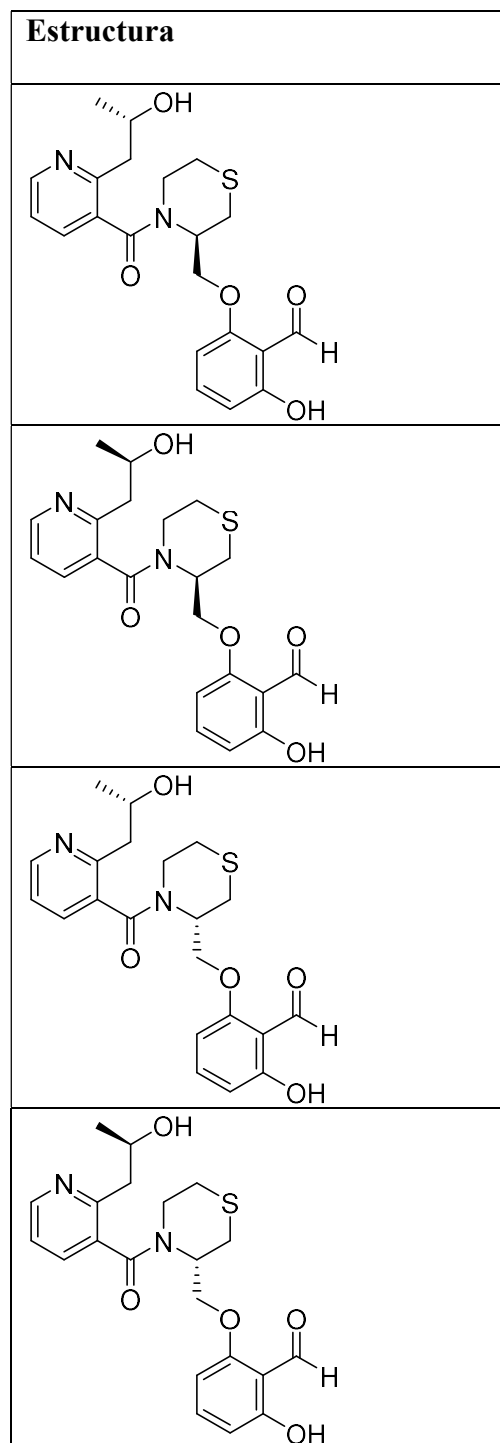
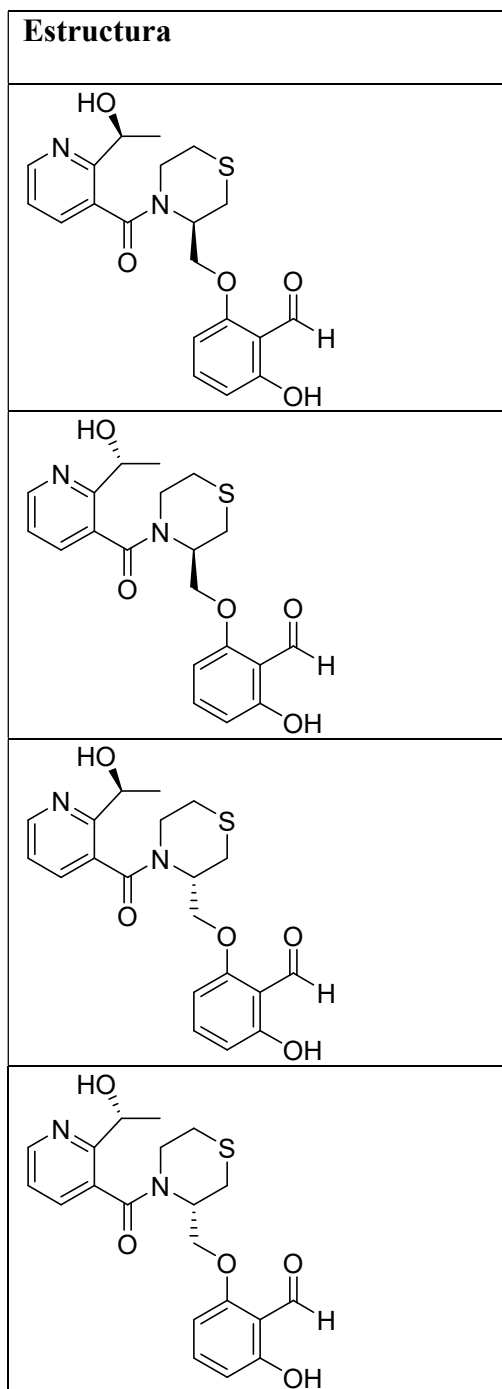
Estructura





Estructura





Estructura






Estructura










[0139] Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 6, o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o

profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, y excluyendo el Compuesto de Referencia A, B, y C. Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excluyendo el Compuesto de Referencia A, B, y C. Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 6 y excluyendo el Compuesto de Referencia A, B, y C.

[0140] Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 7, o un análogo enriquecido isotópicamente, éstereoisómero, mezcla de éstereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, y excluyendo el Compuesto de Referencia A y B. Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excluyendo el Compuesto de Referencia A y B. Se proporciona en el presente documento un compuesto seleccionado de la Tabla 7 y excluyendo el Compuesto de Referencia A y B.

Métodos de Tratamiento y Usos

[0141] "Tratamiento" o "tratar" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir uno o más de los siguientes: a) inhibición de la enfermedad o afección (por ejemplo, disminución de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad o afección, y/o disminución de la extensión de la enfermedad o afección); b) ralentizar o detener el desarrollo de uno o más síntomas clínicos asociados con la enfermedad o afección (por ejemplo, estabilizar la enfermedad o afección, prevenir o retrasar el empeoramiento o progresión de la enfermedad o afección, y/o prevenir o retrasar la propagación (por ejemplo, metástasis) de la enfermedad o afección); y/o c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos (por ejemplo, mejorar el estado de la enfermedad, proporcionar una remisión parcial o total de la enfermedad o afección, mejorar el efecto de otro medicamento, retrasar la progresión de la enfermedad, aumentando la calidad de vida y/o prolongando la supervivencia.

[0142] "Prevención" o "prevenir" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o afección que causa que los síntomas clínicos de la enfermedad o afección no se desarrollen. En

algunas realizaciones, los compuestos pueden administrarse a un sujeto (incluido un ser humano) que está en riesgo o tiene antecedentes familiares de la enfermedad o afección.

[0143] "Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero (incluido un ser humano), que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles en terapia humana y/o aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un humano.

[0144] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" de un compuesto descrito en el presente documento o una sal, tautómero, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, profármaco o análogo deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo significa una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un sujeto, para proporcionar un beneficio terapéutico como la mejora de los síntomas o la desaceleración de la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir un síntoma de una enfermedad de células falciformes. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar según el sujeto y la enfermedad o afección a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad o afección y la forma de administración, que puede determinar fácilmente un experto en la materia. en el art.

[0145] Los métodos descritos en este documento pueden aplicarse a poblaciones celulares en vivo o ex vivo. "En vivo" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o humano. En este contexto, los métodos descritos en este documento pueden usarse terapéuticamente en un individuo. "Ex vivo" significa fuera de un individuo vivo. Los ejemplos de poblaciones celulares ex vivo incluyen cultivos celulares en vitro y muestras biológicas que incluyen muestras de líquidos o tejidos obtenidas de individuos. Dichas muestras pueden obtenerse por métodos bien conocidos en la técnica. Ejemplos de muestras de fluidos biológicos incluyen sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y saliva. En este contexto, los compuestos y composiciones descritos en este documento pueden usarse para una variedad de propósitos, incluyendo propósitos terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse *ex vivo* para determinar el programa óptimo y/o la dosificación de la administración de un compuesto de la presente divulgación para una indicación dada, tipo de célula, individuo y otros parámetros. La

información obtenida de dicho uso puede usarse con fines experimentales o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento *en vivo*. Otros usos *ex vivo* para los que los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden ser adecuados se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la materia. Los compuestos seleccionados pueden caracterizarse adicionalmente para examinar la dosis de seguridad o tolerancia en sujetos humanos o no humanos. Dichas propiedades pueden examinarse utilizando métodos comúnmente conocidos por los expertos en la materia.

[0146] El término “hemoglobina” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier proteína de hemoglobina, incluida la hemoglobina normal (HbA) y la hemoglobina anormal, como la hemoglobina falciforme (HbS).

[0147] El término "enfermedad de células falciformes" se refiere a enfermedades mediadas por la hemoglobina falciforme (HbS) que resulta de una mutación de un solo punto en la hemoglobina (Hb). Las enfermedades de células falciformes incluyen anemia de células falciformes (HbSS), enfermedad de hemoglobina SC (HbSC), hemoglobina S beta-más-talasemia (HbS/ β +) y hemoglobina S beta-cero-talasemia (HbS/ β 0).

[0148] Se proporcionan en el presente documento métodos para tratar la enfermedad de células falciformes (SCD). La hemoglobina falciforme (HbS) contiene una mutación puntual donde el ácido glutámico se reemplaza con valina, lo que hace que la HbS sea susceptible de polimerización en condiciones hipóxicas para dar a los glóbulos rojos que contienen HbS su forma característica de hoz. Las células falciformes también son más rígidas que los glóbulos rojos normales, y su falta de flexibilidad puede provocar el bloqueo de los vasos sanguíneos. Se contempla que un enfoque de la terapia sería mantener la HbS en el estado oxigenado, ya que la polimerización se produce solo en el estado desoxigenado en condiciones hipóxicas.

[0149] En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para aumentar la afinidad al oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se describe en el presente documento o un análogo enriquecido isotópicamente, éstereoisómero, mezcla de éstereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, o una

composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para aumentar la afinidad al oxígeno de la hemoglobina S en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

[0150] En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar un desorden mediado por la hemoglobina en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se describe en el presente documento o un análogo enriquecido isotópicamente, éstereoisómero, mezcla de éstereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar un desorden mediado por la hemoglobina en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el desorden es una hemoglobinopatía.

[0151] En algunas realizaciones, la hemoglobina es hemoglobina falciforme.

[0152] En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar la enfermedad de células falciformes en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se describe en el presente documento o un análogo enriquecido isotópicamente, éstereoisómero, mezcla de éstereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporciona en el presente documento un método para tratar la enfermedad de células falciformes en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto como se describe en el presente documento o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

Composiciones Farmacéuticas y Modos de Administración

[0153] Los compuestos proporcionados en el presente documento generalmente se administran en forma de composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos descritos en el presente documento o un análogo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros o profármacos isotópicamente enriquecidos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de ellos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables seleccionados de portadores, adyuvantes y excipientes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir, por ejemplo, diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos, potenciadores de permeación, solubilizantes y adyuvantes. Dichas composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. Ver, *por ejemplo*, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0154] Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. La composición farmacéutica puede administrarse mediante diversos métodos que incluyen, por ejemplo, rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede administrarse por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante.

[0155] Un modo de administración es parenteral, por ejemplo, por inyección. Las formas en que las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incorporarse para administración por inyección, incluyendo, por ejemplo, suspensiones acuosas o oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

[0156] La administración oral puede ser otra ruta para la administración de los compuestos descritos en el presente documento. La administración puede ser a través de, por ejemplo, cápsula o tabletas con recubrimiento entérico. Al preparar las composiciones farmacéuticas que

incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o un análogo enriquecido isotópicamente, éstereoisómero, mezcla de éstereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos, el ingrediente activo generalmente se diluye con un excipiente y/o se encierra dentro de dicho vehículo que puede tener la forma de una cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, vehículo o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

[0157] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metilo y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

[0158] Las composiciones que incluyen al menos un compuesto descrito en el presente documento o un análogo enriquecido isotópicamente, éstereoisómero, mezcla de éstereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos puede formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al sujeto empleando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de liberación controlada de fármacos para administración oral incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos con polímeros o formulaciones de matriz de fármacos y polímeros. Los ejemplos de sistemas de liberación controlada se dan en las patentes estadounidenses No. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para usar en los métodos descritos en este documento emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches

transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de compuestos compuestos en el presente documento en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses No. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Dichos parches se pueden construir para la entrega continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

[0159] Para preparar composiciones sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se puede mezclar con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto descrito en el presente documento o un análogo enriquecido isotópicamente, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de cada uno de los mismos. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo se puede dispersar uniformemente por toda la composición de modo que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas.

[0160] Las tabletas o pastillas de los compuestos descritos en el presente documento pueden recubrirse o combinarse para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, la tableta o píldora puede incluir una dosificación interna y un componente de dosificación externa, esta última en forma de envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales que incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

[0161] Las composiciones para inhalación o insuflación pueden incluir soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe en el presente documento. En

algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. En otras realizaciones, las composiciones en disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador se puede conectar a una carpa de mascarilla o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones de solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

Dosis

[0162] El nivel de dosis específico de un compuesto de la presente solicitud para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración, y tasa de excreción, combinación de drogas y la gravedad de la enfermedad particular en el sujeto sometido a terapia. Por ejemplo, una dosis puede expresarse como una cantidad de miligramos de un compuesto descrito en el presente documento por kilogramo del peso corporal del sujeto (mg/kg). Las dosis de entre aproximadamente 0,1 y 150 mg/kg pueden ser apropiadas. En algunas realizaciones, aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg pueden ser apropiados. En otras realizaciones, puede ser adecuada una dosis de entre 0,5 y 60 mg/kg. La normalización de acuerdo con el peso corporal del sujeto es particularmente útil cuando se ajustan las dosis entre sujetos de un tamaño muy dispares, como ocurre cuando se usa el medicamento tanto en niños como en adultos o cuando se convierte una dosis efectiva en un sujeto no humano como un perro dosis adecuada para un sujeto humano.

Síntesis de los Compuestos

[0163] Los compuestos pueden prepararse usando los métodos descritos en el presente documento y las modificaciones de rutina de los mismos, que serán evidentes dada la divulgación en el presente documento y los métodos bien conocidos en la técnica. Se pueden usar métodos sintéticos convencionales y bien conocidos además de las enseñanzas en el

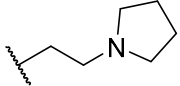
presente documento. La síntesis de compuestos típicos en el presente documento se puede lograr como se describe en los siguientes ejemplos. Si están disponibles, los reactivos se pueden comprar comercialmente, por ejemplo, de Sigma Aldrich u otros proveedores de productos químicos.

Síntesis General

[0164] Las realizaciones típicas de los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse usando los esquemas de reacción generales descritos a continuación. Será evidente dada la descripción en el presente documento que los esquemas generales pueden alterarse mediante la sustitución de los materiales de partida con otros materiales que tengan estructuras similares para dar como resultado productos que sean correspondientemente diferentes. Las descripciones de síntesis siguen para proporcionar numerosos ejemplos de cómo los materiales de partida pueden variar para proporcionar los productos correspondientes. Dado un producto deseado para el que se definen los grupos sustituyentes, los materiales de partida necesarios generalmente pueden determinarse mediante inspección. Los materiales de partida se obtienen típicamente de fuentes comerciales o se sintetizan usando métodos publicados. Para sintetizar compuestos que son realizaciones descritas en la presente divulgación, la inspección de la estructura del compuesto a sintetizar proporcionará la identidad de cada grupo sustituyente. La identidad del producto final generalmente hará evidente la identidad de los materiales de partida necesarios mediante un simple proceso de inspección, dados los ejemplos en este documento. En general, los compuestos descritos en el presente documento son típicamente estables y aislables a temperatura y presión ambiente.

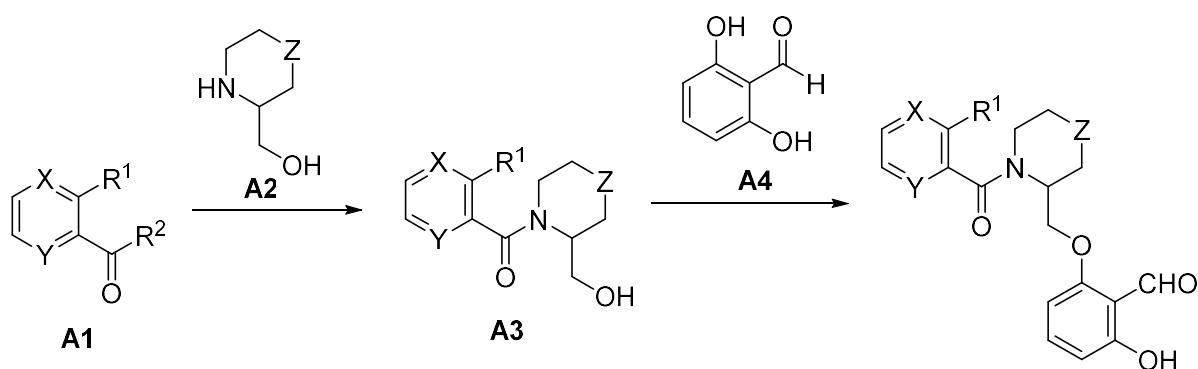
[0165] En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula I se puede sintetizar mediante rutas sintéticas ejemplares como se muestra en los Esquemas A y B.

[0166] En algunas realizaciones del Esquema A, R^2 puede ser hidroxilo o cloro; R^1 puede ser

mono-hidroxi-(alquilo C_{1-4}), $CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CN$, o  1 y X, Y, y Z son como se describen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema A, el compuesto **A1** y el compuesto **A2** se acoplan primero utilizando condiciones de acoplamiento estándar para

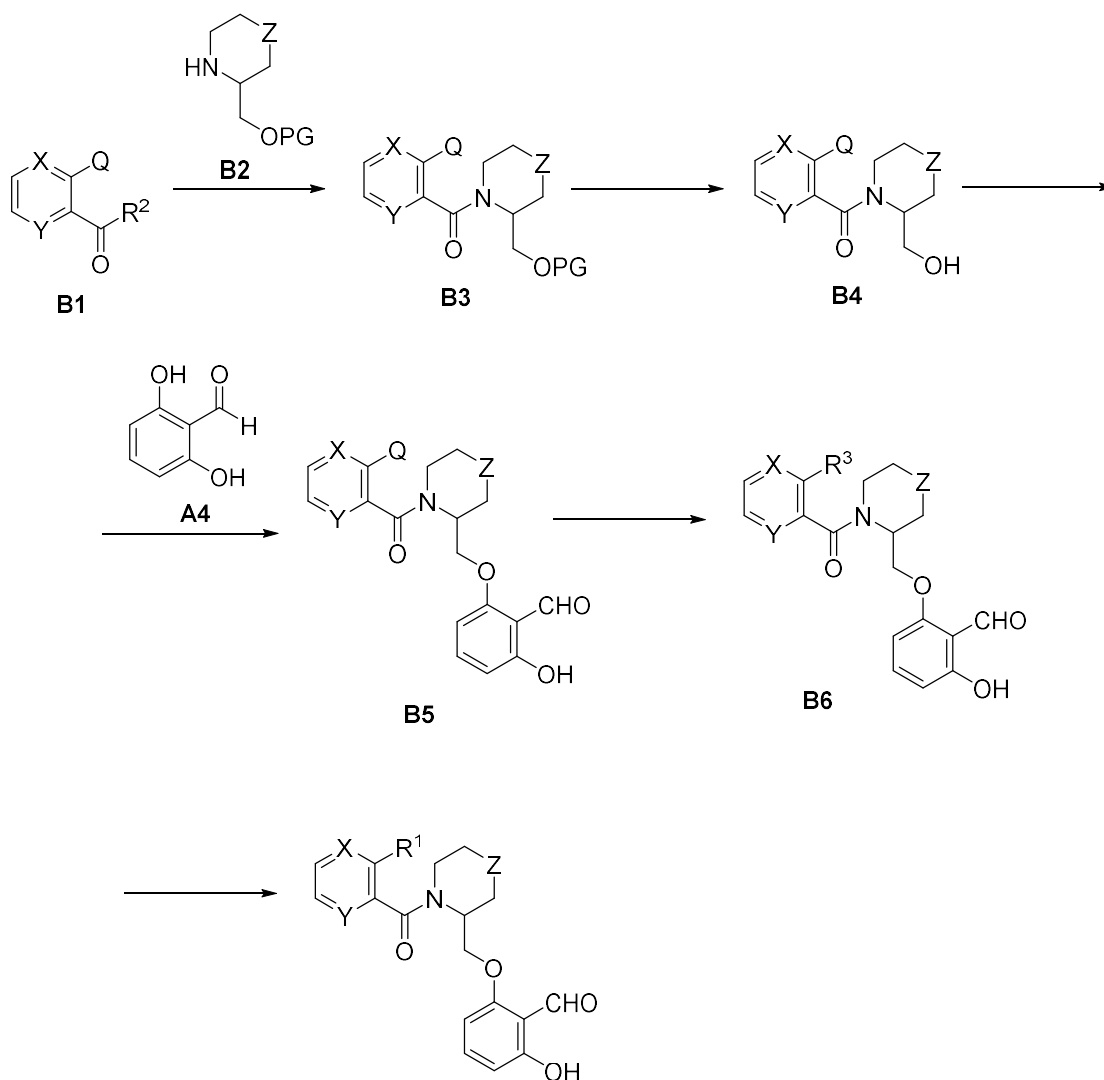
dar el compuesto **A3**, que luego se puede ensamblar en 2,6-dihidroxibenzaldehído **A4** para producir el compuesto de fórmula I. En algunas realizaciones, cuando R^1 es mono-hidroxi-(alquilo C_{1-4}) de un compuesto de fórmula I, el grupo hidroxi del resto R^1 de **A1** incluye un grupo protector hidroxi conocido en el arte; el grupo protector se puede eliminar posteriormente después de acoplar **A3** a **A4** utilizando procedimientos estándar, produciendo así un compuesto de fórmula I.

Esquema A



[0167] En algunas realizaciones del Esquema B, R^3 puede ser un alqueno C_{2-4} ; R^2 puede ser hidroxilo o cloro; R^1 puede ser di-hidroxi-(alquilo C_{2-4}); Q es un halo; PG es un grupo protector hidroxi; y X, Y, y Z son como se describen en el presente documento. Como se muestra en el Esquema B, el compuesto **B1** y el compuesto **B2** se acoplan primero utilizando condiciones de acoplamiento estándar para dar compuesto **B3**. Los procedimientos estándar de desprotección proporcionan el compuesto **B4**, el cual puede ser luego montado en 2,6-dihidroxibenzaldehído **A4** para producir el compuesto **B5**. La introducción del alqueno (por ejemplo, mediante el acoplamiento de Stille) proporciona el compuesto **B6**, que luego puede convertirse en un compuesto de fórmula I mediante procedimientos de dihidroxilación conocidos en la técnica.

Esquema B



EJEMPLOS

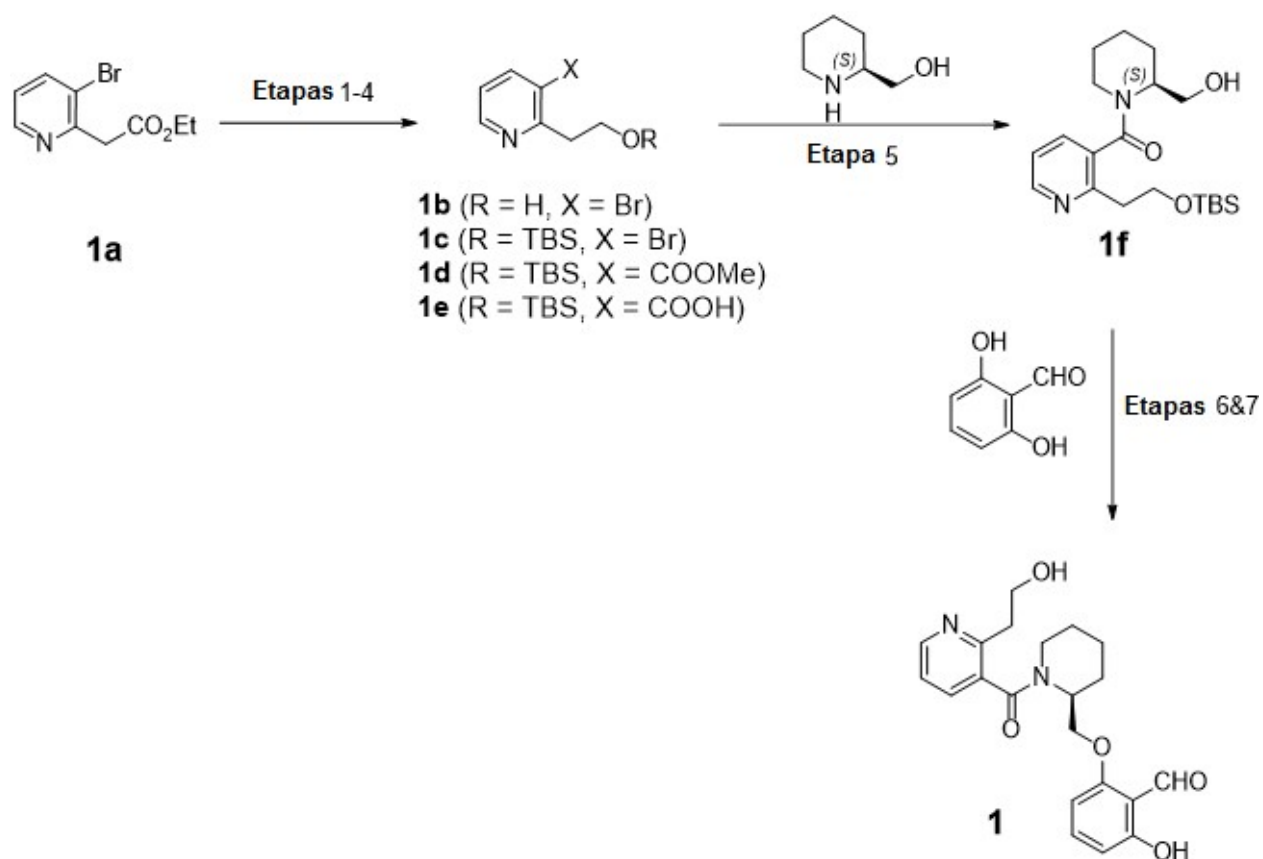
[0168] Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones específicas de la divulgación. Los expertos en la materia deben apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas para funcionar bien en la práctica de la divulgación y, por lo tanto, pueden considerarse modos específicos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que se pueden realizar muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún obtener un resultado similar o similar sin apartarse del espíritu y el alcance de la divulgación.

Ejemplos Sintéticos

Ejemplo 1. Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxi-etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 1

[0169] El Compuesto 1 se sintetizó de acuerdo con Esquema 1A.

Esquema 1A



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

[0170] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se colocó una solución de 2-(3-bromopiridin-2-il)acetato de etilo (**1a**) (4 g, 16,39 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (“THF”) (40 mL). Esto fue seguido por la adición de hidruro de diisobutilaluminio (“DIBAL-H”) en THF (16 mL, 32,00 mmol, 1,95 equiv) gota a gota con agitación a -78°C . La mezcla resultante se dejó calentar a 25°C y se agitó durante 3 hr adicionales a 25°C . La reacción entonces

se detuvo por la adición de 50 mL de NH_4Cl saturado. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2x100 mL de salmuera. La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 , carbono activado, se filtró y entonces se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar el Compuesto del título. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 202,0.

Etap 2: Síntesis de 3-bromo-2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)piridina (1c).

[0171] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-(3-bromopiridin-2-il)etan-1-ol (1,9 g, 9,40 mmol, 1 equiv) en dimetilformamida (“DMF”) (20 mL), 1H-imidazol (1,3 g, 18,81 mmol, 2 equiv), 4-dimetilaminopiridina (“DMAP”) (0,1 g, 0,94 mmol, 0,1 equiv), *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (2,8 g, 18,81 mmol, 2 equiv). La solución resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante 2 hr. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2x50 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar el Compuesto del título. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z 316,1.

[0172] De manera alternativa, un grupo protector *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) puede ser usado en lugar de *tert*-butil(cloro)dimetilsililo (TBS). En condiciones típicas, imidazol (1,5 a 4 eq) y *tert*-butil(cloro)difenilsilano (TBDPSCl (aproximadamente 1 eq.) se agregaron a una solución de alcohol **1b** (1 eq) en DCM (3 a 15 V). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 a 48 horas. Esto dió el producto (**1c2**) después del trabajo normal y la purificación. El grupo TBDPS puede ser eliminado usando TBAF (1-3 eq) siguiendo las condiciones típicas de la literatura. Compuestos 8 y 12 puede ser sintetizado usando TBDPS como un grupo protector.

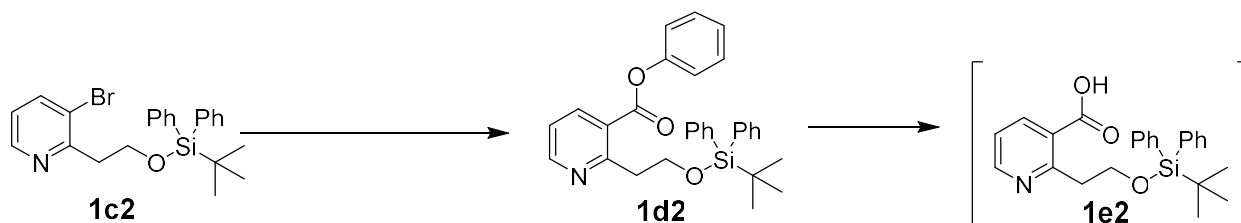
Etap 3: Síntesis de 2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinato de metilo (1d).

[0173] En un tubo sellado de 250 mL, se colocó una solución de 3-bromo-2-[2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil]piridina (2,0 g, 6,32 mmol, 1 equiv) en metanol (“MeOH,” 100 mL), trietilamina (“TEA,” 1,3 g, 12,65 mmol, 2 equiv), y [1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (“Pd(dppf)Cl₂,” 0,5 g, 0,63 mmol, 0,1 equiv). La

solución resultante se agitó durante 16 hr a 100 °C bajo atmósfera de CO (10 atm). Luego de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar el Compuesto del título. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 296,2.

Síntesis Alternativa: Esquema 1B

Esquema 1B



[0174] De manera alternativa, formiato de fenilo puede ser usado para reemplazar gas de CO como una fuente de carbonilo, en la presencia de trietilamina (2 eq), cantidades catalíticas de acetato de paladio (por ejemplo, 0,02 eq) y tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (por ejemplo, 0,08 eq), para convertir el bromuro **1c2** en carboxilato **1d2** en acetonitrilo (3 a 10 V) en calentamiento (80 °C) durante 2 a 48 horas, y luego directamente al ácido carboxílico **1e2** por hidrólisis del éster bajo condiciones acuosas básicas (K_2CO_3 2-8 eq en 3 a 10 V agua; 50 a 80 °C durante hasta 48 horas).

Etap 4: Síntesis de ácido 2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotínico (1e).

[0175] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carboxilato de metilo (1,7 g, 5,75 mmol, 1 equiv) en MeOH (20 mL), y una solución de LiOH (275,6 mg, 11,51 mmol, 2 equiv) en H_2O (5 mL). La solución resultante se agitó durante 4 hr a 25 °C. Se agregó agua (10ml) a la mezcla de reacción, producto crudo como precipitado se recolectó por filtración. El producto crudo entonces se purificó por Flash-Prep-HPLC usando las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18 gel de sílice; fase móvil, H_2O :acetonitrilo (“ACN”)=10:1 aumentando a H_2O :ACN=3:1 en 10 min para proporcionar el Compuesto del título. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 282,1.

Etapas 5. Síntesis de (S)-(2-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (1f).

[0176] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó ácido 2-[2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carboxílico (1,4 g, 4,97 mmol, 1 equiv), [(2S)-piperidin-2-il]metanol (0,9 g, 7,46 mmol, 1,5 equiv), *N,N*-diisopropiletilamina (“DIEA,” 1,3 g, 9,95 mmol, 2 equiv), hexafluorofosfato de 3-óxido 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (“HATU,” 2,8 g, 7,46 mmol, 1,5 equiv) y 30 mL de diclorometano (“DCM”). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 hr a 25 °C y entonces se diluyó con 60 mL de H₂O. La fase orgánica se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar el Compuesto del título. LCMS (ES) [M+1]⁺ *m/z* 379,2.

Etapas 6 & 7: Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-hidroxi)etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído (Compuesto 1).

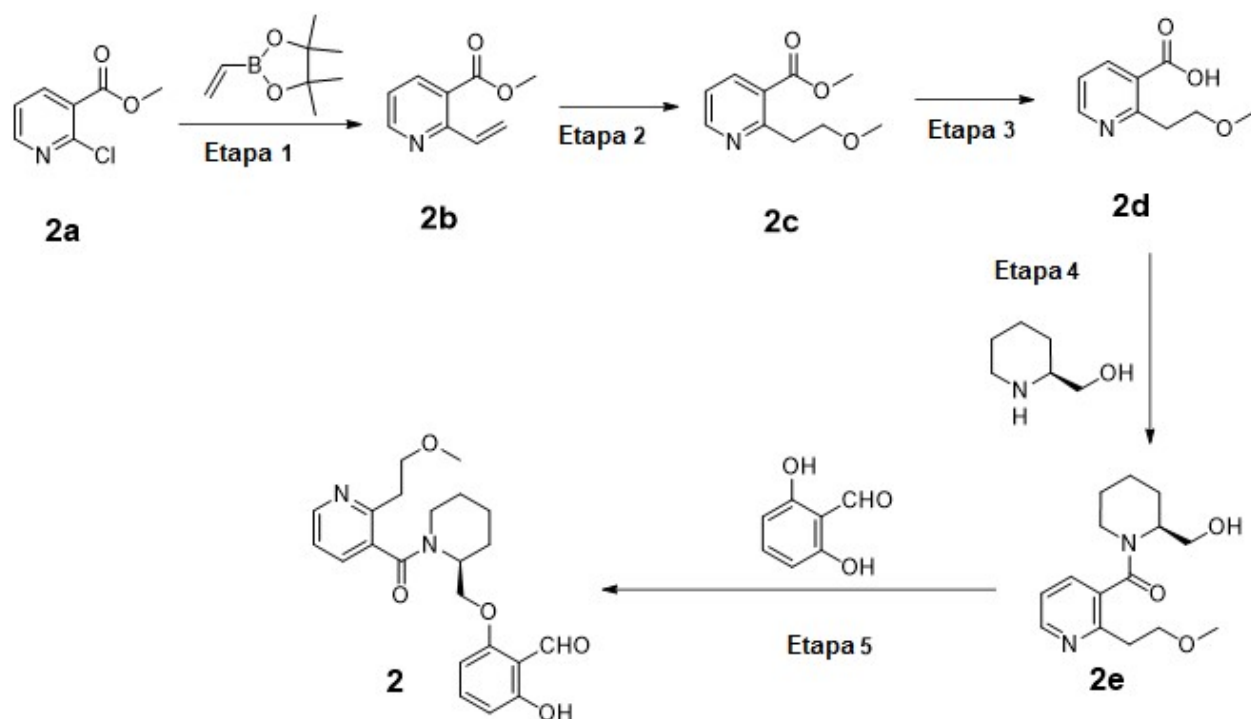
[0177] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de [(2S)-1-(2-[2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)piperidin-2-il]metanol (900 mg, 2,38 mmol, 1 equiv) en DCM (8 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (656,7 mg, 4,75 mmol, 2 equiv), y trifenilfosfina (“PPh₃,” 1247,0 mg, 4,75 mmol, 2 equiv). Esto fue seguido por la adición de una solución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (“DBAD,” 1094,8 mg, 4,75 mmol, 2 equiv) en DCM (2 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 hr a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en 20 mL THF. A esto se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (“TBAF,” 1243,1 mg, 4,75 mmol, 2 equiv). La mezcla resultante se dejó agitar durante 2 hr a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró para dar un producto crudo, el cual se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-006): Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19mm x 150mm 5um; fase móvil, Agua(10 mmol/L NH₄HCO₃+0,1%NH₃.H₂O) y ACN (14% Fase B hasta 35% en 8 min, mantener 95% en 1 min, bajar a 14% en 1 min, mantener 14% en 1 min); Detector, UV 254 nm. Esto proporcionó el Compuesto del título. ¹HTEM RMN (300 MHz, 353K, dimetilsulfóxido (“DMSO”)-*d*₆): δ 11,36 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,51-7,23 (m, 3H), 6,7-6,5 (m, 2H), 5,15

(s, 1H), 4,59 – 3,98 (m, 3H), 3,78 (br, 2H), 3,17-2,86 (m, 4H), 1,83-1,37 (m, 6H). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 385,2.

Ejemplo 2: (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehído, Compuesto 2

[0178] Compuesto 2 se sintetizó de acuerdo con Esquema 2.

Esquema 2



Etapa 1: Síntesis de 2-etenilpiridina-3-carboxilato de metilo (2b).

[0179] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una mezcla de 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (3 g, 17,48 mmol, 1,00 equiv), dioxano (40 mL), agua (4 mL), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,39 g, 34,99 mmol, 2,00 equiv), Cs_2CO_3 (11,40 g, 34,99 mmol, 2,00 equiv) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (“ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,” 2,02 g, 1,75 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una columna de

gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 2-etenilpiridina-3-carboxilato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 164,1.

Etapla 2: Síntesis de 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxilato de metilo (2c).

[0180] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-etenilpiridina-3-carboxilato de metilo (1,5 g, 9,19 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL) y cloruro de hidrógeno acuoso (36%, 2 mL). La solución resultante se agitó durante 48 h a 60 °C. La mezcla se enfrió y entonces se concentró al vacío para dar 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxilato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 196,1.

Etapla 3: Síntesis de ácido 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxílico (2d).

[0181] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxilato de metilo (2,50 g, 12,81 mmol, 1,00 equiv), metanol (30 mL), H₂O (6 mL) y NaOH (2,56 g, 64,00 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 50 °C. La reacción se enfrió, pH se ajustó a 6 con la adición de cloruro de hidrógeno acuoso (2 M). La mezcla se extrajo con 3x50 mL de DCM/MeOH (10/1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1x100 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir (crudo) ácido 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxílico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 182,1.

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

[0182] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de ácido 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxílico (600 mg, 3,31 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (30 mL), (2S)-piperidin-2-ilmetanol (762 mg, 6,62 mmol, 2,00 equiv), DIEA (855 mg, 6,62 mmol, 2,00 equiv) y HATU (1,89 g, 4,97 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción cruda se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa reversa (Prep-C18, 20-45 μ M, 120 g, *Tianjin Bonna-Agela Technologies*; gradiente de elución de 15% CH₃CN en agua a 40% CH₃CN en agua por un periodo de 12 min,

donde ambos solventes contienen 0,1% de amoníaco) para proporcionar [(2S)-1-[[2-(2-metoxietil)piridin-3-il]carbonil]piperidin-2-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 279,1.

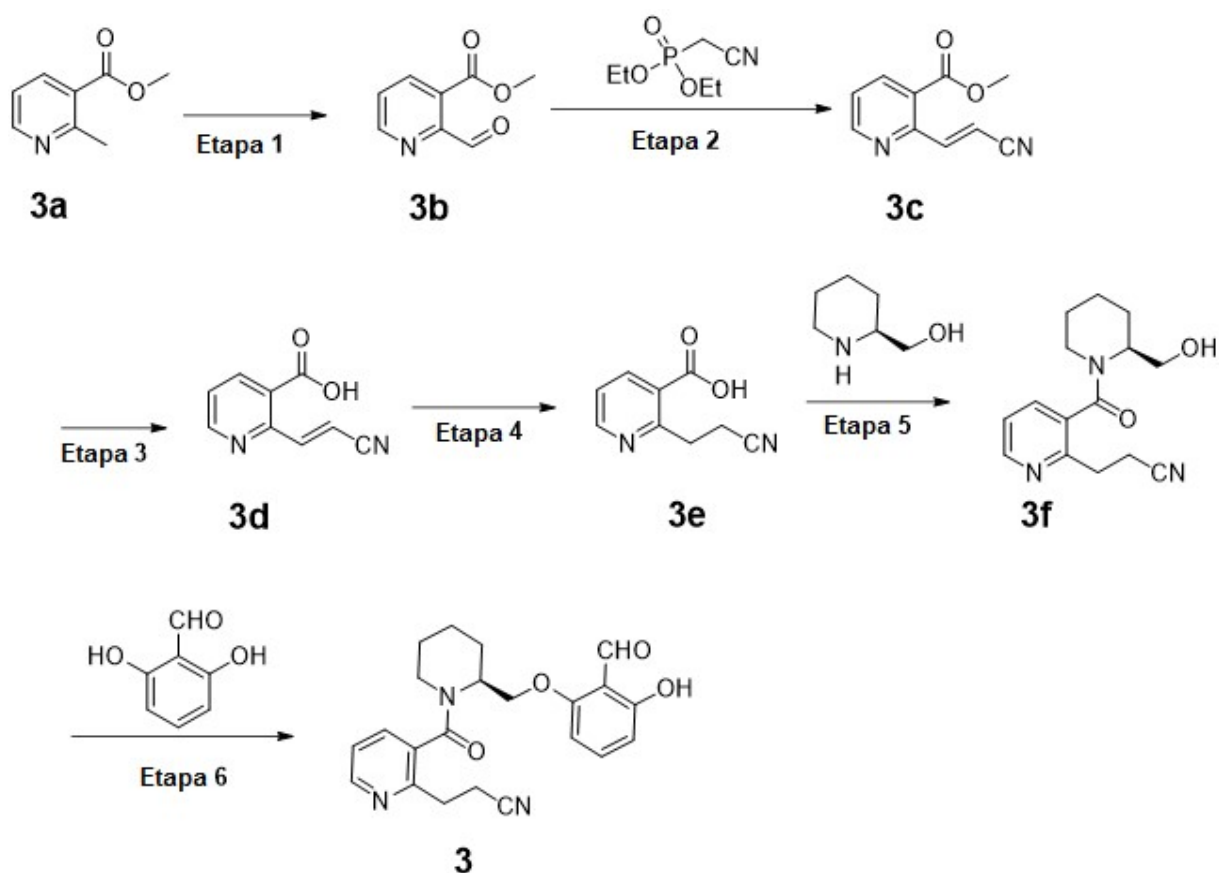
Etap 5: (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído (Compuesto 2).

[0183] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 mL, se colocó una solución de [(2S)-1-[[2-(2-metoxietil)piridin-3-il]carbonil]piperidin-2-il]metanol (265 mg, 0,95 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (263 mg, 1,90 mmol, 2,00 equiv) y PPh_3 (499 mg, 1,90 mmol, 2,00 equiv). Se agregó la solución de azodicarboxilato de dibencilo (“DBAD”) (438 mg, 1,90 mmol, 2,00 equiv) en DCM (5 mL) bajo N_2 a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa reversa (columna Prep-C18, 5 mM XBridge, 19 × 150 mm, aguas; gradiente de elución de 22% CH_3CN en agua a 42% CH_3CN en agua por un periodo de 6 min, donde ambos solventes contienen 0,1% ácido trifluoroacético (“TFA”)) para proporcionar 2-hidroxi-6-[(1-[hidroxi[2-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil]piperidin-2-il)metoxi]ciclohexano-1-carbaldehído. ^1H TEM RMN (300 MHz, 353 K, $DMSO-d_6$) δ 11,64(s, 1H), 10,28(s, 1H), 8,56(dd, $J=5,1$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,78-7,59(m, 1H), 7,52(t, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,39-7,21(m, 1H), 6,72(s, 1H), 6,55(d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,19(s, 1H), 4,33-4,21(m, 3H), 3,83-3,57(m, 2H), 3,30-3,08(m, 4H), 3,04-2,84(m, 2H), 2,01-1,82(m, 1H), 1,82-1,55(m, 4H), 1,55-1,28(m, 1H). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 399,1.

Ejemplo 3: (S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo, Compuesto 3

[0184] Compuesto 3 se sintetizó de acuerdo con Esquema 3.

Esquema 3

**Etapa 1: Síntesis de 2-formilnicotinato de metilo (3b).**

[0185] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (5 g, 33,08 mmol, 1 equiv) en dioxano (50 mL), (oxo-lambda4-selanilideno)oxidano (dióxido de selenio) (5,5 g, 49,61 mmol, 1,5 equiv). Luego de agitar durante 16 hr a 110 °C la mezcla de reacción se enfrió a ta, se concentró, y se diluyó con 100 mL de H₂O. Entonces se extrajo con 4x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con 200 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo resultante se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar el Compuesto del título. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 166,0.

Etapla 2: Síntesis de (E)-2-(2-cianovinil)nicotinato de metilo (3c).

[0186] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-formilpiridina-3-carboxilato de metilo (2,5 g, 15,14 mmol, 1 equiv) en THF (30 mL), Esto fue seguido por la adición de (cianometil)fosfonato de dietilo (3,2 g, 18,17 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C y (terc-butoxi)potasio (2,5 g, 22,71 mmol, 1,5 equiv), en porciones a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 16 hr a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se diluyó con 100 mL de H₂O y se extrajo con 2x80 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavó con 2x100 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para proporcionar el Compuesto del título. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 189,1.

Etapla 3: Síntesis de ácido (E)-2-(2-cianovinil)nicotínico (3d).

[0187] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]piridina-3-carboxilato de metilo (1,4 g, 7,44 mmol, 1 equiv) en MeOH (20 mL), una solución de NaOH (0,6 g, 14,88 mmol, 2 equiv) en H₂O (4 mL). Luego de agitar durante 2 hr a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con 10 mL de H₂O, pH se ajustó a 6-7 con HCl (2 mol/L), y entonces se concentró. El producto crudo se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18 gel de sílice; fase móvil, H₂O:ACN=10:1 aumentando a H₂O:ACN=1:1 con 10 min. Esto proporcionó el Compuesto del título. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 175,0.

Etapla 4: Síntesis de ácido 2-(2-cianoetil)nicotínico (3e).

[0188] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de ácido 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]piridina-3-carboxílico (600 mg, 3,45 mmol, 1 equiv) en MeOH (20 mL), paladio en carbono ("Pd/C," 120 mg, 1,13 mmol, 0,33 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 hr a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ (20 atm). Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró para dar el producto crudo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 177,1.

Etapla 5: Síntesis de (S)-3-(3-(2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo (3f).

[0189] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de ácido 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]piridina-3-carboxílico (550 mg, 3,16 mmol, 1 equiv) en DMF (6 mL), [(2S)-piperidin-2-il]metanol (545,6 mg, 4,74 mmol, 1,5 equiv), DIEA (816,3 mg, 6,32 mmol, 2 equiv), HATU (1801,2 mg, 4,74 mmol, 1,5 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 hr a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 40 mL de H₂O y se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavó con 30x30 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18 gel de sílice; fase móvil, H₂O:ACN=10:1 aumentando a H₂O:ACN=1:1 con 10 min. Esto proporcionó el Compuesto del título. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 274,1.

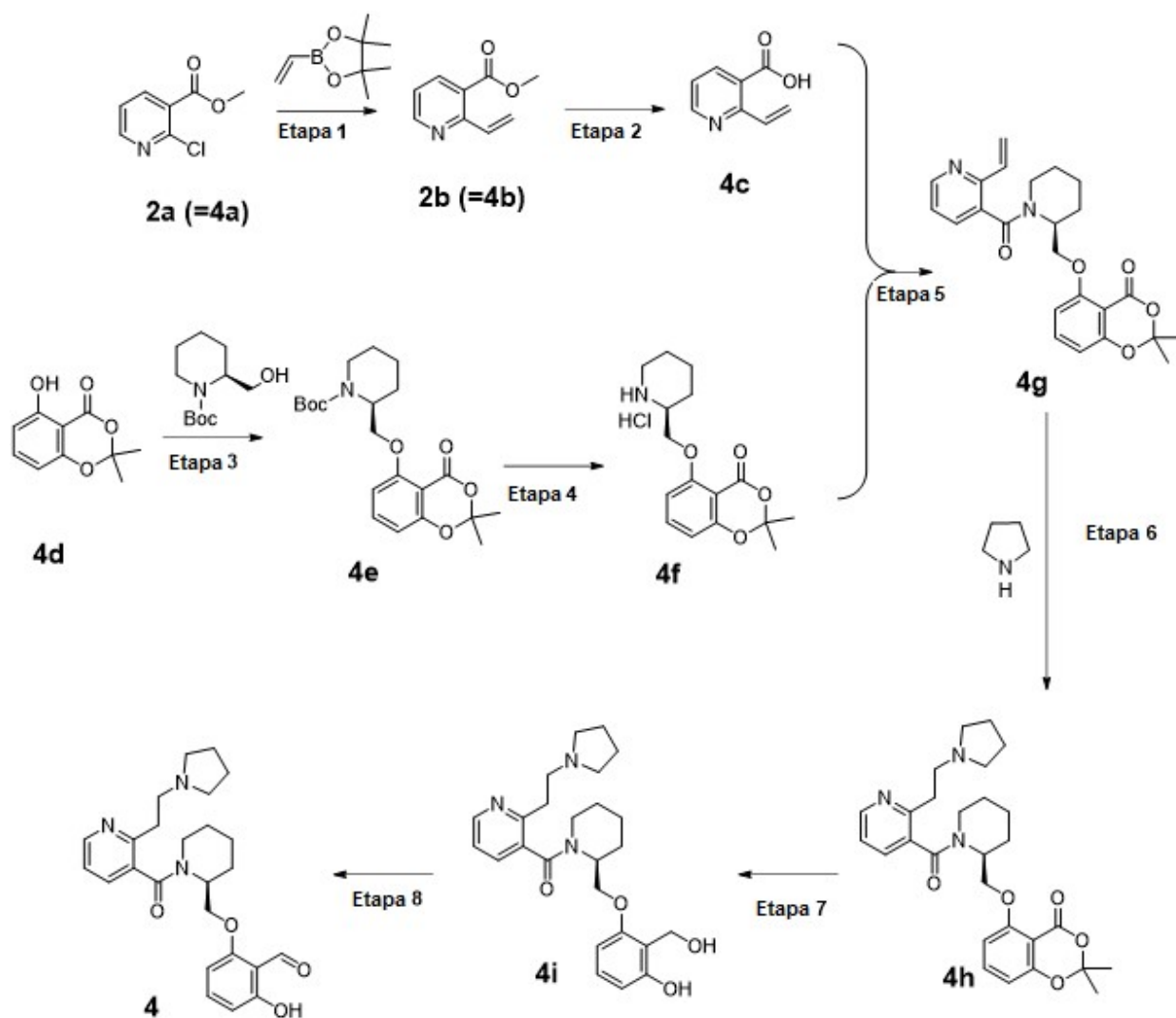
Etapla 6: Síntesis de (S)-3-(3-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidina-1-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo (Compuesto 3).

[0190] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 3-[3-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonil]piridin-2-il]propanonitrilo (200 mg, 0,73 mmol, 1 equiv) en DCM (3 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (202,1 mg, 1,46 mmol, 2 equiv), PPh₃ (383,8 mg, 1,46 mmol, 2 equiv). Esto fue seguido por la adición de DBAD (337,0 mg, 1,46 mmol, 2 equiv) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente y entonces se concentró al vacío; el residuo se diluyó con 5 mL de ACN y se filtró. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Prep-HPLC-007): Columna, SunFire Prep C18 OBD Column, 150mm 5um 10nm; fase móvil, Agua (0,1% ácido fórmico) y MeOH (40% Fase B hasta 55% en 7 min, mantener 95% en 1 min, bajar a 40% en 1 min, mantener 40% en 1 min); Detector, UV. Esto proporcionó el Compuesto del título. ¹HTEM RMN (300 MHz, 353K, DMSO-*d*₆): δ 11,60 (br, 1H), 10,27 (br, 1H), 8,60 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,49 (br, 1H), 4,32 (dd, *J* = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 3,21 -2,89 (m, 6H), 1,91-1,46 (m, 6H), LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 394,1.

Ejemplo 4: (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 4

[0191] Compuesto 4 se sintetizó de acuerdo con Esquema 4.

Esquema 4



Etapa 1: Síntesis de 2-etenilpiridina-3-carboxilato de metilo (4b).

[0192] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una mezcla de 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (3 g, 17,48 mmol, 1,00 equiv), dioxano (40 mL), agua (4 mL), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (5,39 g, 34,99 mmol, 2,00 equiv), Cs₂CO₃ (11,40 g,

34,99 mmol, 2,00 equiv) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,02 g, 1,75 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 100 °C bajo N_2 . La mezcla de reacción se enfrió, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) para dar 2-etenilpiridina-3-carboxilato de metilo. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 164,1.

Etap 2: Síntesis de ácido 2-etenilpiridina-3-carboxílico (4c).

[0193] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-etenilpiridina-3-carboxilato de metilo (3,0 g, 18,39 mmol, 1 equiv), MeOH (50 mL), H_2O (5 mL) y NaOH (3,7 g, 91,93 mmol, 5,0 equiv). Luego de agitar durante 2 h a 50°C, la mezcla de reacción se enfrió, y pH se ajustó a 5 con la adición de HCl acuoso (2 M). La mezcla resultante se concentró y se diluyó con 100 mL de DCM. Los sólidos se filtraron. La mezcla se concentró. Esto resultó en ácido 2-etenilpiridina-3-carboxílico. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 150,1.

Etap 3: Síntesis de (2S)-2-[(2,2-dimetil-4-oxo-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-5-il)oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4e).

[0194] Compuesto **4d** puede ser sintetizado de acuerdo con los métodos conocidos en el arte.

[0195] En un matraz de fondo redondo de 1000 mL, se colocó una solución de 5-hidroxi-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona (**4d**, 10,0 g, 51,50 mmol, 1 equiv), THF (300 mL), (2S)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (22,2 g, 103,12 mmol, 2,00 equiv) y PPh_3 (40,5 g, 154,49 mmol, 3 equiv). Se agregó la solución de azodicarboxilato de diisopropilo ("DIAD," 31,2 g, 154,49 mmol, 3 equiv) en THF (30 mL) gota a gota a 0°C bajo N_2 . La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). Esto resultó en (2S)-2-[(2,2-dimetil-4-oxo-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-5-il)oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 392,2.

Etapla 4: Síntesis de 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona (4f).

[0196] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de (2S)-2-[[[(2,2-dimetil-4-oxo-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-5-il)oxi]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,10 mmol, 1 equiv), DCM (15 mL) y HCl/dioxano (4 M, 5 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. Esto resultó en 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 292,2.

Etapla 5: Síntesis de 5-[[[(2S)-1-(2-etenilpiridina-3-carbonil)piperidin-2-il]metoxi]-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona (4g).

[0197] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de clorhidrato de 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona (1,0 g, 3,05 mmol, 1 equiv), DCM (50 mL, 786,50 mmol, 257,82 equiv), ácido 2-etenilpiridina-3-carboxílico (910,0 mg, 6,10 mmol, 2,00 equiv), DIEA (2,0 g, 15,25 mmol, 5 equiv) y HATU (2,3 g, 6,10 mmol, 2 equiv) a 0 °C. Luego de agitar por 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de DCM y se lavó con 3x50 mL de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto resultó en 5-[[[(2S)-1-(2-etenilpiridina-3-carbonil)piperidin-2-il]metoxi]-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 423,2.

Etapla 6: Síntesis de 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona (4h).

[0198] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 5-[[[(2S)-1-(2-etenilpiridina-3-carbonil)piperidin-2-il]metoxi]-2,2-dimetil-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona (650 mg, 1,54 mmol, 1 equiv), etanol (20 mL), pirrolidina (218,8 mg, 3,08 mmol, 2,00 equiv) y TEA (311,4 mg, 3,08 mmol, 2 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 85°C, se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (10/1). Esto resultó en 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-1-[2-

[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 494,3.

Etapas 7: Síntesis de 2-(hidroximetil)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]fenol (4i).

[0199] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 mL, se colocó una solución de 2,2-dimetil-5-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-2,4-dihidro-1,3-benzodioxin-4-ona (500 mg, 1,01 mmol, 1 equiv) y THF (10 mL). A esto se agregó solución de hidruro de litio aluminio en THF ("solución LiAlH_4 THF," 2,03 mL, 1 M, 2,03 mmol, 2 equiv) gota a gota a -78°C bajo N_2 . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y entonces a esto se agregó, gota a gota, 0,07 mL de H_2O , 0,07 mL de 15% NaOH acuoso y 0,21 mL de H_2O . La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró. Esto resultó en 2-(hidroximetil)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]fenol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 440,3.

Etapas 8: Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído (4).

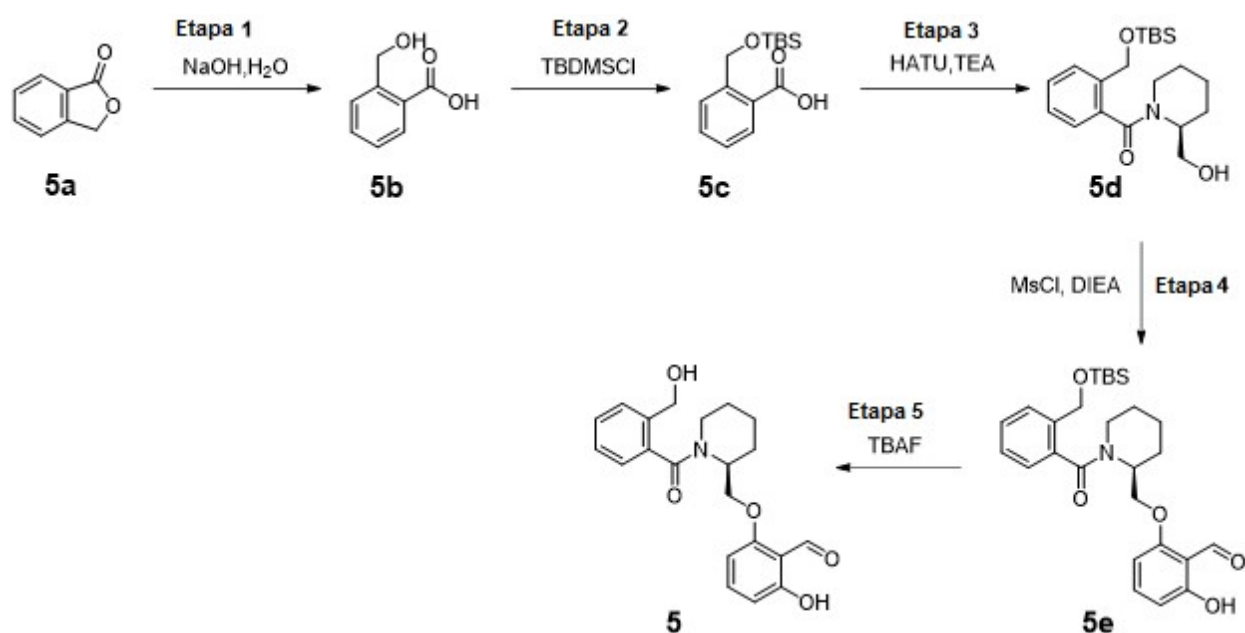
[0200] En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una mezcla de 2-(hidroximetil)-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]fenol (200 mg, 0,46 mmol, 1 equiv), DCM (10 mL) y MnO_2 (791,1 mg, 9,10 mmol, 20,00 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa en fase reversa (columna Prep-C18, 5 mM XBridge, 19×150 mm, aguas; gradiente de elución de 15% MeCN en agua a 35% MeCN en agua por un periodo de 6 min, donde ambos solventes contienen 0,1% TFA) para proporcionar 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]benzaldehído. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,57 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,60 (dd, $J = 4,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,61 – 6,52 (m, 1H), 4,61–4,41 (m, 1H), 4,41 – 4,25

(m, 1H), 3,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,51 – 2,96 (m, 8H), 2,07-1,84 (m, 5H), 1,81-1,36(m, 5H).
LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 438,2.

Ejemplo 5: (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 5

[0201] Compuesto 5 se sintetizó de acuerdo con Esquema 5.

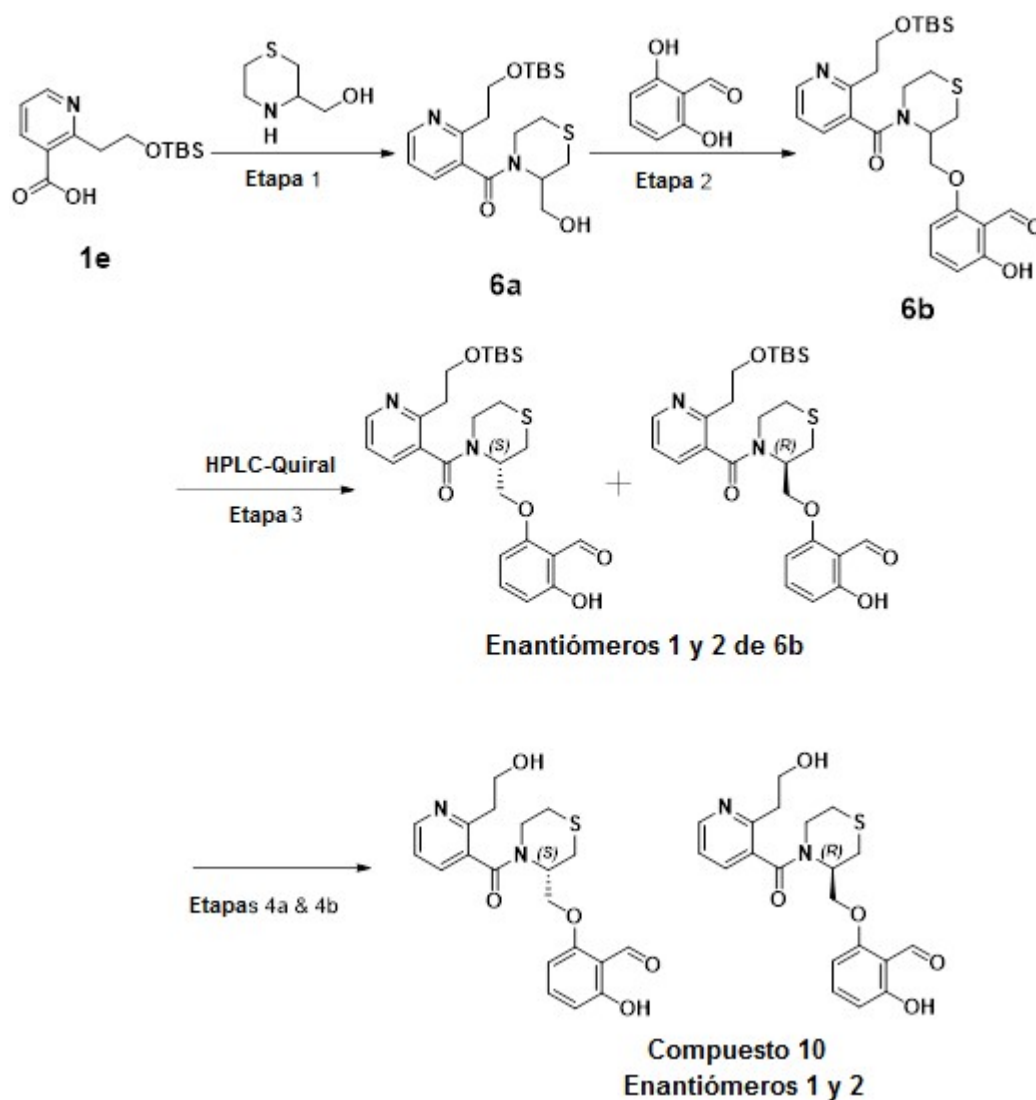
Esquema 5



[0202] En el Esquema 5, TBDMSCl se refiere a cloruro de terc-butildimetilsililo, y MsCl se refiere a cloruro de mesilo. Compuesto 5: MS m/z 370,2 $[M+H]^+$, 392,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 6: (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi)etil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído y (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi)etil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

Esquema 6A



Etapa 1: Síntesis de [4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol (6a).

[0203] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se agregó ácido 2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carboxílico (2,00 g, 7,11 mmol, 1,00 equiv), tiomorfolin-3-

ilmetanol (0,95 g, 7,13 mmol, 1,00 equiv), DIEA (2,76 g, 21,32 mmol, 3,00 equiv) y DCM (30,00 mL). A esta mezcla se agregó HATU (3,24 g, 8,53 mmol, 1,20 equiv), en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción entonces se detuvo por la adición de 30 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de diclorometano y las capas orgánicas se separaron, se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con THF/éter de petróleo (“PE”) (30%) como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron para producir [4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 397.

Etapas 2. Síntesis de 2-[[4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (6b).

[0204] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se agregó [4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol (1,50 g, 3,78 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,63 g, 4,56 mmol, 1,21 equiv), PPh₃ (1,19 g, 4,54 mmol, 1,20 equiv), y DCM (30,00 mL). A esta solución se agregó DIAD (0,92 g, 4,54 mmol, 1,20 equiv) gota a gota durante 20 mins con agitación a 0 °C. La mezcla resultante se agitó la noche a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se aplicó directamente en una columna de gel de sílice con THF/PE (25%) como eluyente. Las fracciones combinadas se concentraron para dar 2-[[4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 517.

Etapas 3. Separación por HPLC quiral de Compuesto 6b.

[0205] El racemato se purificó por HPLC quiral para dar Enantiómero 1 y Enantiómero 2 de Compuesto 6b con las siguientes condiciones: Columna, Lux Cellulose-4, 4,6*100 mm, 3 µm; fase móvil, A: n-Hexano B: Etanol (35% B en 18 min); Caudal: 30 mL/min; Detector, 254. LCMS (ES) [M+H]⁺ m/z: 517 (para ambos Compuestos).

Etapla 4a. Eliminación del grupo TBS para dar Compuesto 10, Enantiómero 1.

[0206] HCl (~2M) en 5 mL de acetato de etilo ("EA") se agregó a Enantiómero 1 de Compuesto 6b (335,00 mg, 0,65 mmol, 1,00 equiv) en EA (3,00 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO₃ saturado. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19cm, 150mm, 5µm; fase móvil, Agua (0,1% HCOOH) y CAN (30% Fase B hasta 40% en 10min); Detector, 254. Esto resultó en Enantiómero 1 de Compuesto 10 con tiempo de retención = 4,06 min. LCMS (ES) [M+H]⁺ *m/z*: 403,1; [M+Na]⁺ *m/z*: 425,1.

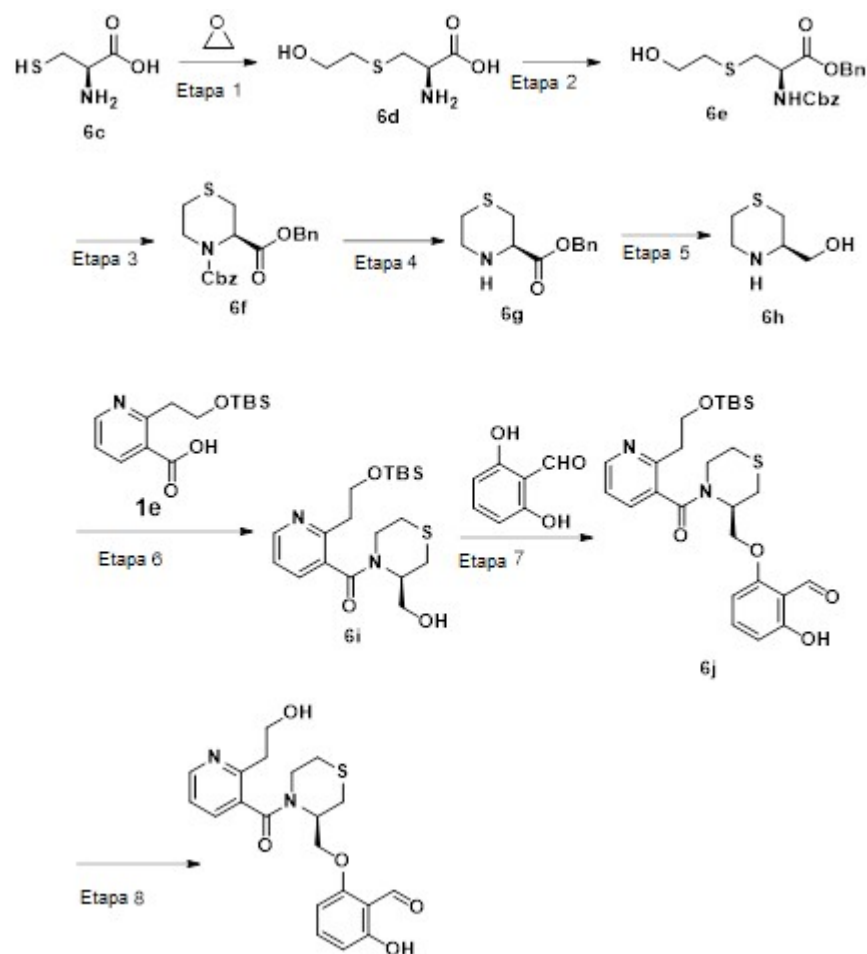
Etapla 4b. Eliminación del grupo TBS para dar Compuesto 10, Enantiómero 2.

[0207] HCl (~2M) en 5 mL de EA se agregó a Enantiómero 2 de Compuesto 6b (335,00 mg, 0,65 mmol, 1,00 equiv) en EA (3,00 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 CON NaHCO₃ saturado. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo (200 mg) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19cm, 150mm, 5µm; fase móvil, Agua (0,1% HCOOH) y CAN (30% Fase B hasta 40% en 10 min); Detector, 254. Esto resultó en Enantiómero 2 de Compuesto 10 con tiempo de retención = 5,40 min. LCMS (ES) [M+H]⁺ *m/z*: 403,2; [M+Na]⁺ *m/z*: 425,1.

Síntesis Alternativa de (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

[0208] (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído puede ser hecho directamente de (R)-tiomorfolin-3-ilmetanol quiral como se muestra en Esquema 6B.

Esquema 6B



Etapa 1

[0209] A una solución de L-cisteína (100,0 g, 825,4 mmol, 1,0 equiv) en H₂O (1,0 L) se agregó NaOH (3,3 g, 82,5 mmol, 0,1 equiv). Luego que la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se agregó óxido de etileno (100,0 g, 2,26 mol, 2,75 equiv) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 3 hr a 0-25 °C en un baño de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x500 mL de acetato de etilo para remover el óxido de etileno sin cambiar. La capa acuosa se concentró a presión reducida. El producto crudo se trituró con EtOH (200 mL) durante 1h y se filtró. Esto resultó en hidroxietilcisteína. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 166,2; Tiempo de retención 0,174 min,

^1H -RMN: (300 MHz, D_2O , ppm): δ 3,83 (dd, $J=3,0, 6,0$ Hz, 1H), 3,67 (t, $J= 6,0, 2\text{H}$), 3,04(dd, $J= 14,8, 4,4$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J= 14,8, 7,4$ Hz, 1H), 2,68 (t, $J= 6,0, 2\text{H}$).

Etapa 2

[0210] A una mezcla de hidroxietilcisteína (130,0 g, 786,8 mmol, 1,0 equiv) y KHCO_3 (165,4 g, 1,65 mol, 2,1 equiv) en dioxano (700 mL, 8,26 mol, 10,5 equiv) y H_2O (700 mL) se agregó CbzCl (147,6 g, 865 mmol, 1,1 equiv) gota a gota a 0°C durante 30 min. La solución resultante se agitó durante 5 h a $0-25^\circ\text{C}$. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en DMF (1000 mL). BnBr (148 g, 0,86 mol, 1,1 equiv) se agregó y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a $0-25^\circ\text{C}$. La reacción entonces se detuvo por la adición de 1000 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3×1000 mL de EtOAc, la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:5). Esto resultó en (2R)-2-[[[benciloxi]carbonil]amino]-3-[(2-hidroxietil)sulfanilo]propanoato de bencilo. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 390,5; Tiempo de retención 1,146 min, ^1H -RMN: (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7,39-7,33 (m, 10H), 5,83 (br, 1H), 5,26 (d, $J= 4,7$ Hz, 2H), 5,17(s, 2H), 4,7₁₋₄,65 (m, 1H), 3,69-3,63(m, 2H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 2H).

Etapa 3

[0211] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó (2R)-2-[[[benciloxi]carbonil]amino]-3-[(2-hidroxietil)sulfanilo]propanoato de bencilo (90,0 g, 231 mmol, 1,0 equiv), THF (1,0 L), DEAD (48,3 g, 277 mmol, 1,2 equiv). Luego que la reacción se enfrió a 0°C , se agregó PPh_3 (78,8 g, 300 mmol, 1,3 equiv) en THF (100 mL) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 16 h a $0-25^\circ\text{C}$. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con THF/PE (1:100 a 1:5). Esto resultó en (3R)-tiomorfolina-3,4-dicarboxilato de 3,4-dibencilo. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 372,1; Tiempo de retención 1,312 min.

Etapa 4

[0212] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2500 mL, se colocó (3R)-tiomorfolina-3,4-dicarboxilato de 3,4-dibencilo (100,0 g, 269 mmol, 1,0 equiv), DCM (1,0 L). La reacción se enfrió a 0 °C, se agregó TMSI (161,6 g, 0,81 mol, 3 equiv) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0-25 °C en un baño de agua/hielo. La reacción entonces se detuvo por la adición de 100 mL de MeOH. La mezcla resultante se concentró. El valor de pH de la solución se ajustó a 1 con HCl (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 2x500 mL de MTBE, y las capas acuosas se combinaron. Se empleó NaHCO₃ (2 mol/L) para ajustar el pH a 8. La solución resultante se extrajo con 3x500 mL de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Esto resultó en bencilo (3R)-tiomorfolina-3-carboxilato de. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 238,1; Tiempo de retención 1,026 min; ¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 7,43-7,33 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 3,74 (dd, *J* = 8,6, 3,4 Hz, 1H), 3,40 (ddd, *J* = 12,5, 4,9, 3,0 Hz, 1H), 3,04 (ddd, *J* = 12,5, 9,8, 2,7 Hz, 1H), 2,90 (ddd, *J* = 13,2, 3,4, 1,3 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 13,3, 8,6 Hz, 1H), 2,70 (ddd, *J* = 12,9, 9,8, 3,0 Hz, 1H), 2,48 (dddd, *J* = 13,3, 4,9, 2,7, 1,3 Hz, 1H).

Etapa 5

[0213] A una suspensión de LiAlH₄ (13,2 g, 347 mmol, 1,5 equiv) en THF (1000 mL) se agregó (3R)-tiomorfolina-3-carboxilato de bencilo (55,0 g, 231,7 mmol, 1,0 equiv) en THF (100 mL) drop wise a 0 °C. Luego la solución resultante se agitó durante 3 hr a 0-25 °C, la reacción entonces se detuvo por la adición de 100 g de Na₂SO₄·10H₂O. La solución resultante se diluyó con 500 mL de THF, y los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró, y el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con THF/PE (1:50 a 2:1). Esto resultó en (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 134,1; Tiempo de retención 0,464 min; ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 4,64 (br, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 4H), 2,43-2,26 (m, 4H).

Etapa 6

[0214] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 300 mL, se colocó ácido 2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carboxílico (20,00 g, 71,06 mmol, 1,00 equiv), (3R)-

tiomorfolin-3-ilmetanol (10,41 g, 78,14 mmol, 1,10 equiv), DCM (300,00 mL), y DIEA (18,37 g, 142,13 mmol, 2,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de HATU (32,43 g, 85,28 mmol, 1,20 equiv), en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de 200 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x200 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con THF/PE (30%). Esto resultó en [(3R)-4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+H]^+$ m/z: 397,30.

Etapa 7

[0215] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1000 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2,6-dihidroxibenzaldehído (7,52 g, 54,45 mmol, 1,20 equiv), [(3R)-4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol (18,00 g, 45,38 mmol, 1,00 equiv), PPh_3 (14,28 g, 54,46 mmol, 1,20 equiv), y DCM (400,00 mL). Esto fue seguido por la adición de DIAD (11,01 g, 54,46 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con THF/PE (15%). Esto resultó en 2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+H]^+$ m/z: 517,35.

Etapa 8

[0216] En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó 2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (13,50 g, 26,13 mmol, 1,00 equiv) y EA (20,00 mL). A lo anterior se introdujo HCl(g) en EA (52,25 mL, 104,50 mmol, 4,00 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de 80 mL de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 7-8 con Na_2CO_3 saturado. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron y se

secaron en un horno a presión reducida, y se concentró. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19cm, 150mm, 5µm; fase móvil, Agua (0,1% HCOOH) y ACN (30% Fase B hasta 50% en 11 min); Detector, 254. Esto resultó en 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-[2-(2-hidroxietyl)piridina-3-carbonil]tiomorfolin-3-il]metoxi]benzaldehído.

[0217] Las condiciones del HPLC quiral fueron las siguientes: Instrumento: SHIMADZU LC-20AT; Fase móvil A: n-Hexano(0,1%TFA); Fase móvil B: Etanol; Conc. de Fase B: 50,0%; Caudal: 1,000 mL/min; Columna: Lux Cellulose-4, 4,6*100 mm, 3µm. Tiempo de retención de HPLC quiral = 5,41 min.

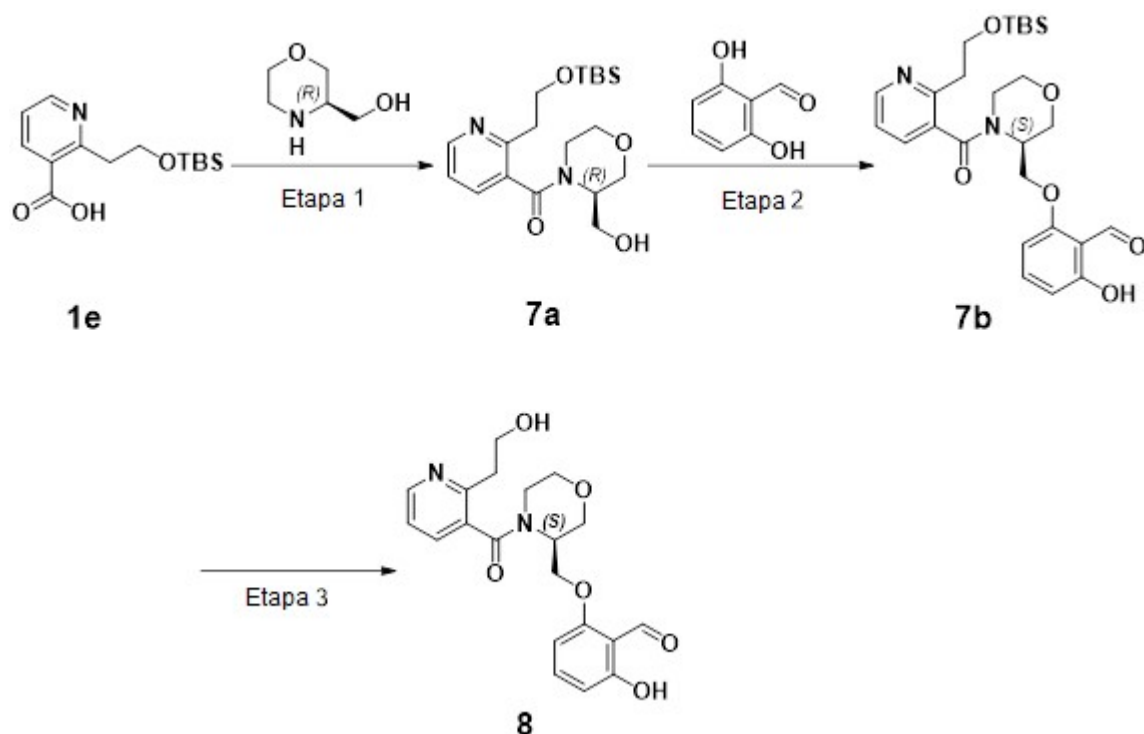
[0218] LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 403,2; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,80-11,73 (m, 1H), 10,33 (br, 1H), 8,56 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,90-7,39 (m, 2H), 7,37-7,19 (m, 1H), 6,81-6,63 (m, 1H), 6,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,49-4,60 (m, 1H), 4,60-4,05 (m, 2H), 3,88-3,36 (m, 4H), 3,20-2,61 (m, 6H), 2,43 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H).

[0219] Basado en el producto del Esquema 6B, se determinó que el Compuesto 10, Enantiómero 2 corresponde a (*R*)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído.

Ejemplo 7: (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietyl)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 8

[0220] Compuesto 8 se sintetizó de acuerdo con Esquema 7.

Esquema 7



Etapa 1: Síntesis de (R)-2-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil) morfolino)metanona (7a).

[0221] A una solución de ácido 2-[2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)etil]piridina-3-carboxílico (1,50 g, 5,33 mmol, 1,00 equiv) y clorhidrato de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,98 g, 6,39 mmol, 1,20 equiv) en DCM (20 mL) se agregó DIEA (2,07 g, 15,99 mmol, 3,00 equiv), seguido de la adición de HATU (2,43 g, 6,39 mmol, 1,20 equiv) en porciones durante 5 mins. La solución resultante se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente, se diluyó con 50 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 2x30 mL de diclorometano y las capas orgánicas se separaron, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2/1) como eluyente. Esto resultó en (R)-2-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil) morfolino)metanona. LCMS (ES) [M+H]⁺ *m/z*: 381,2.

Etapa 2. Síntesis de (S)-2-((4-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (7b).

[0222] Una solución de (R)-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanona (600 mg, 1,57 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (261 mg, 1,89 mmol, 1,20 equiv), y PPh₃ (496 mg, 1,89 mmol, 1,20 equiv) en DCM (10 mL) se purgó y mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno. A esta mezcla se agregó DIAD (382 mg, 1,89 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C durante 5 min. La solución resultante se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente, se diluyó con 20 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 2x20 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró para dar el producto crudo que se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18 gel de sílice; fase móvil, H₂O(0,1% HCOOH)/acetonitrilo (“ACN”)=2/1 aumentando a H₂O (0,1% HCOOH)/ACN=1/4 en 18 min; Detector, UV 254 nm. Esto resultó en (S)-2-((4-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+H]⁺ *m/z*: 501,2.

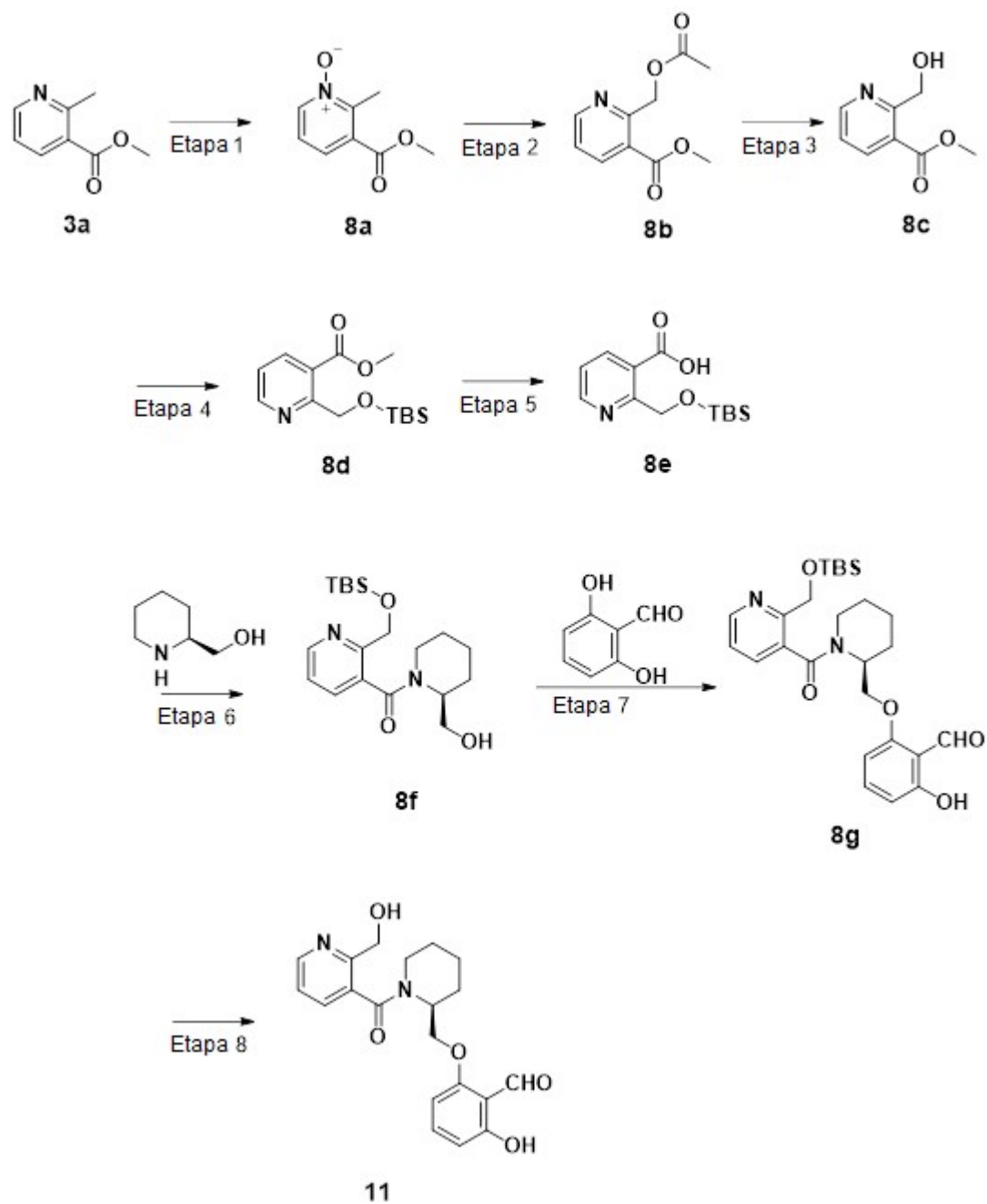
Etapa 3. Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehído (8).

[0223] Se agregó Ácido fórmico (HCOOH, 1 mL) a una solución de (S)-2-((4-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (450 mg, 0,89 mmol, 1,00 equiv) en ACN (5,00 mL). La solución resultante se agitó durante 3 hr a 40 °C, se enfrió temperatura ambiente y se diluyó con 5 mL de ACN. La mezcla se concentró para dar el producto crudo, lo cual se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, Atlantis HILIC OBD Column, 19*150mm*5um; fase móvil, Agua(0,1% FA) y ACN (37% FaseB hasta 45% en 10 min); Detector, UV 254 nm. Esto resultó en (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi) benzaldehído. LCMS (ES) [M+H]⁺ *m/z*: 387,1.

Ejemplo 8. (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 11

[0224] Compuesto 11 se sintetizó de acuerdo con Esquema 8.

Esquema 8



Etapla 1: Síntesis de 1-óxido de 3-(metoxycarbonil)-2-metilpiridina

[0225] A una solución de 2-metilpiridina-3-carboxilato de metilo (15,00 g, 99,23 mmol, 1,0 equiv) en DCM (150 mL) a 0°C se agregó ácido 3-cloroperbenzoico (“*m*-CPBA,” 34,4 g, 199,34 mmol, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con Na₂CO₃ saturado acuoso (100 mL), y la fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con diclorometano/metanol (10/1), proporcionando 3-(metoxycarbonil)-2-metilpiridina 1-óxido. LCMS (ES) [M+H]⁺ *m/z*: 168.

Etapla 2. Síntesis de metilo 2-(acetoximetil)nicotinato de

[0226] Una mezcla de 1-óxido de 3-(metoxycarbonil)-2-metilpiridina (8,00 g) en anhídrido acético (80 mL) se calentó durante 5 h a 140 °C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el exco de líquido a presión reducida, y el residuo se suspendió en agua (50 mL) y se extrajo con 3x50 mL de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (15%), proporcionando 2-(acetoximetil)nicotinato de metilo. LCMS (ES) [M+H]⁺ *m/z*: 210.

Etapla 3. Síntesis de 2-(hidroximetil)nicotinato de metilo

[0227] A una solución de 2-(acetoximetil)nicotinato de metilo (7,90 g, 37,76 mmol, 1,0 equiv), en MeOH (80 mL) se agregó cloruro de acetilo (3,60 g, 45,86 mmol, 1,2 equiv). La solución de reacción se agitó la noche a temperatura ambiente; entonces, se eliminó el solvente a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en agua (20 mL). El pH se ajustó a 8 con NaHCO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1), dando 2-(hidroximetil)piridina-3-carboxilato de metilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ *m/z*: 168.

Etapa 4. Síntesis de 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinato de metilo

[0228] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se colocó 2-(hidroximetil)piridina-3-carboxilato de metilo (2,80 g, 16,75 mmol, 1,0 equiv), DCM (40 mL), y imidazol (2,27 g, 33,34 mmol, 2,0 equiv). Esto fue seguido por la adición de t-butildimetilclorosilano (4,04 g, 26,81 mmol, 1,6 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de agua (30 mL), se extrajo con 3x50 mL de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10%), dando 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 282.

Etapa 5. Síntesis de ácido 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotínico

[0229] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se colocó 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinato de metilo (4,20 g, 14,92 mmol, 1,0 equiv), MeOH (30 mL), y H₂O (15 mL). Esto fue seguido por la adición de LiOH·H₂O (1,25 g, 29,79 mmol, 2,0 equiv) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, entonces se concentró para eliminar el solvente, y el valor de pH del residuo se ajustó a 7 con ácido cítrico. La solución se filtró, y el sólido se secó bajo una lámpara infrarroja. Se obtuvo ácido 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotínico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 268.

Etapa 6. Síntesis de (S)-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona

[0230] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 mL, se colocó ácido 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotínico (615 mg, 2,30 mmol, 1,0 equiv), (2S)-piperidin-2-ilmetanol (318 mg, 2,76 mmol, 1,2 equiv), DCM (10 mL), DIEA (594 mg, 4,60 mmol, 2,0 equiv). Esto fue seguido por la adición de HATU (1,05 g, 2,76 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para remover el solvente, y el residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (80%). Se obtuvo (S)-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 365.

Etapla 7. Síntesis de (S)-2-((1-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído

[0231] En un vial de 40-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (S)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (316 mg, 0,87 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (143 mg, 1,04 mmol, 1,2 equiv), PPh₃ (340 mg, 1,30 mmol, 1,5 equiv), y THF (15 mL). Esto fue seguido por la adición de DIAD (262 mg, 1,30 mmol, 1,5 equiv) a 0 °C. Luego de la adición, la solución de reacción se agitó la noche a temperatura ambiente y entonces se concentró para remover el solvente. El residuo resultante se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Se obtuvo (S)-2-((1-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 485.

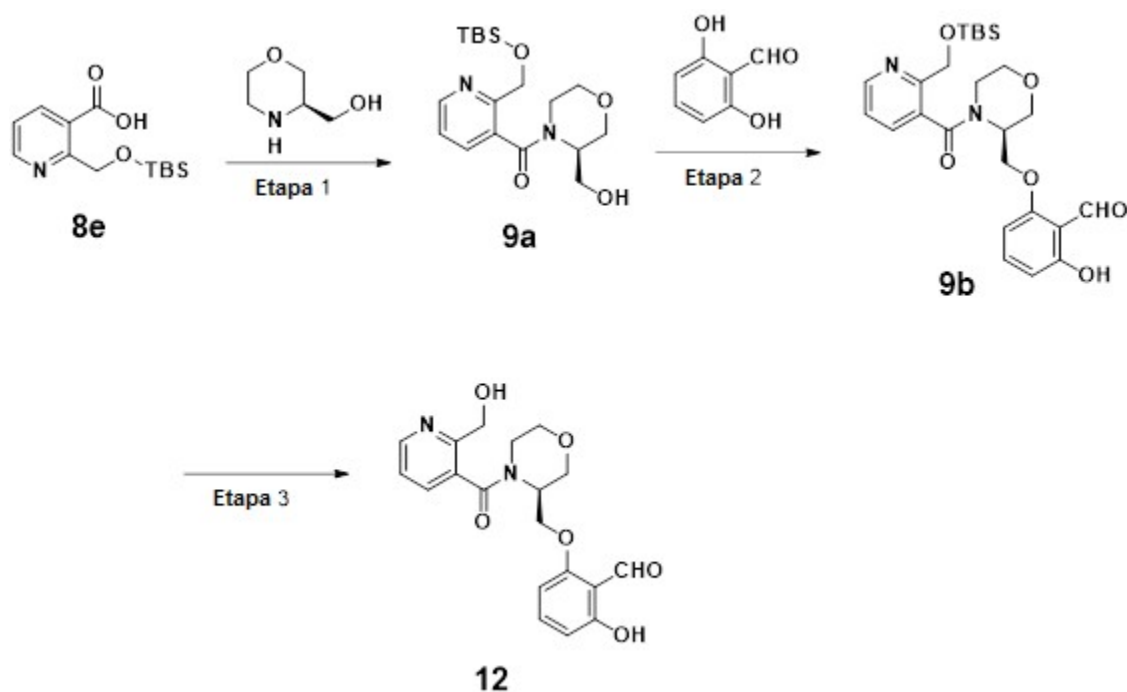
Etapla 8. Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído

[0232] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó (S)-2-((1-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (250 mg, 0,52 mmol, 1,0 equiv) en EA (3ml). A la solución anterior se agregó HCl(g) (2 M en EA) (5,0 mL) se agregó a 0 °C, la mezcla se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción entonces se diluyó por la adición de agua (20 mL), y el valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO₃ sólido y se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por Prep-HPLC con condiciones: (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, Kinetex EVO C18 Column, 21,2*150, 5um, fase móvil, Agua (0,1% Ácido fórmico) y CH₃CN (10% Fase B hasta 90% en 15 min), detector, UV 254 nm. Se obtuvo (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(hidroximetil)nicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído. LCMS-PH- (ES, m/z): [M+H]⁺: 371,1; [M+Na]⁺: 393,1.

Ejemplo 9. (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 12

[0233] Compuesto 12 se sintetizó de acuerdo con Esquema 9A.

Esquema 9A



Etapa 1: Síntesis de (R)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanona

[0234] A una solución de ácido 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carboxílico (530 mg, 1,98 mmol, 1,0 equiv), clorhidrato de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (364 mg, 2,38 mmol, 1,2 equiv), y DIEA (768 mg, 5,94 mmol, 3,0 equiv) en DCM (10 mL) se agregó HATU (905 mg, 2,38 mmol, 1,2 equiv) a 0°C. La solución de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución entonces se concentró para eliminar el solvente, y el residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (60%). Se obtuvo (R)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 367.

Etapa 2. Síntesis de (S)-2-((4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído

[0235] En un vial de 40mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (R)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)

metanona (630 mg, 1,72 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (284 mg, 2,06 mmol, 1,2 equiv), PPh₃ (540 mg, 2,06 mmol, 1,2 equiv), THF (20 mL), Esto fue seguido por la adición de DBAD (474 mg, 2,06 mmol, 1,2 equiv) a 0°C. La solución de reacción se agitó la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío para eliminar el solvente, y el residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Se obtuvo (S)-2-(((4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 487.

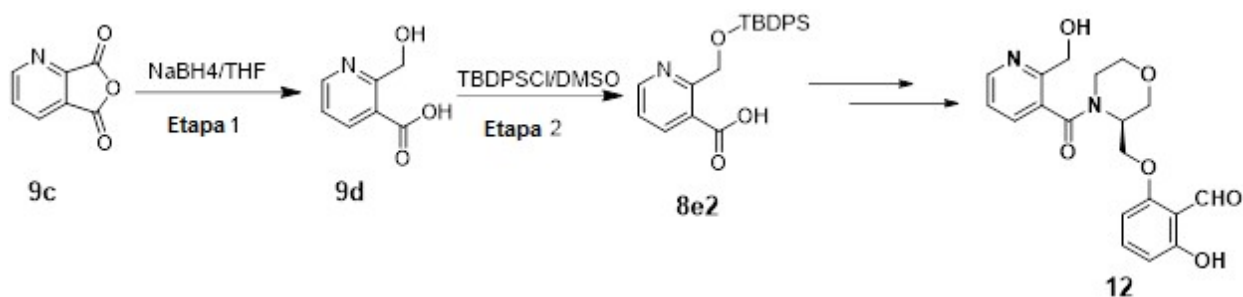
Etapas 3. Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzalaldehído

[0236] En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se colocó (S)-2-(((4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (380 mg, 0,78 mmol, 1,0 equiv). A lo anterior, se agregó HCl (g) (2 M) en EA (5 mL) a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de agua (10 mL), y el valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO₃ sólido y se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (2#SHIMADZU (HPLC-01)): Columna, Kinetex EVO C18 Column, 21,2*150, 5 um, fase móvil, Agua (0,1% Ácido fórmico) y CH₃CN (10% Fase B hasta 50% en 15 min), detector, UV 254 nm. Se obtuvo (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzalaldehído. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺: 373,1; [M+Na]⁺: 395,1.

Síntesis Alternativa: Esquema 9B.

[0237] De manera alternativa, Compuesto 12 puede ser sintetizado como se muestra en el Esquema 9B usando procedimientos similares descritos en el Esquema 9A.

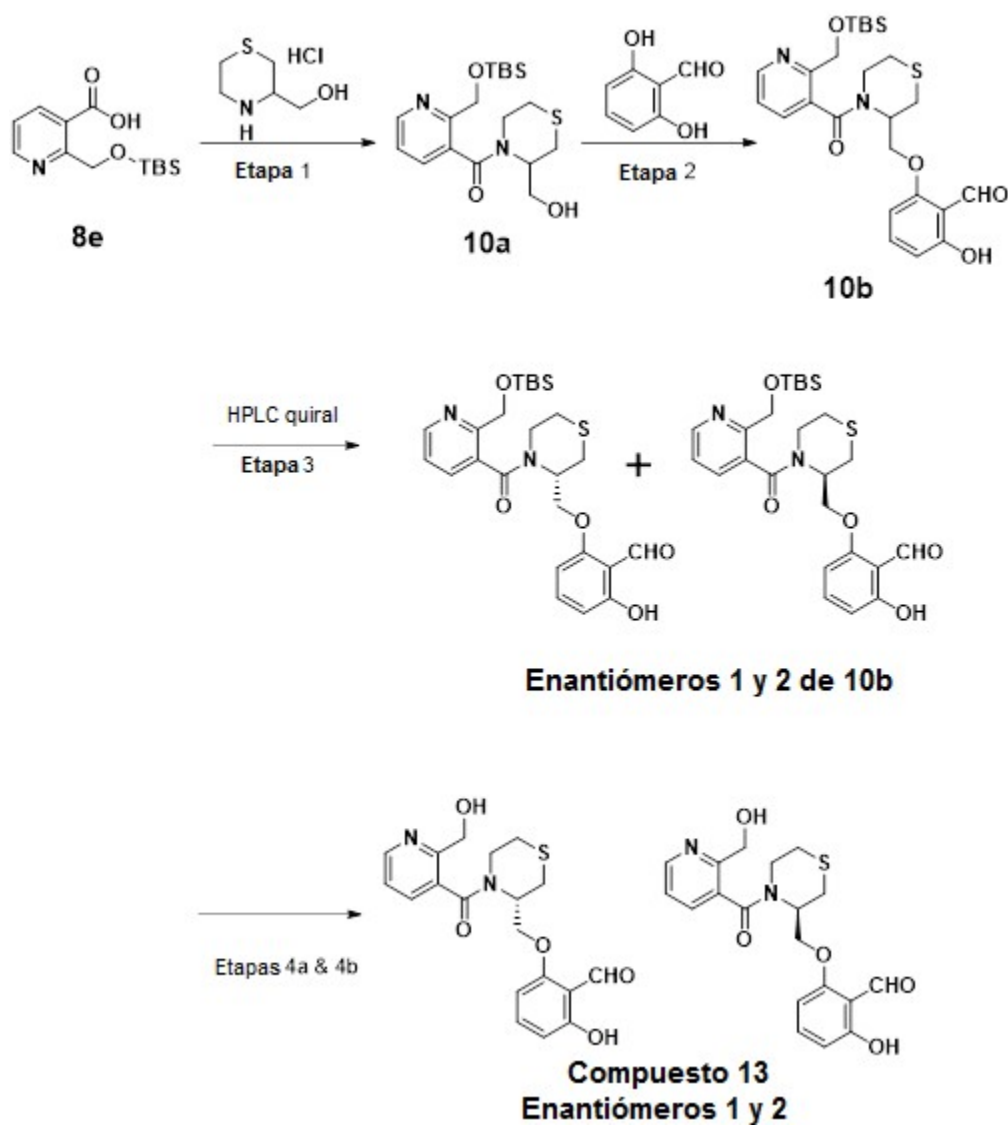
Esquema 9B



[0238] Compuesto **9c** puede ser convertido en **9d** usando métodos conocidos en el arte (por Ejemplo, tetrahidrobórato de sodio; ácido acético en tetrahidrofurano a 15 °C; durante 4h). Entonces, usando un grupo protector sililo tal como TBDPS (terc-butildifenilsilil), intermediario **8e2** puede ser convertido en Compuesto **12** usando condiciones similares como se describe en el Esquema 9A.

Ejemplo 10. (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído y (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(hidroximetil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

Esquema 10A



Etapa 1. Síntesis de (2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)tiomorfolino)metanona

[0239] A una solución de ácido 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carboxílico (1,20 g, 4,50 mmol, 1,00 equiv) y clorhidrato de tiomorfolin-3-ilmetanol (912 mg, 5,40 mmol,

1,20 equiv) en DMF bajo nitrógeno a 0 °C se agregó DIEA (909 mg, 9,00 mmol, 2,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de HATU (2,05 g, 5,40 mmol, 1,20 equiv) en varios lotes a 0 °C. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con 3 x 100 mL de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con 3 x 50 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (de 0% a 100% acetato de etilo). La remoción de los solventes produjo [4-(2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 383.

Etapas 2. Síntesis de 2-((4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído

[0240] A una mezcla de [4-(2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol (1,20 g, 3,14 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (519 mg, 3,76 mmol, 1,20 equiv), y PPh_3 (0,99 g, 3,76 mmol, 1,20 equiv) en THF (50,0 mL) bajo nitrógeno a 0 °C se agregó una solución de DBAD (0,87 g, 3,76 mmol, 1,20 equiv) en THF (1 mL) gota a gota durante 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para remover los solventes, y el residuo se aplicó en una columna de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:0). Luego de remover los solventes, esto produjo 2-[[4-(2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 503.

Etapas 3. Separación por HPLC quiral de Compuesto 10b.

[0241] 2-[[4-(2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído racémico se purificó por Chiral-Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Agela HP-Flash (modelo: HP-1000); Fase móvil: A:n-Hexano/DCM=5/1; B:Etanol; Caudal: 30mL/min; Columna: CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 mm, 3 μ m; y Gradiente:20%B en 15min; 220nm.

[0242] Esto resultó en cada uno de los Enantiómeros 1 y 2 de Compuesto 10b (T_a = 10 min y 12 min, respectivamente). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 503.

Etapla 4a. Eliminación del grupo TBS para dar Compuesto 13, Enantiómero 1.

[0243] A una solución de Enantiómero 1 de Compuesto 10b (119 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv) en THF (10,0 mL) se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (“TEA.3HF”) (458 mg, 2,84 mmol, 12,0 equiv). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se eliminaron los solventes, y el residuo se aplicó en a C18 columna en gel de sílice con Fase A: Agua/0,05% TFA, Fase móvil B: Acetonitrilo; Caudal: 1,5 mL/min; Gradiente: 5%B a 100%B en 1,2 min, mantener 0,6 min. Esto resultó en Compuesto 13, Enantiómero 1. TA = 3,614 mins; LCMS (ES, m/z): $[MH]^+$ 389,1.

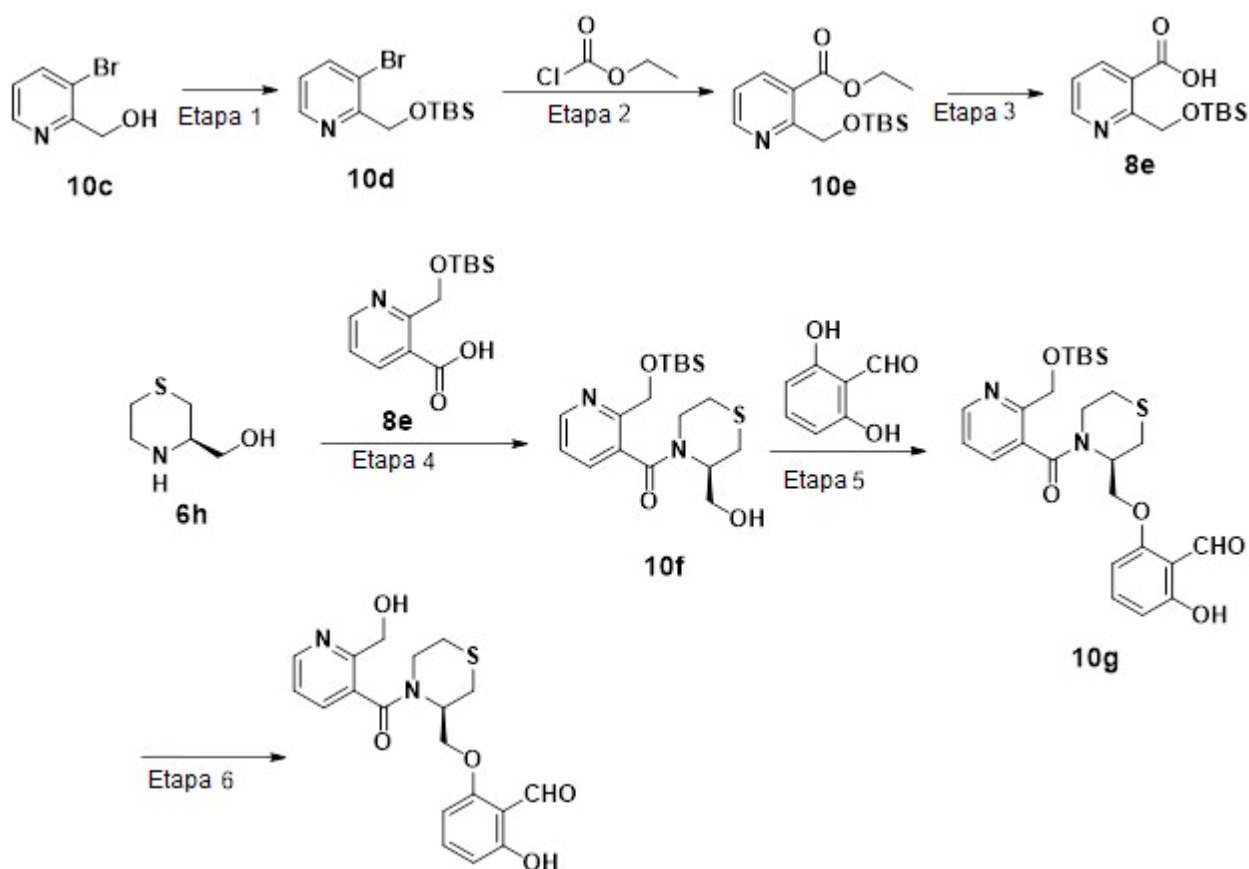
Etapla 4b. Eliminación del grupo TBS para dar Compuesto 13, Enantiómero 2.

[0244] A una solución de Enantiómero 2 de Compuesto 10b (120 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv) en THF (10,0 mL) se agregó TEA,3HF (461 mg, 2,87 mmol, 12,0 equiv). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se eliminaron los solventes, y el residuo se aplicó en una columna C18 en gel de sílice con Fase A: Agua/0,05% TFA, Fase móvil B: Acetonitrilo; Caudal: 1,5 mL/min; Gradiente: 5%B a 100%B en 1,2 min, mantener 0,6 min. Esto resultó en Compuesto 13, Enantiómero 2. TA = 4,387 mins; LCMS (ES, m/z): $[MH]^+$ 389,1; $[MNa]^+$ 411,1.

Síntesis Alternativa de (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído

[0245] De manera alternativa, (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído puede ser hecho directamente de (R)-tiomorfolin-3-ilmetanol quiral como se muestra en Esquema 10B.

Esquema 10B



Etapa 1

[0246] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 L, se colocó una solución de (3-bromopiridin-2-il)metanol (50 g, 0,267 mol, 1,0 equiv) en DCM (1,0 L) y 1H-imidazol (36,4 g, 0,534 mol, 2,0 equiv). Luego que la mezcla se enfrió a 0°C, se agregó terc-butil(cloro)dimetilsilano (48,1 g, 0,320 mol, 1,2 equiv) por tres lotes. La solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (1,0 L) y se extrajo con 2x500 mL de DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar el Compuesto del título. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 302.d

Etapa 2

[0247] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3-bromo-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piridina (70,0 g, 0,233 mol, 1,0 equiv) en THF (700 mL). Esto fue seguido por la adición de *n*-BuLi (2,5 M en hexano) (102,5 mL, 0,256 mol, 1,1 equiv) gota a gota con agitación a -78°C. Luego de la adición, la mezcla se agitó durante 0,5 h, y se agregó carbonocloridato de etilo (37,8 g, 0,350 mol, 1,5 equiv) a la misma temperatura y se agitó durante 1 h. La reacción entonces se detuvo por la adición de 500 mL de NH₄Cl acuoso y se extrajo con 2x600 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para proporcionar el Compuesto del título. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 296.

Etapa 3

[0248] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 1 L, se colocó 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotinato de etilo (38,6 g, 0,131 mol, 1,0 equiv), MeOH (400 mL), y H₂O (200 mL). Esto fue seguido por la adición de LiOH·H₂O (11,0 g, 0,262 mol, 2,0 equiv) a 0°C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el solvente, y el valor de pH del residuo se ajustó a 7 con ácido cítrico. La solución se filtró, y el sólido se secó bajo una lámpara infrarroja. Se obtuvo ácido 2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)nicotínico. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 268.

Etapa 4

[0249] Compuesto **6h** se preparó como se describe en el Esquema 6B. A una solución de ácido 2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carboxílico (10,0 g, 37,3 mmol, 1,0 equiv), DIPEA (12,1 g, 93,5 mmol, 2,5 equiv) y HATU (17,06 g, 44,877 mmol, 1,20 equiv) en DMF (100 mL) se agregó (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (4,98 g, 37,397 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C en porciones. La solución resultante se agitó durante 4 hr a 0-25 °C. La reacción entonces se detuvo por la adición de 200 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x200 mL de acetato de etilo, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en

una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:10). Esto resultó en [(3R)-4-(2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol.

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

Etapa 5

[0250] Una solución de [(3R)-4-(2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol (11,0 g, 28,7 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (4,7 g, 34,5 mmol, 1,2 equiv) y PPh_3 (9,8 g, 37,3 mmol, 1,3 equiv) en DCM (1,1 L) se enfrió a 0°C bajo atmósfera de Ar. Una solución de DBAD (7,28 g, 230,2 mmol, 1,1 equiv) en DCM (100 mL) se agregó gota a gota. La solución resultante se agitó durante 16 hr a $0-25^\circ\text{C}$. La reacción se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:5). Esto resultó en 2-[[[(3R)-4-(2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 503,2; Tiempo de retención 1,223 min, ^1H -RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11,74 (br, 1H), 10,24 (br, 1H), 8,59 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,88-7,41(m, 3H), 6,76-6,54 (m, 2H), 5,44-5,32 (m, 1H), 4,90-4,44 (m, 4H), 3,37-3,18 (m, 2H), 3,22-2,69 (m, 4H), 0,89-0,72 (m, 9H), 0,13-0,11(m, 6H).

Etapa 6

[0251] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL, se colocó 2-[[[(3R)-4-(2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (13,6 g, 27,0 mmol, 1,0 equiv) y THF (150 mL). Luego que la reacción se enfrió a 0°C , una solución de $\text{TEA} \cdot 3\text{HF}$ (13,0 g, 80,9 mmol, 3,0 equiv) se agregó gota a gota. La solución resultante se agitó durante 5 h a $0-25^\circ\text{C}$. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO_3 (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (200 mLx3), y las capas orgánicas se combinaron y se concentró. El producto crudo se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18 gel de sílice; fase móvil,

MeCN=10/90 aumentando a MeCN=90/10; Detector, 220. Esto resultó en 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-[2-(hidroximetil)piridina-3-carbonil]tiomorfolin-3-il]metoxi]benzaldehído. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 389,1; Tiempo de retención 1,060 min.

[0252] Tiempo de retención SFC Analítica: 3,641 min. Condiciones para SFC fueron las siguientes: Nombre del Instrumento: Shimadzu LC30AD SF; Columna: OD-3, 100*3,0 mm, 3 μ m; Columna ID: OD3SCK-TG002; Temperatura del Horno: 35 C; Flujo Total: 2,5000 mL/min; Conc. Partida de Bomba B: 10,0%; Presión BPR: 15,00 MPa.

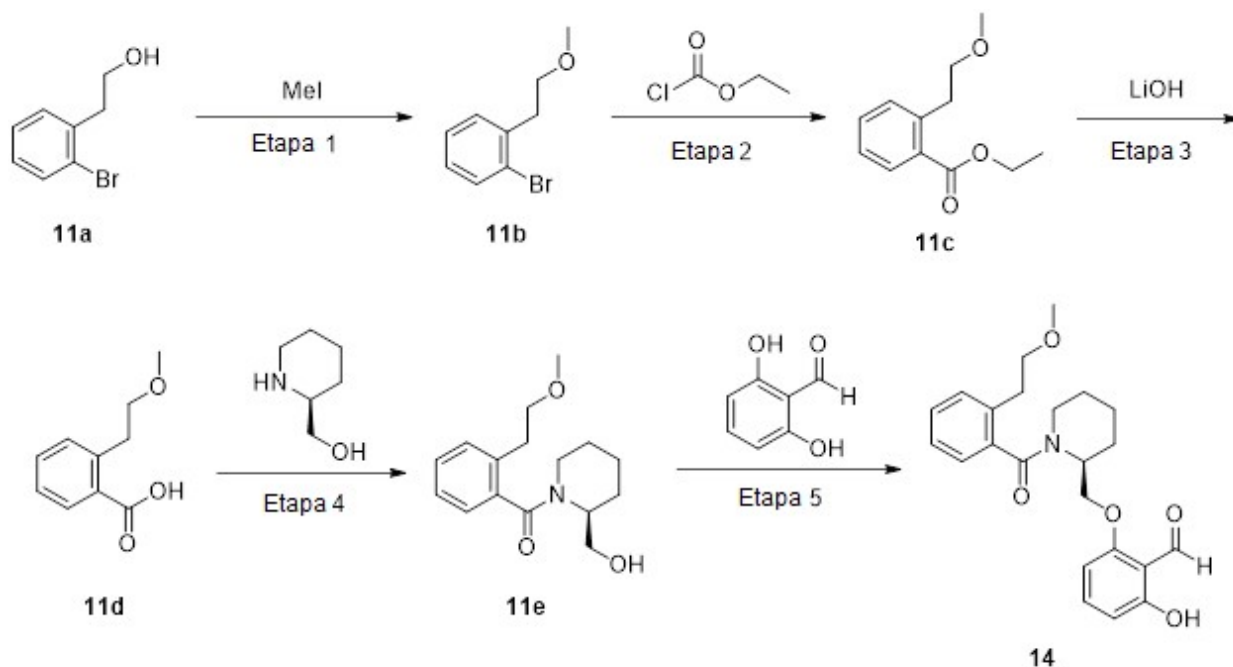
[0253] ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11,77 (br, 1H), 10,30 (br, 1H), 8,54 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,76-7,36 (m, 3H), 6,75-6,52 (m, 2H), 5,45-4,07 (m, 6H), 3,46-2,72 (m, 5H), 2,51-2,39(m, 1H).

[0254] Basado en el producto del Esquema 10B, se determinó que el Compuesto 13, Enantiómero 1 corresponde a (R)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxietil)nicotinoil)tiomorfolin-3-il)metoxi)benzaldehído.

Ejemplo 11. (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 14

[0255] Compuesto 14 se sintetizó de acuerdo con Esquema 11.

Esquema 11



Etapa 1. Síntesis de 1-bromo-2-(2-metoxietil)benceno

[0256] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 2-(2-bromofenil)etanol (10,0 g, 49,7 mmol, 1,00 equiv) y DMF (100 mL) se enfrió a 0 °C con hielo agua, y entonces se agregó NaH (2,39 g, 99,5 mmol, 2,00 equiv) en varias porciones. La solución resultante se agitó durante 40 min a 0 °C, y entonces se agregó MeI (10,59 g, 74,610 mmol, 1,50 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C durante 15 mins. La solución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 5 hr adicionales. La reacción entonces se detuvo por la adición de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:3) como eluyentes. Esto resultó en 1-bromo-2-(2-metoxietil)benceno. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 215.

Etapla 2. Síntesis de 2-(2-metoxietil)benzoato de etilo

[0257] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 1-bromo-2-(2-metoxietil)benceno (10,0 g, 46,5 mmol, 1,00 equiv) y THF (100 mL). La mezcla se enfrió a -78 °C, y se agregó n-butilitio (39 mL, 97,7 mmol, 2,10 equiv) gota a gota en la solución. La solución resultante se agitó durante 40 min a -78 °C, entonces se agregó cloroformiato de etilo (7,57 g, 69,757 mmol, 1,50 equiv) gota a gota. La solución resultante se trajo a temperatura ambiente con agitación durante 5 min adicionales a -78 °C y entonces se agitó durante 16 hr adicionales a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3 x 100 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyente. Esto resultó en 2-(2-metoxietil)benzoato de etilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 209.

Etapla 3. Síntesis de ácido 2-(2-metoxietil)benzoico

[0258] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó 2-(2-metoxietil)benzoato de etilo (1,20 g, 5,76 mmol, 1,00 equiv), LiOH (0,55 g, 23,0 mmol, 4,00 equiv) y THF (15,0 mL), y H₂O (3,00 mL). La solución resultante se agitó durante 4 hr a 50 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua/hielo. El pH de la solución se ajustó a 5 con HCl (2M). La solución resultante se extrajo con 3 x 50 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto resultó en ácido 2-(2-metoxietil)benzoico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 181.

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

[0259] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL se colocó ácido 2-(2-metoxietil)benzoico (550 mg, 3,05 mmol, 1,00 equiv), (2S)-piperidin-2-ilmetanol (421 mg, 3,66 mmol, 1,20 equiv), HATU (2,32 g, 6,10 mmol, 2,00 equiv), DIEA (788 mg, 6,10 mmol, 2,00 equiv) y DCM (40,00 mL). La solución resultante se agitó durante 4 hr a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo

se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:5) como eluyentes. Esto resultó en [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)benzoil]piperidin-2-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+ m/z$: 278.

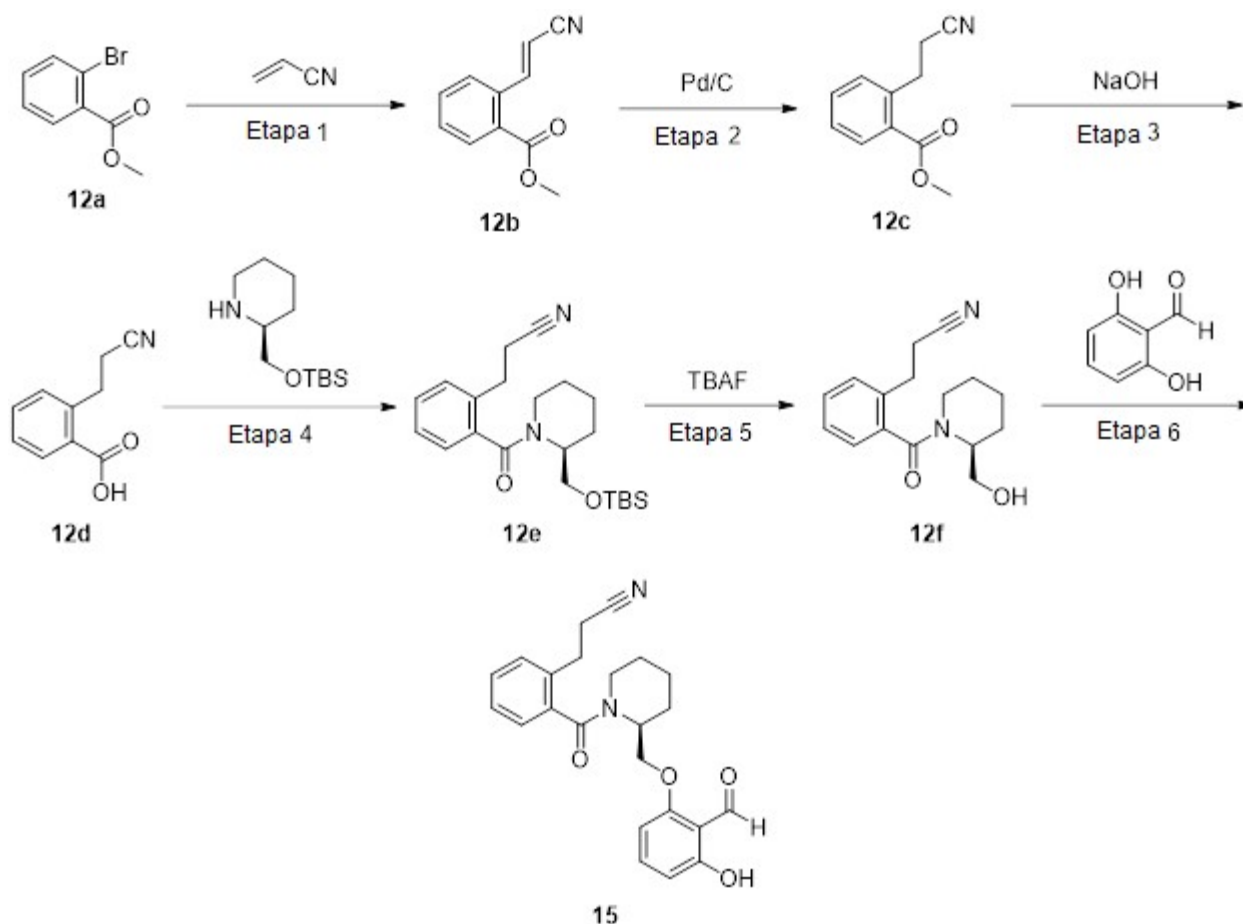
Etapas 5. Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído

[0260] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)benzoil]piperidin-2-il]metanol (470 mg, 1,70 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (468 mg, 3,39 mmol, 2,00 equiv), PPh_3 (888 mg, 3,39 mmol, 2,00 equiv) y THF (30,0 mL). La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C, y entonces se agregó DIAD (685 mg, 3,39 mmol, 2,00 equiv) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente con agitación durante 16 hr adicionales. La solución resultante se extrajo con 3 x 30 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC [Columna: Atlantis HILIC OBD Column, 19*150mm*5um; fase móvil: Agua(0,1%FA) y ACN (10% FaseB hasta 50% en 10 min, hasta 90% en 10 min)]. Esto resultó en (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-metoxietil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+ m/z$: 398. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) 11,64 (br, 1H), 10,29 (br, 1H), 7,50-6,98 (m, 5H), 6,81-6,65 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,25-5,11 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 10,2, 6,1$ Hz, 1H), 3,65-3,31 (m, 2H), 3,29-2,99 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,88-2,63 (m, 2H), 1,92-1,34 (m, 6H).

Ejemplo 12. (S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidina-1-carbonil)fenil)propanonitrilo, Compuesto 15

[0261] Compuesto 15 se sintetizó de acuerdo con Esquema 12.

Esquema 12



Etapa 1. Síntesis de 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]benzoato de metilo

[0262] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-bromobenzoato de metilo (5,00 g, 23,251 mmol, 1,00 equiv), acrilonitrilo (12,34 g, 232,508 mmol, 10,00 equiv), DIEA (6,01 g, 46,502 mmol, 2,00 equiv), y bis(tributilfosfina) paladio (1,19 g, 2,325 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 hr a 80 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) como eluyentes. Las fracciones colectadas se combinaron y se concentró. Esto resultó en 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]benzoato de metilo. GCMS M^+ : 187.

Etapla 2. Síntesis de 2-(2-cianoetil)benzoato de metilo

[0263] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]benzoato de metilo (2,40 g, 12,8 mmol, 1,00 equiv), metanol (50 mL), y Pd/C (0,24 g). El matraz se evacuó y se enjuagó tres veces con nitrógeno, seguido de un enjuague con hidrógeno. La mezcla se agitó 16 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. Esto resultó en 2-(2-cianoetil)benzoato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 190,1.

Etapla 3. Síntesis de ácido 2-(2-cianoetil)benzoico

[0264] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó 2-(2-cianoetil)benzoato de metilo (2,20 g, 11,627 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL), agua (20 mL) y hidróxido de sodio (0,93 g, 23,252 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 hr a 25 °C. La reacción entonces se detuvo por la adición de 100 mL de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con HCl (1 mol/L). Los sólidos se recolectaron por filtración. Esto resultó en ácido 2-(2-cianoetil)benzoico. LCMS (ES) $[M-1]^-$ m/z 174,1.

Etapla 4. Síntesis de 3-[2-[(2S)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina-1-carbonil]fenil]propanonitrilo

[0265] En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó ácido 2-(2-cianoetil)benzoico (1,80 g, 10,275 mmol, 1,00 equiv), DCM (30,00 mL), (2S)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina (2,36 g, 10,275 mmol, 1,00 equiv), HATU (5,86 g, 15,412 mmol, 1,50 equiv) y DIEA (3,98 g, 30,824 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 hr a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyentes. Las fracciones colectadas se combinaron y se concentró. Esto resultó en 3-[2-[(2S)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina-1-carbonil]fenil]propanonitrilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 387,2.

Etapa 5. Síntesis de 3-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonil]fenil]propanonitrilo

[0266] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 3-[2-[(2S)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina-1-carbonil]fenil]propanonitrilo (2,00 g, 5,173 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (20 mL) y TBAF (0,27 g, 1,035 mmol, 0,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 hr a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyentes. Las fracciones colectadas se combinaron y se concentraron. Esto resultó en 3-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonil]fenil]propanonitrilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 273,2.

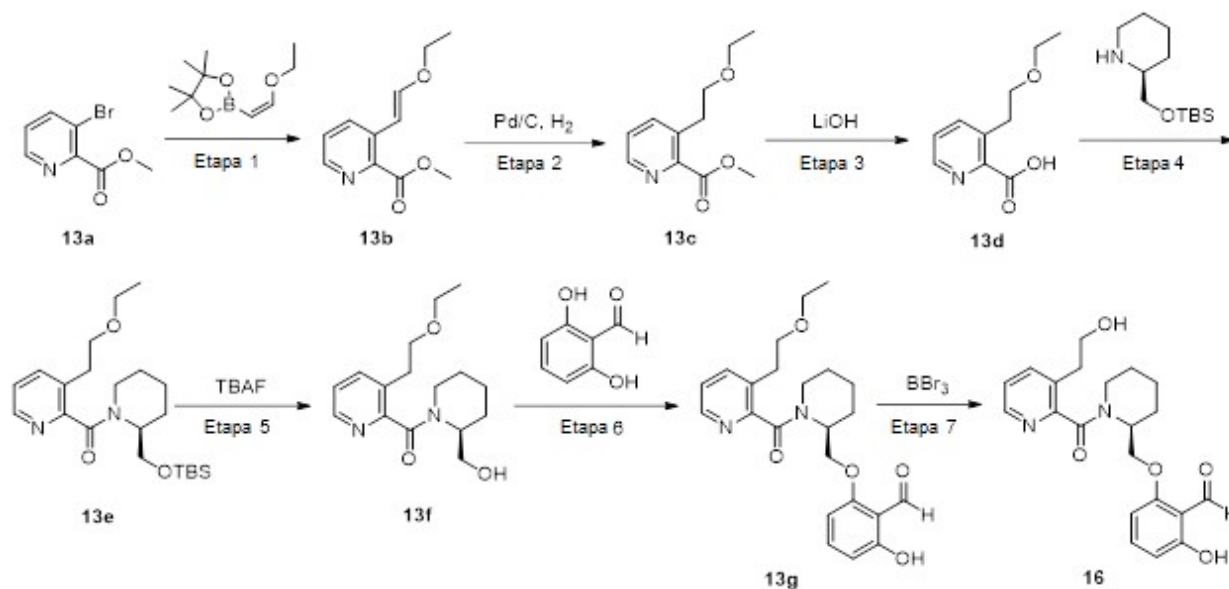
Etapa 6. Síntesis de (S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidina-1-carbonil)fenil)propanonitrilo

[0267] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó 3-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonil]fenil]propanonitrilo (100,00 mg, 0,367 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (8,00 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (50,72 mg, 0,367 mmol, 1,00 equiv), PPh₃ (115,57 mg, 0,441 mmol, 1,20 equiv), y DIAD (89,10 mg, 0,441 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 hr a 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa en fase reversa (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; gradiente de elución de 30% MeCN en agua a 40% MeCN en agua durante un periodo de 10 min, donde ambos solventes contienen 0,1% FA) para proporcionar (S)-3-(2-(2-((2-formil-3-hidroxifenoxi)metil)piperidina-1-carbonil)fenil)propanonitrilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 393,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,72 (br, 1H), 10,21 (m, 1H), 7,67-7,22 (m, 4H), 7,06-6,33 (m, 2H), 5,31-5,15 (m, 1H), 4,70-4,12 (m, 2H), 3,39-3,12 (m, 2H), 2,86-2,67 (m, 4H), 1,93-1,25 (m, 6H).

Ejemplo 13. (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietyl)picolinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 16

[0268] Compuesto 16 se sintetizó de acuerdo con Esquema 13.

Esquema 13

**Etapa 1. Síntesis de 3-[(E)-2-etoxietenil]piridina-2-carboxilato de metilo**

[0269] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-[(Z)-2-etoxietenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,13 g, 20,85 mmol, 1,50 equiv), 3-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (3,00 g, 13,89 mmol, 1,00 equiv), dioxano (30,00 mL), H₂O (6,00 mL), Na₂CO₃ (4,42 g, 41,66 mmol, 3,00 equiv), y Pd(PPh₃)₄ (1,60 g, 1,39 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con THF/PE (30%) como eluyente. Esto resultó en 3-[(E)-2-etoxietenil]piridina-2-carboxilato de metilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 208.

Etapa 2. Síntesis de 3-(2-etoxietil)piridina-2-carboxilato de metilo

[0270] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado se colocó 3-[(E)-2-etoxietenil]piridina-2-carboxilato de metilo (2,60 g, 12,55 mmol, 1,00 equiv), Pd/C (500,00 mg, 4,69 mmol, 0,37 equiv), y MeOH (30,00 mL). El matraz se evacuó y se enjuagó tres veces con nitrógeno, seguido de un enjuague con hidrógeno. La solución resultante se agitó la noche a

temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró. Esto resultó en metilo 3-(2-etoxietil)piridina-2-carboxilato de. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 210.

Etapa 3. Síntesis de ácido 3-(2-etoxietil)piridina-2-carboxílico

[0271] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 3-(2-etoxietil)piridina-2-carboxilato de metilo (2,50 g, 11,95 mmol, 1,00 equiv), THF (25,00 mL), H₂O (5,00 mL), y LiOH·H₂O (1,00 g, 23,83 mmol, 1,99 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y se ajustó a pH 3-4 con HCl (1 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto resultó en ácido 3-(2-etoxietil)piridina-2-carboxílico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 196.

Etapa 4. Síntesis de 2-[(2S)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina-1-carbonil]-3-(2-etoxietil)piridina

[0272] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL se colocó (2S)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina (2,12 g, 9,22 mmol, 1,00 equiv), ácido 3-(2-etoxietil)piridina-2-carboxílico (1,80 g, 9,22 mmol, 1,00 equiv), DCM (20,00 mL), Et₃N (1,87 g, 18,44 mmol, 2,00 equiv), EDCI (2,12 g, 11,06 mmol, 1,20 equiv), y HOBt (1,50 g, 11,06 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó la noche a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto resultó en 2-[(2S)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina-1-carbonil]-3-(2-etoxietil)piridina. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 407.

Etapa 5. Síntesis de [(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridina-2-carbonil]piperidin-2-il]metanol

[0273] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-[(2S)-2-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]piperidina-1-carbonil]-3-(2-etoxietil)piridina (3,00 g, 7,38 mmol, 1,00 equiv), THF (20,00 mL), y TBAF/THF (14,75 mL, 14,75 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El

residuo se purificó por columna en gel de sílice con THF/PE (45%) como eluyente. Esto resultó en [(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridina-2-carbonil]piperidin-2-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 293.

Etap 6. Síntesis de 2-[[[(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridina-2-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído

[0274] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se colocó [(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridina-2-carbonil]piperidin-2-il]metanol (1,70 g, 5,81 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,96 g, 6,95 mmol, 1,20 equiv), DCM (40,00 mL), y PPh_3 (1,83 g, 6,98 mmol, 1,20 equiv). Esto fue seguido por la adición de DIAD (1,41 g, 6,98 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con THF/PE (30%) como eluyentes. Esto resultó en 2-[[[(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridina-2-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 413.

Etap 7. Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxi-etil)picolinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído

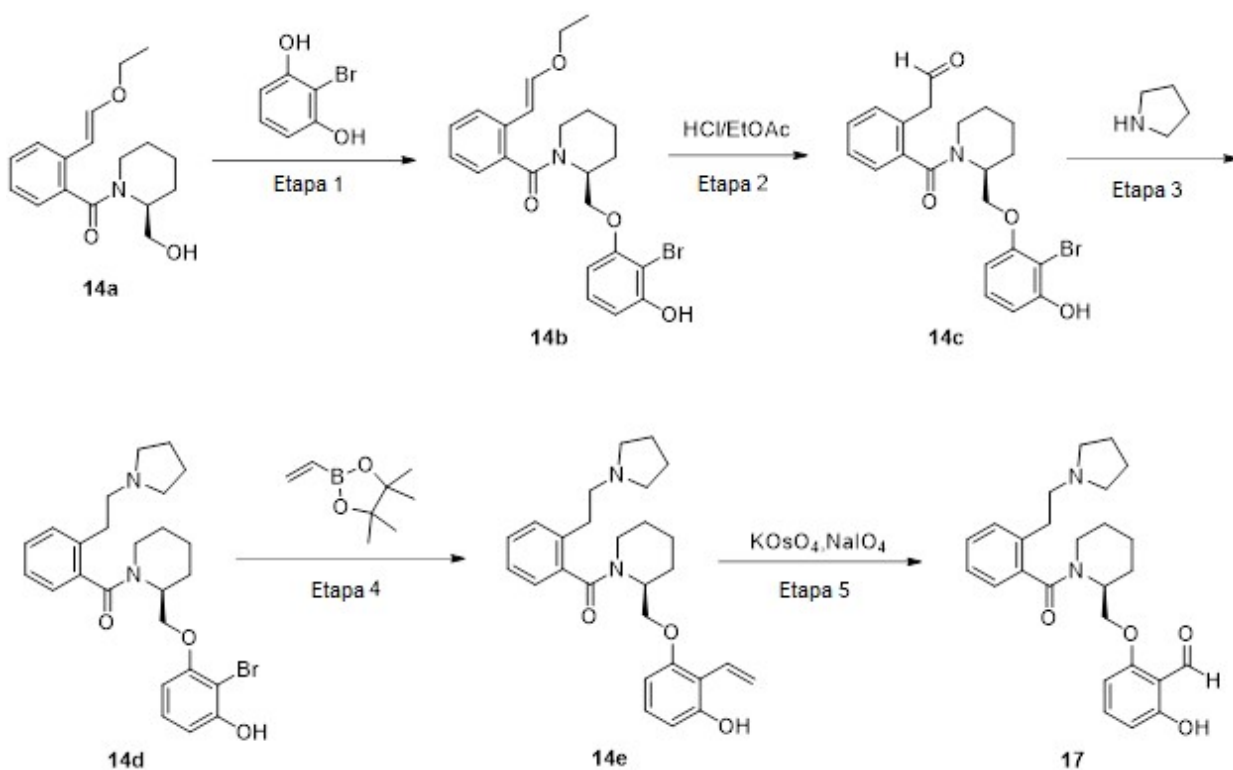
[0275] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se colocó 2-[[[(2S)-1-[3-(2-etoxietil)piridina-2-carbonil]piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (500,00 mg, 1,21 mmol, 1,00 equiv) y DCM (20,00 mL). Esto fue seguido por la adición de BBr_3 /DCM (12,12 mL, 12,12 mmol, 10,00 equiv) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción entonces se detuvo por la adición de 20 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC [Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19cm, 150mm, 5µm; fase móvil, Agua (0,1% $HCOOH$) y $AcCN$ (30% Fase B hasta 60% en 11 min); Detector, 254. Esto resultó en (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxi-etil)picolinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído. LCMS: (ES, m/z): $[M+1]^+$ 385,0. ^1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,81 (s, 1H), 10,29 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,40 – 8,35 (m, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,63 – 6,46 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,68 –

4,40 (m, 2H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 3,67 – 3,56 (m, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,22 – 3,00 (m, 2H), 2,79 – 2,59 (m, 2H), 1,92 – 1,53 (m, 6H).

Ejemplo 14. (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 17

[0276] Compuesto 17 se sintetizó de acuerdo con Esquema 14.

Esquema 14



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

[0277] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó una solución de [(2S)-1-[2-[(E)-2-etoxietenil]benzoil]piperidin-2-il]metanol (5,00 g, 0,017 mmol, 1,00 equiv) en THF (50 mL), 2-bromobenceno-1,3-diol (3,27 g, 0,017 mmol, 1 equiv), DIAD (4,19 g, 0,021 mmol, 1,2 equiv), y PPh₃ (5,44 g, 0,021 mmol, 1,2 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hr a 0 °C en un baño de hielo/sal, entonces

se removió del baño y se dejó agitar la noche a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 100 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) como eluyente. Esto resultó en 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-etoxietenil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 460,2.

Etap 2. Síntesis de 2-[2-[(2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)piperidina-1-carbonil]fenil]acetaldehído

[0278] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[(E)-2-etoxietenil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol (3,00 g, 6,517 mmol, 1,00 equiv) y 1M HCl en EtOAc (20 mL). La solución resultante se agitó la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto resultó en 2-[2-[(2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)piperidina-1-carbonil]fenil]acetaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 432,2.

Etap 3. Síntesis de 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol

[0279] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-[2-[(2S)-2-(2-bromo-3-hidroxifenoximetil)piperidina-1-carbonil]fenil]acetaldehído (2,20 g, 0,005 mmol, 1,00 equiv) en MeOH (10 mL), pirrolidina (0,54 g, 0,008 mmol, 1,5 equiv), MeOH (1 equiv), y NaBH_4 (0,48 g, 0,013 mmol, 2,5 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hr a 0 °C en un baño de hielo/sal. La solución resultante se agitó la noche a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 100 mL de diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con diclorometano/metanol (1:10) como eluyentes. Esto resultó en 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 487,2.

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

[0280] En un matraz de fondo redondo de 25 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-bromo-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol (600,00 mg, 1,231 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (10 mL), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (189,59 mg, 1,231 mmol, 1 equiv), K₂CO₃ (340,24 mg, 2,462 mmol, 2 equiv), y Pd(dppf)Cl₂ (45,03 mg, 0,062 mmol, 0,05 equiv). La solución resultante se agitó la noche a 80 °C en un baño de aceite. La reacción entonces se detuvo por la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 100mL de diclorometano, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1) como eluyente. Esto resultó en 2-etenil-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 435,1.

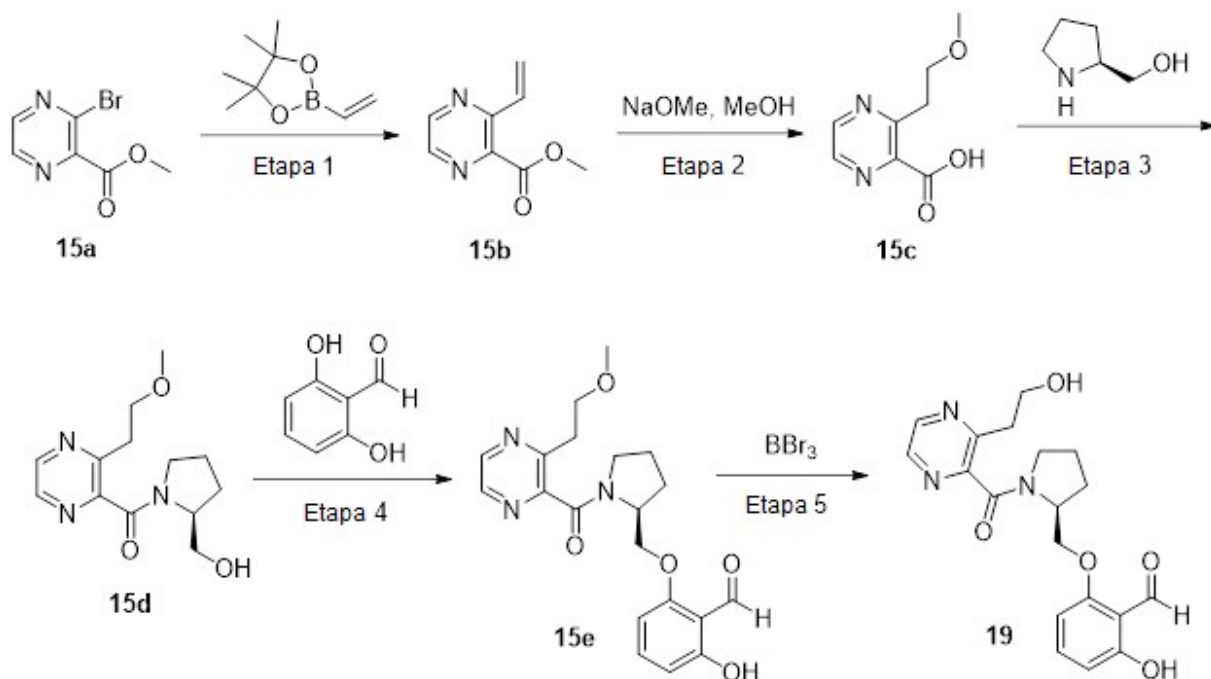
Etapa 5. Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído

[0281] En un matraz de fondo redondo de 10 mL, se colocó una solución de 2-etenil-3-[[[(2S)-1-[2-[2-(pirrolidin-1-il)etil]benzoil]piperidin-2-il]metoxi]fenol (120,00 mg, 0,276 mmol, 1,00 equiv) en acetone (5 mL), una solución de NaIO₄ (118,12 mg, 0,552 mmol, 2 equiv) en H₂O (2 mL), y K₂OsO₄·2H₂O (10,17 mg, 0,028 mmol, 0,1 equiv). La solución resultante se agitó la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ACN: H₂O (1:4) como eluyente. Esto resultó en (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 437,3. ¹H RMN (300 MHz, Cloroform-d) δ 12,02 (br, 1H), 10,46-10,32 (m, 1H), 7,53-7,29 (m, 3H), 7,28-7,12 (m, 2H), 6,64-6,38 (m, 2H), 5,66-5,21 (m, 1H), 4,49-3,99 (m, 2H), 3,58-2,36 (m, 10H), 2,16-1,16 (m, 10H).

Ejemplo 15. (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietil)pirazina-2-carbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído, Compuesto 19

[0282] Compuesto 19 se sintetizó de acuerdo con Esquema 15.

Esquema 15



Etapa 1. Síntesis de 3-etenilpirazina-2-carboxilato de metilo

[0283] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 23,04 mmol, 1,00 equiv), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,26 g, 27,66 mmol, 1,20 equiv), dioxano (60,00 mL), H₂O (10,00 mL), K₂CO₃ (6,37 g, 46,08 mmol, 2,00 equiv), y Pd(dppf)Cl₂ (1,69 g, 2,30 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con THF/PE (15%) como eluyente. Esto resultó en metilo 3-etenilpirazina-2-carboxilato de. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 165.

Etapa 2. Síntesis de ácido 3-(2-metoxietil)pirazina-2-carboxílico

[0284] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 3-etenilpirazina-2-carboxilato de metilo (3,50 g, 21,32 mmol, 1,00 equiv), MeOH (40,00 mL), y NaOMe (3,46 g, 64,05 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó la noche a 70 °C. La mezcla resultante

se concentró. El valor de pH de la solución se ajustó a 2-3 con HCl (1 mol/L). La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con MeOH/DCM (10%) como eluyente. Esto resultó en ácido 3-(2-metoxietil)pirazina-2-carboxílico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 183.

Etapas 3. Síntesis de [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metanol

[0285] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL se colocó ácido 3-(2-metoxietil)pirazina-2-carboxílico (1,50 g, 8,23 mmol, 1,00 equiv), prolinol (0,83 g, 8,21 mmol, 1,00 equiv), DIEA (3,19 g, 24,70 mmol, 3,00 equiv), y DMF (30,00 mL). Esto fue seguido por la adición de HATU (3,76 g, 9,88 mmol, 1,20 equiv) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19cm, 150mm, 5µm; fase móvil, Agua (0,1% HCOOH) y MeCN (5% Fase B hasta 20% en 10min); Detector, 254. Esto resultó en [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 266.

Etapas 4. Síntesis de 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metoxi]benzaldehído

[0286] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metanol (1,00 g, 3,77 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,62 g, 4,49 mmol, 1,19 equiv), PPh₃ (1,19 g, 4,52 mmol, 1,20 equiv), y DCM (30,00 mL). Esto fue seguido por la adición de DIAD (0,91 g, 4,52 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con EA/DCM (10%) como eluyente. Esto resultó en 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metoxi]benzaldehído. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 386,2

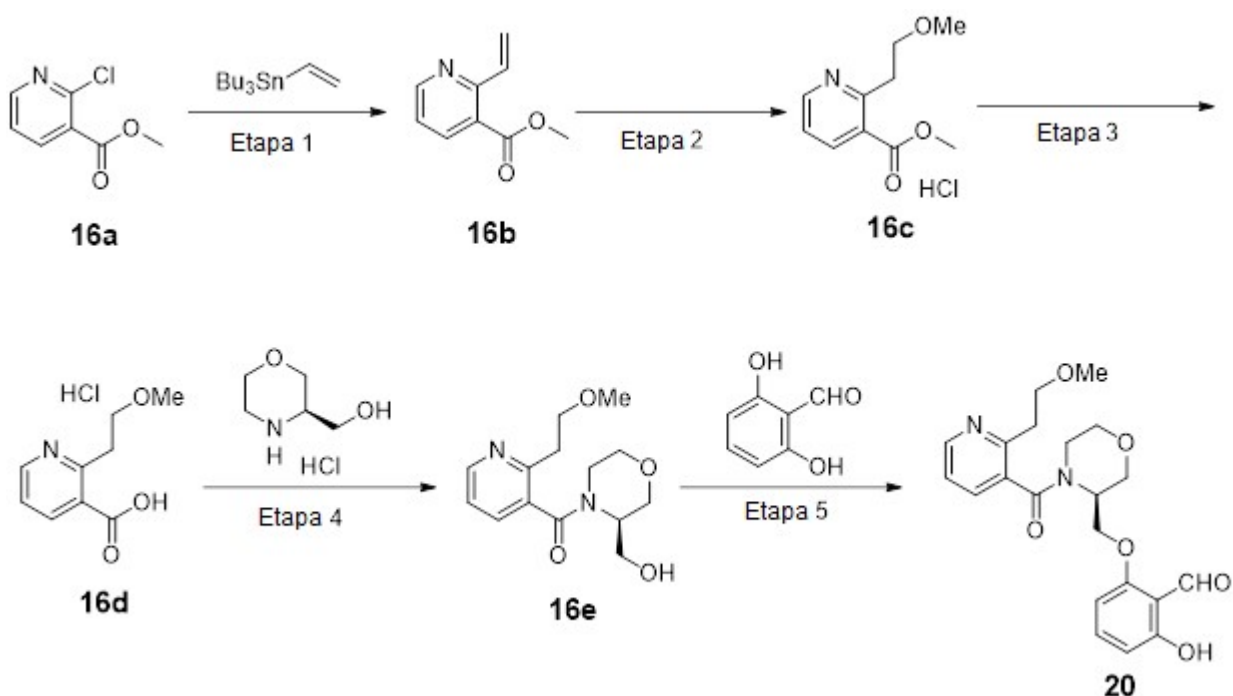
Etapas 5. Síntesis de (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietil)pirazina-2-carbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído

[0287] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se colocó 2-hidroxi-6-[[2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metoxi]benzaldehído (360,00 mg, 0,93 mmol, 1,00 equiv) y DCM (10,00 mL). Esto fue seguido por la adición de BBr₃/DCM (9,34 mL, 9,34 mmol, 10,00 equiv) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción entonces se detuvo por la adición de 20 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19cm, 150mm, 5µm; fase móvil, Agua (0,1% HCOOH) y ACN (20% Fase B hasta 50% en 11 min); Detector, 254. Esto resultó en (S)-2-hidroxi-6-((1-(3-(2-hidroxietil)pirazina-2-carbonil)pirrolidin-2-il)metoxi)benzaldehído. LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 372. 1H-RMN: (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,77 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,66 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 – 8,46 (m, 1H), 7,57 – 7,40 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 – 6,33 (m, 1H), 4,61 – 4,54 (m, 1H), 4,34 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,93 – 3,63 (m, 3H), 3,38 – 3,19 (m, 2H), 3,06 – 2,76 (m, 2H), 2,23 – 1,87 (m, 3H), 1,84 – 1,74 (m, 1H).

Ejemplo 16. 2-hidroxi-6-((3S)-4-[2-(2-metoxietil)piridina-3-carbonil]morfolin-3-il)metoxi}benzaldehído, Compuesto 20

[0288] Compuesto 20 se sintetizó de acuerdo con Esquema 16.

Esquema 16



Etapa 1

[0289] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 58,28 mmol, 1,0 equiv), dioxano (100 mL), tributil(etenil)stannane (37,0 g, 116,56 mmol, 2,0 equiv), y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4,26 g, 5,83 mmol, 0,1 equiv). La mezcla se agitó durante 12 h a 80 °C en baño de aceite. Luego se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyentes. Se obtuvo 2-etenilpiridina-3-carboxilato de metilo. LCMS (ES) $[\text{M}+1]^+$ m/z: 164.

Etapa 2

[0290] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 2-etenilpiridina-3-carboxilato de metilo (7,80 g, 47,90 mmol, 1,0 equiv) and MeOH (50 mL), HCl (c) (8,0 mL). La solución de reacción se agitó durante 12 h a 90 °C en baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se obtuvo clorhidrato de 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxilato

de metilo y se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LCMS (ES) $[M-HCl+1]^+$ m/z: 196.

Etapa 3

[0291] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó clorhidrato de 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxilato de metilo (7,0 g, 30,30 mmol, 1,0 equiv), MeOH /H₂O (1:2) (150 mL), y NaOH (2,40 g, 60,60 mmol, 2,0 equiv). La mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C en baño de aceite. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución se concentró a presión reducida. El valor de pH del residuo se ajustó a 6 con (6 M) HCl y se purificó por columna C18-120 g con condiciones: CH₃CN/H₂O de 5% aumentado a 60% en 12 min. Se obtuvo clorhidrato de ácido 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxílico. LCMS (ES) $[M-HCl+1]^+$ m/z: 182.

Etapa 4

[0292] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó clorhidrato de ácido 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxílico (1,0 g, 4,60 mmol, 1,0 equiv), DMF(20 mL), DIEA (2,38 g, 18,40 mmol, 4,0 equiv), y clorhidrato de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,85 g, 5,51 mmol, 1,2 equiv). Esto fue seguido por la adición de HATU (2,10 g, 5,51 mmol, 1,2 equiv) en varios lotes a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con 30 mL de H₂O y se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con 3 x50 mL de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Se obtuvo [(3R)-4-[2-(2-metoxietil)piridina-3-carbonil]morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 281.

Etapa 5

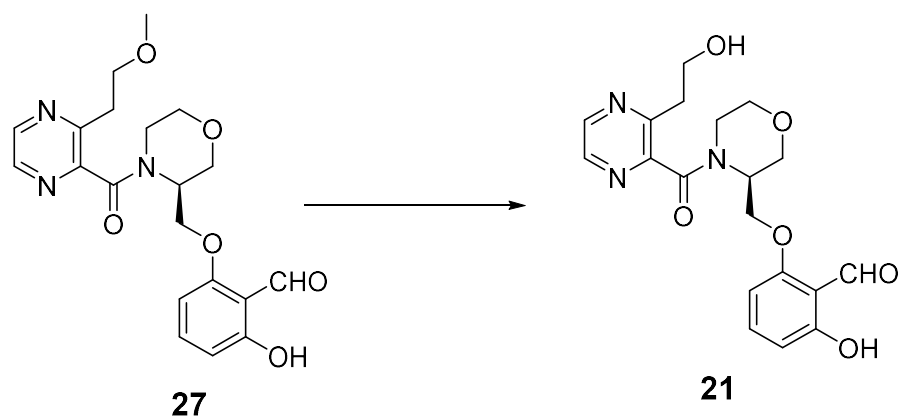
[0293] En un matraz de fondo redondo de 10 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridina-3-carbonil]pirrolidin-2-il]metanol (280 mg, 1,06 mmol, 1,0 equiv), THF (10 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (176 mg, 1,27 mmol, 1,2 equiv), y PPh₃ (333 mg, 1,27 mmol, 1,2 equiv). La mezcla se enfrió a 0 °C

seguido de la adición de una solución de DBAD (293 mg, 1,27 mmol, 1,2 equiv) en THF (2 mL) gota a gota con agitación. Luego de la adición, la solución de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para eliminar el solvente, y el producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: Ascentis Express C18, 50*3,0 mm, 2,7 μ m, Fase móvil A: Agua/0,05% FA, Fase móvil B: CH₃CN, Caudal: 1,5 mL/min, Gradiente: 5% B a 100% B en 1,2 min, mantener 0,6 min. Esto resultó en el aislamiento de 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridina-3-carbonil]pirrolidin-2-il]metoxi]benzaldehído. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺: 401,2. ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 11,76 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,73-7,31 (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,05-4,89 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,11-3,92 (m, 1H), 3,73-3,35 (m, 6H), 3,20-2,79 (m, 6H).

Ejemplo 17. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(2-hidroxietil)pirazina-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehído, Compuesto 21

[0294] Compuesto 21 se sintetizó de acuerdo con Esquema 17.

Esquema 17



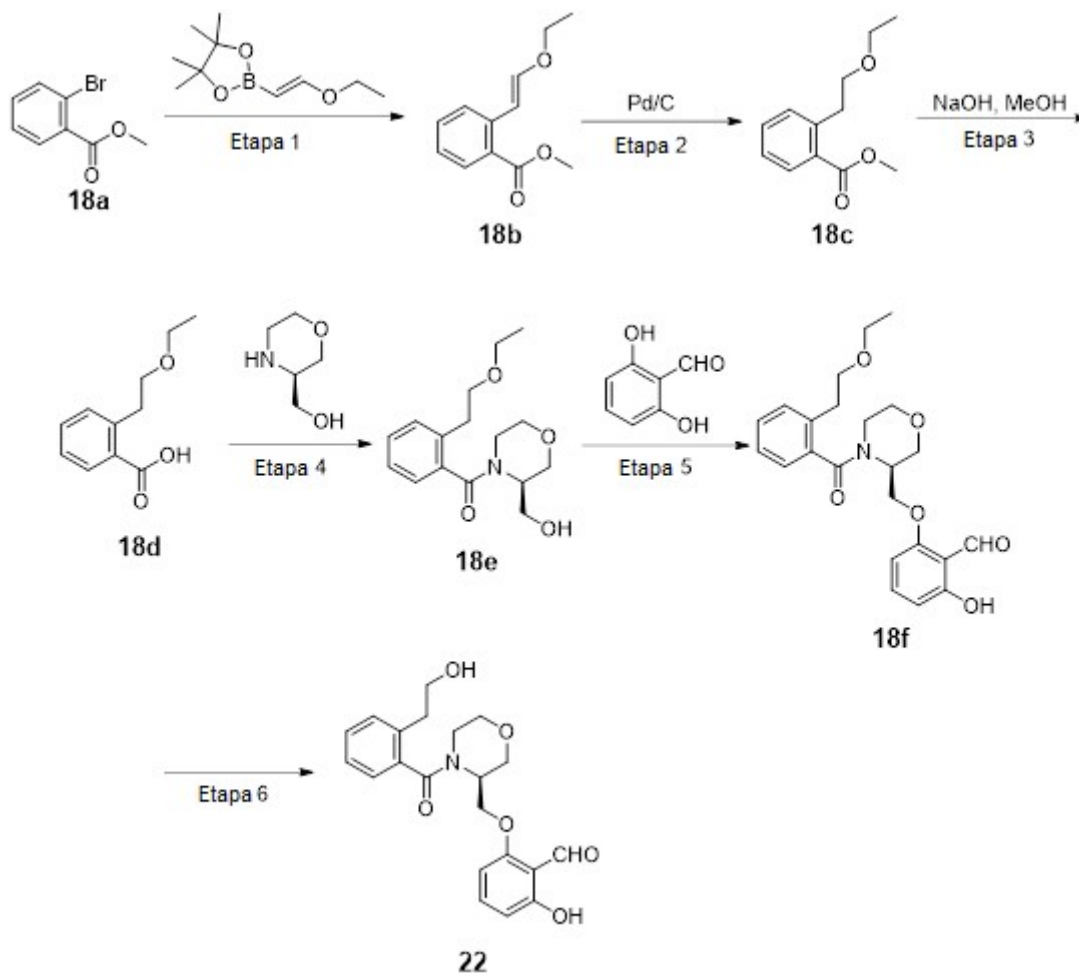
[0295] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se colocó 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehído (500,00 mg, 1,25 mmol, 1,00 equiv), el cual se preparó como se describe en el Esquema 23, y DCM (10,00 mL). Esto fue seguido por la adición de BBr₃/DCM (12,46 mL, 12,46 mmol, 10,00 equiv) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La solución resultante

se extrajo con 3x20 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19cm, 150mm, 5µm; fase móvil, Agua (0,1% HCOOH) y CAN (20% Fase B hasta 50% en 11 min); Detector, 254. Esto resultó en 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(2-hidroxietyl)pirazina-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehído. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 388. ^1H -RMN: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,77 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 10,26 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 8,68 – 8,66 (m, 1H), 8,49 – 8,45 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 – 7,43 (m, 1H), 6,75 – 6,49 (m, 2H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,55 – 4,32 (m, 2H), 4,14 – 3,89 (m, 1H), 3,86 – 3,68 (m, 2H), 3,73 – 3,61 (m, 1H), 3,66 – 3,46 (m, 1H), 3,51 – 3,30 (m, 2H), 3,17 – 2,80 (m, 3H).

Ejemplo 18. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(2-hidroxietyl)benzoil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehído, Compuesto 22

[0296] Compuesto 22 se sintetizó de acuerdo con Esquema 18.

Esquema 18



Etapa 1

[0297] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 2-bromobenzoato de metilo (5,00 g, 23,251 mmol, 1,00 equiv), dioxano (60,00 mL), agua (10 mL), 2-[(E)-2-etoxietenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,91 g, 34,876 mmol, 1,50 equiv), sodio metanoperoxoate sodio (4,98 g, 46,502 mmol, 2,00 equiv), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,69 g, 2,325 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 hr a 80 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) como eluyentes. Las fracciones colectadas se combinaron y se concentraron. Esto resultó en 2-[(E)-2-etoxietenil]benzoato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 207,1.

Etapa 2

[0298] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-[(E)-2-etoxietenil]benzoato de metilo (2,40 g, 11,637 mmol, 1,00 equiv), metanol (30,00 mL), y Pd/C (240,00 mg). El matraz se evacuó y se enjuagó tres veces con nitrógeno, seguido de un enjuague con hidrógeno. La mezcla se agitó 2h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Los sólidos se filtraron. El filtrado resultante se concentró para dar 2-(2-etoxietil)benzoato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 209,1.

Etapa 3

[0299] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó 2-(2-etoxietil)benzoato de metilo (2,00 g, 9,604 mmol, 1,00 equiv), metanol (10,00 mL), agua (10,00 mL), caustic soda (0,77 g, 19,251 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 hr a 25 °C. La solución resultante se diluyó con 50 mL de agua. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con HCl (1 mol/L). Los sólidos se recolectaron por filtración para dar ácido 2-(2-etoxietil)benzoico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 195,1.

Etapa 4

[0300] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó ácido 2-(2-etoxietil)benzoico (1,50 g, 7,723 mmol, 1,00 equiv), DCM (30,00 mL), (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,90 g, 7,723 mmol, 1,00 equiv), HATU (4,40 g, 11,584 mmol, 1,50 equiv), y DIEA (2,99 g, 23,168 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 hr a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyentes. Las fracciones colectadas se combinaron y se concentró para dar [(3R)-4-[2-(2-etoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 294,2.

Etapa 5

[0301] En un matraz de fondo redondo de 520 mL, se colocó [(3R)-4-[2-(2-etoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metanol (600,00 mg, 2,045 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (20 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (282,49 mg, 2,045 mmol, 1,00 equiv), trifenilfosfina (643,74 mg, 2,454 mmol, 1,20 equiv), y DIAD (496,28 mg, 2,454 mmol, 1,20 equiv). La

solución resultante se agitó durante 16 hr a 25°C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyentes. Las fracciones colectadas se combinaron y se concentraron. Esto resultó en 2-[[[(3S)-4-[2-(2-etoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 414,2.

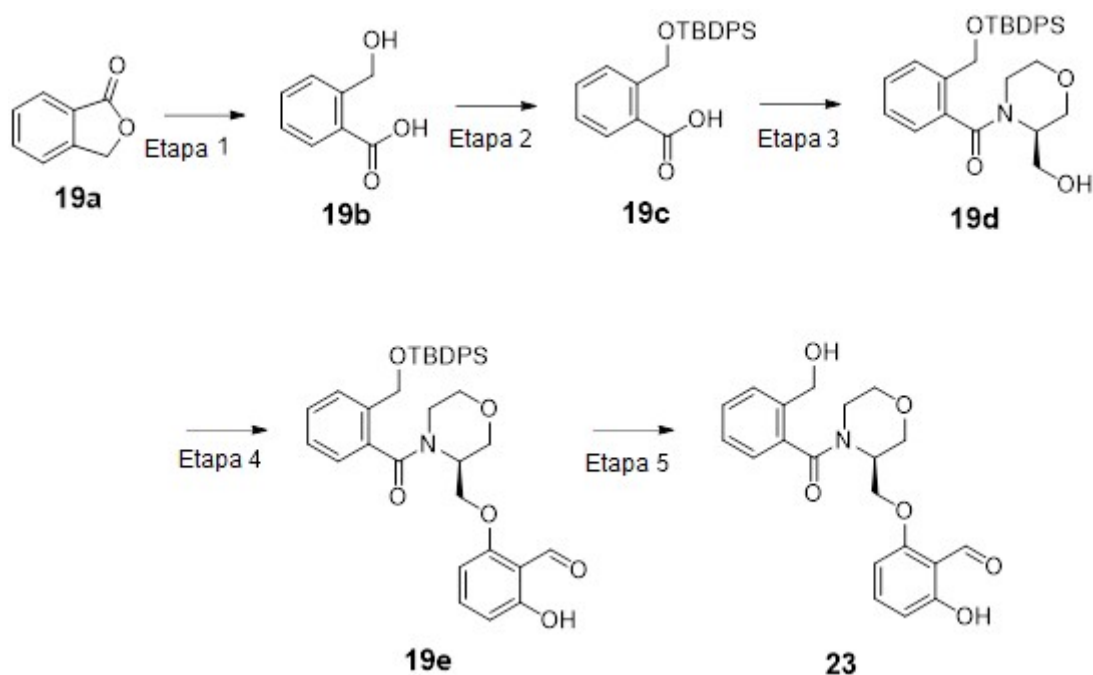
Etapas 6

[0302] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó 2-[[[(3S)-4-[2-(2-etoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (200 mg, 0,48 mmol, 1,0 eq), DCM(20mL). Entonces, se agregó tribromuro de boro (2,4 mL, 2,4 mmol, 5,0 eq. 1M) gota a gota a -78°C. La solución resultante se agitó durante 3 hr a 0°C. La reacción entonces se detuvo por la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 mL de diclorometano y se concentró. La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa en fase reversa (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; gradiente de elución de 25% MeCN en agua a 35% MeCN en agua durante un periodo de 10 min, donde ambos solventes contienen 0,1% FA) para proporcionar 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(2-hidroxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi]benzalaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 386,1. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (br, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,48-6,95 (m, 4H), 6,88-6,48 (m, 2H), 5,00-4,20 (m, 4H), 4,17-3,41 (m, 7H), 3,23-2,95 (m, 1H), 2,94-2,57 (m, 2H).

Ejemplo 19. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi]benzalaldehído, Compuesto 23

[0303] Compuesto 23 se sintetizó de acuerdo con Esquema 19.

Esquema 19



Etapa 1

[0304] En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó ftalida (11,00 g, 82,008 mmol, 1,00 equiv), H₂O (200,00 mL, 11101,675 mmol, 135,37 equiv), y NaOH (4,92 g, 123,009 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C con un baño de agua/hielo. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con HCl (6 mol/L). Los sólidos se recolectaron por filtración. El sólido se secó en un horno. Esto resultó en ácido 2-hidroximetilbenzoico. LCMS (ES) [M-1]⁻ m/z 151,1.

Etapa 2

[0305] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó ácido 2-hidroximetilbenzoico (5,00 g, 32,863 mmol, 1,00 equiv), DCM (100,00 mL), y imidazol (4,47 g, 65,725 mmol, 2,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de TBDPSCl (10,84 g, 39,435 mmol, 1,20 equiv) en varios lotes a 0 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 60 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de diclorometano, y la capa orgánica se lavó con 1x60 mL

de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo (10%EA-20%EA). Esto resultó en ácido 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 391,2.

Etapa 3

[0306] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoico (2,00 g, 5,121 mmol, 1,00 equiv), DCM (120 mL), y cloruro de oxalilo (1,30 g, 10,242 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. En otro matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó clorhidrato de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,94 g, 6,145 mmol, 1,20 equiv) y TEA (1,55 g, 15,318 mmol, 2,99 equiv). Esto fue seguido por la adición de una solución de cloruro de 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoilo (2,00 g, 4,890 mmol, 1,00 equiv) en DCM (30 mL) gota a gota con agitación a 0 °C en 30 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 200 mL de DCM. La mezcla resultante se lavó con 1 x 100 mL de 1 M HCl. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (50%EA). Esto resultó en [(3R)-4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 490,3.

Etapa 4

[0307] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [(3R)-4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)morfolin-3-il]metanol (1,00 g, 2,042 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,56 g, 4,084 mmol, 2,00 equiv), PPh_3 (1,07 g, 4,084 mmol, 2,00 equiv), y THF (60,00 mL). La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C, Esto fue seguido por la adición de DIAD (825,87 mg, 4,084 mmol, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a 0°C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La solución resultante

se diluyó con 30 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x60 mL de diclorometano; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con PE/THF (10%THF). Esto resultó en 2-[[[(3S)-4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 6103.

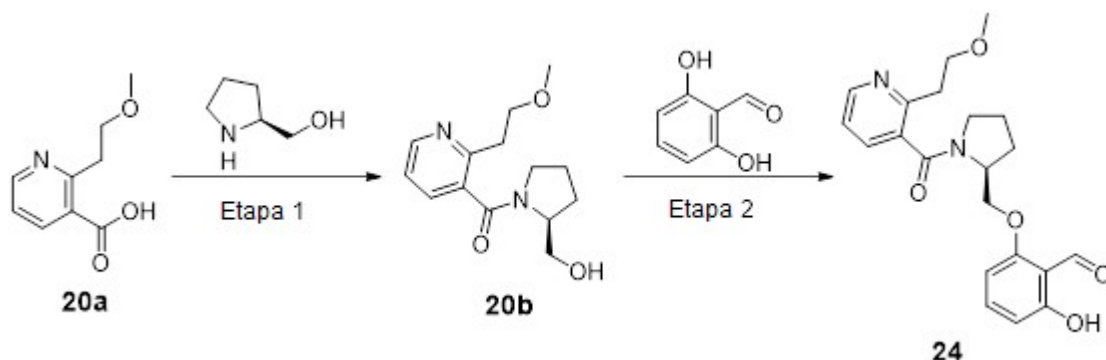
Etapa 5

[0308] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-[[[(3S)-4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (0,80 g, 1,312 mmol, 1,00 equiv), THF (30,00 mL), y TBAF (1,32 mL, 2,0 equiv. 2 M). La solución resultante se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x60 mL de diclorometano, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con PE/THF (55%THF) como eluyentes. El producto crudo además se purificó por Flash-Prep-HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; gradiente de elución de 35% MeCN en agua a 60% MeCN en agua durante un periodo de 10 min, donde ambos solventes contienen 0,1% FA). Esto resultó en 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 372,1. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11,78 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,70-7,21 (m, 5H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,32-5,15(m, 1H), 5,03-4,21 (m, 5H), 4,18-3,84 (m, 2H), 3,78-3,55 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,11-2,98 (m, 1H).

Ejemplo 20. 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridina-3-carbonil]pirrolidin-2-il]metoxi]benzaldehído, Compuesto 24

[0309] Compuesto 24 se sintetizó de acuerdo con Esquema 20.

Esquema 20



Etapa 1

[0310] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 2-(2-metoxietil)piridina-3-carboxílico (1,0 g, 5,52 mmol, 1,0 equiv), DMF (20 mL), prolinol (670 mg, 6,62 mmol, 1,2 equiv), y DIEA (2,85 g, 22,08 mmol, 4,0 equiv). Esto fue seguido por la adición de HATU (2,52 g, 6,62 mmol, 1,2 equiv) en varios lotes a 0 °C. Luego de la adición, la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con 30 mL de H₂O y se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con 3*50 mL de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo. Se obtuvo [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridina-3-carbonil]pirrolidin-2-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 265.

Etapa 2

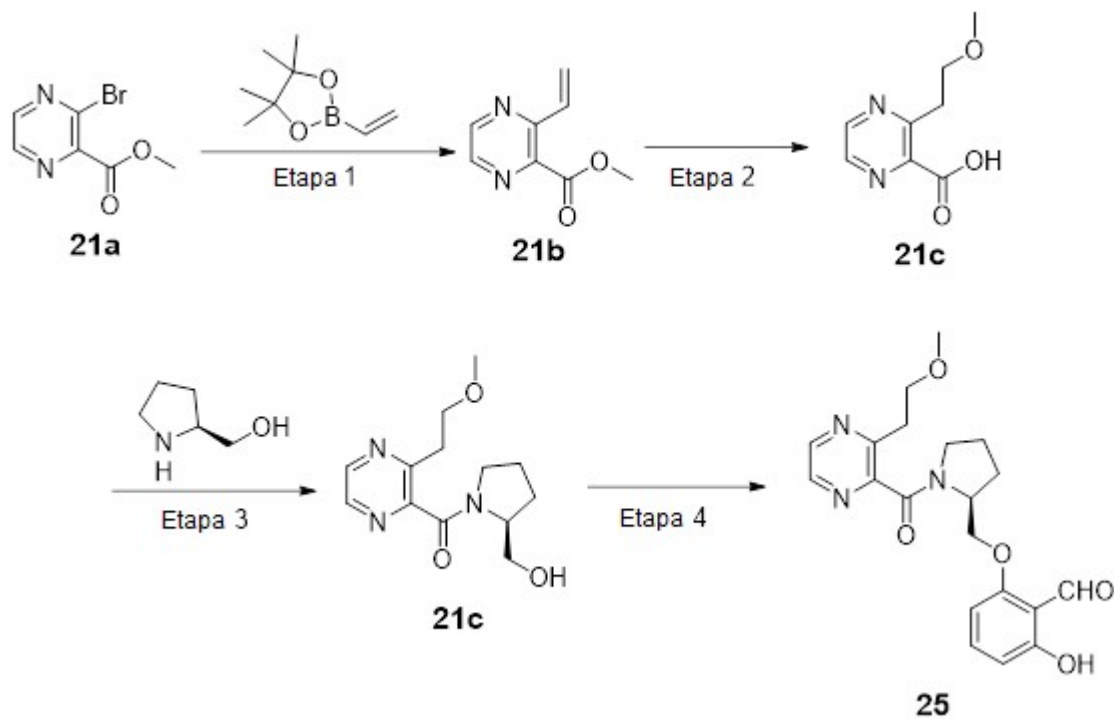
[0311] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridina-3-carbonil]pirrolidin-2-il]metanol (380 mg, 1,44 mmol, 1,0 equiv), THF (20 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (199 mg, 1,44 mmol, 1,0 equiv), y PPh₃ (377 mg, 1,44 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 15 min. Esto fue seguido por la adición de una solución de DBAD (331 mg, 1,44 mmol, 1,0 equiv) en THF (2 mL) gota a gota con agitación. Luego de la adición, la solución de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La solución entonces se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó por Flash-Prep-HPLC con las

siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: Ascentis Express C18, 50*3,0 mm, 2,7 μ m, Fase móvil A: Agua/0,05% FA, Fase móvil B: CH₃CN, Caudal: 1,5 mL/min, Gradiente: 5% B a 100% B en 1,2 min, mantener 0,6 min. Se obtuvo 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-(2-metoxietil)piridina-3-carbonil]pirrolidin-2-il]metoxi}benzaldehído. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺: 385. ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,78 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,55 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,79-3,52 (m, 2H), 3,31-3,11 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04-2,79 (m, 2H), 2,24-1,89 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 1H).

Ejemplo 21. 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metoxi}benzaldehído, Compuesto 25

[0312] Compuesto 25 se sintetizó de acuerdo con Esquema 21.

Esquema 21



Etapa 1

[0313] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 23,04 mmol, 1,00 equiv), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,26 g, 27,66 mmol, 1,20 equiv), dioxano (60,00 mL), H₂O (10,00 mL), K₂CO₃ (6,37 g, 46,08 mmol, 2,00 equiv), y Pd(dppf)Cl₂ (1,69 g, 2,30 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 h a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con THF/PE (15%) como eluyentes. Esto resultó en 3-etenilpirazina-2-carboxilato de metilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 165.

Etapa 2

[0314] En un en un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 3-etenilpirazina-2-carboxilato de metilo (3,50 g, 21,32 mmol, 1,00 equiv), MeOH (40,00 mL), y NaOMe (3,46 g, 64,05 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla resultante se concentró. El valor de pH de la solución se ajustó a 2-3 con HCl (1 mol/L). La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con MeOH/DCM (10%) como eluyentes. Esto resultó en ácido 3-(2-metoxietil)pirazina-2-carboxílico. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 183.

Etapa 3

[0315] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL, se colocó ácido 3-(2-metoxietil)pirazina-2-carboxílico (1,50 g, 8,23 mmol, 1,00 equiv), prolinol (0,83 g, 8,21 mmol, 1,00 equiv), DIEA (3,19 g, 24,70 mmol, 3,00 equiv), y DMF (30,00 mL). Esto fue seguido por la adición de HATU (3,76 g, 9,88 mmol, 1,20 equiv) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19cm, 150mm, 5µm; fase móvil, Agua (0,1% HCOOH) y MeCN (5% Fase B hasta 20% en 10min); Detector, 254. Esto resultó en [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 266.

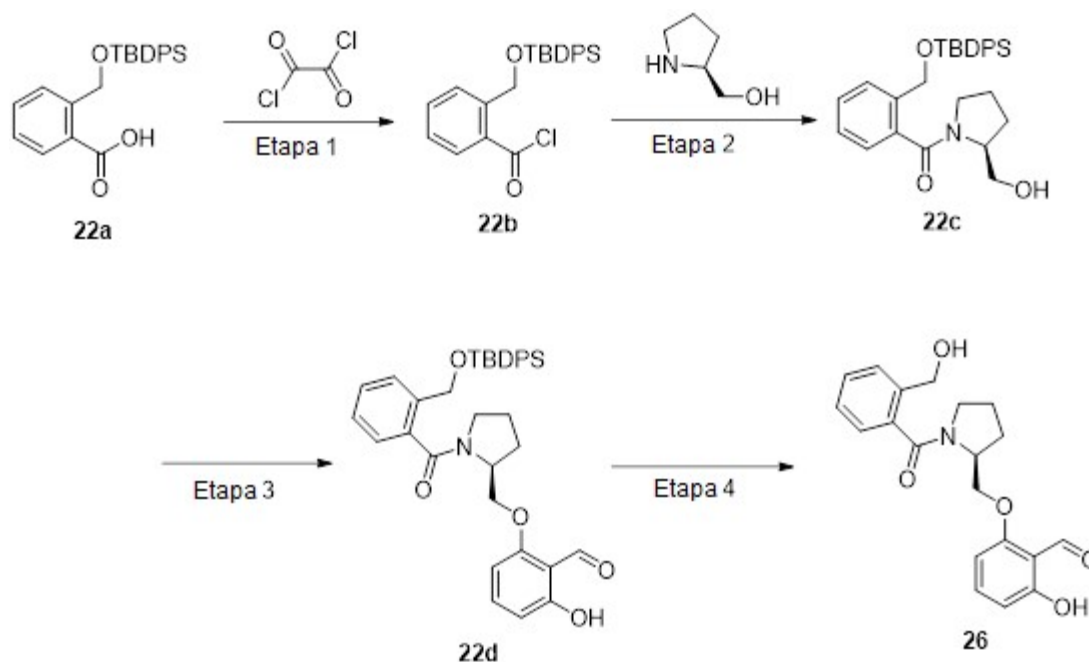
Etapa 4

[0316] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metanol (1,00 g, 3,77 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,62 g, 4,49 mmol, 1,19 equiv), PPh₃ (1,19 g, 4,52 mmol, 1,20 equiv), y DCM (30,00 mL). Esto fue seguido por la adición de DIAD (0,91 g, 4,52 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con EA/DCM (10%). Esto resultó en 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]pirrolidin-2-il]metoxi]benzalaldehído. LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 386,2. ¹H-RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δδ 11,77 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,57-7,40 (m, 1H), 6,72-6,33 (m, 2H), 4,58-4,24 (m, 3H), 3,83-3,43 (m, 2H), 3,39-3,19 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,10-2,86 (m, 2H), 2,23-1,73 (m, 4H).

Ejemplo 22. 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-(hidroximetil)benzoil]pirrolidin-2-il]metoxi]benzalaldehído, Compuesto 26

[0317] Compuesto 26 se sintetizó de acuerdo con Esquema 22.

Esquema 22



Etapa 1

[0318] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoico (2,00 g, 5,121 mmol, 1,00 equiv), DCM (60,00 mL), y DMF (0,05 mL, 0,646 mmol, 0,13 equiv). Esto fue seguido por la adición de cloruro de oxalilo (1,30 g, 10,243 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. Esto resultó en cloruro de 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoilo.

Etapa 2

[0319] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó prolinol (0,59 g, 5,868 mmol, 1,2 equiv), TEA (1,48 g, 14,670 mmol, 3 equiv), y DCM (100,00 mL). Esto fue seguido por la adición de una solución de cloruro de 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoilo (2,00 g, 4,890 mmol, 1,00 equiv) en DCM (30 mL) gota a gota con agitación a 0°C en 30 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 mL de DCM. La mezcla

resultante se lavó con 1 x 70 mL de 1 M HCl. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (55%EA) como eluyentes. Esto resultó en [(2S)-1-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil]pirrolidin-2-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 474,2.

Etapa 3

[0320] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [(2S)-1-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil]pirrolidin-2-il]metanol (1,00 g, 2,111 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,58 g, 4,222 mmol, 2,00 equiv), PPh_3 (1,11 g, 4,222 mmol, 2,00 equiv), y THF (60 mL). La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C. Esto fue seguido por la adición de DIAD (0,85 g, 4,222 mmol, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 30 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de diclorometano; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con PE/THF (12%THF) como eluyentes. Esto resultó en 2-[[[(2S)-1-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil]pirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 594,3.

Etapa 4

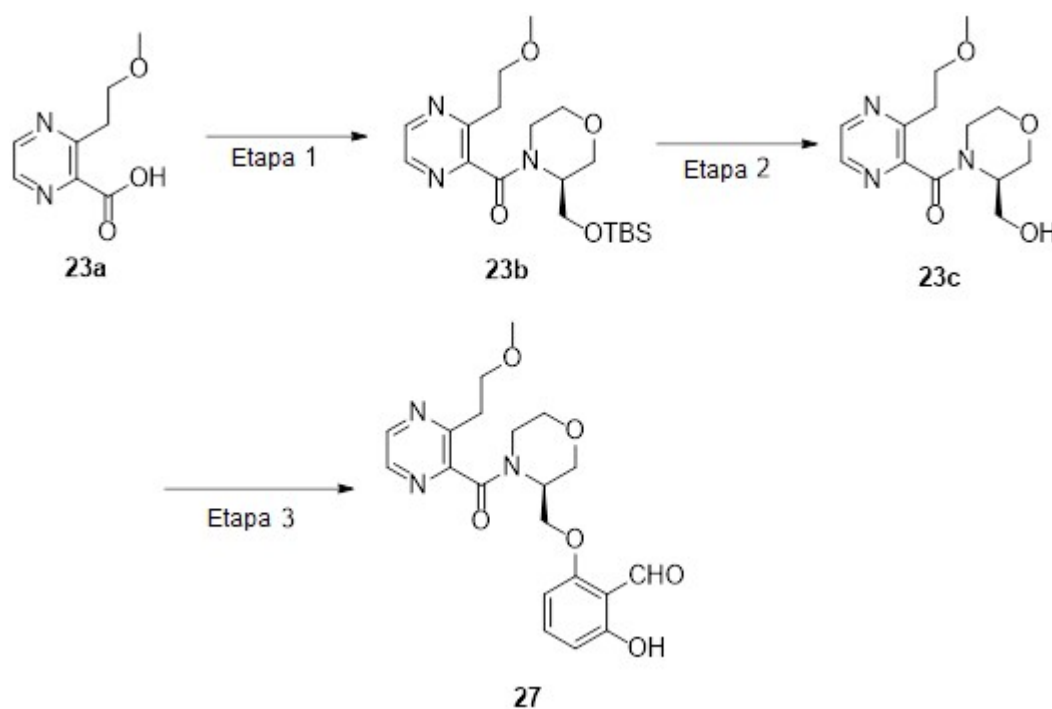
[0321] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-[[[(2S)-1-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil]pirrolidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (1,10 g, 1,852 mmol, 1,00 equiv), THF (30,00 mL), y TBAF (1,9 mL, 2 M). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x60 mL de diclorometano; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con PE/THF (52%THF). El producto crudo se purificó por Flash-Prep-HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; gradiente de elución de 35% MeCN en agua a 60% MeCN en agua durante un periodo de 10 min, donde ambos solventes contienen 0,1% FA). Esto resultó en 2-hidroxi-6-[[[(2S)-1-[2-(hidroximetil)benzoil]pirrolidin-2-il]metoxi]benzalaldehído.

LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 356,1. ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 11,72 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,80-7,13 (m, 5H), 6,78-6,41 (m, 2H), 5,22-5,10 (m, 1H), 4,58-4,28 (m, 4H), 4,07-3,46 (m, 1H), 3,38-3,09 (m, 6,8 Hz, 2H), 2,18-1,70 (m, 4H).

Ejemplo 23. 2-hidroxi-6-{[(3S)-4-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído, Compuesto 27

[0322] Compuesto 27 se sintetizó de acuerdo con Esquema 23.

Esquema 23



Etapa 1

[0323] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se colocó ácido 3-(2-metoxietil)pirazina-2-carboxílico (2,00 g, 10,98 mmol, 1,00 equiv), (3S)-3-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]morfolina (2,54 g, 10,98 mmol, 1,00 equiv), Et_3N (2,22 g, 21,94 mmol, 2,00 equiv), DCM (30 mL), y EDCI (2,53 g, 13,17 mmol, 1,20 equiv). Esto fue seguido por la adición de HOBt (1,78 g, 13,17 mmol, 1,20 equiv) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por

la adición de 30 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con THF/PE (40%) como eluyentes. Esto resultó en (3S)-3-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-4-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]morfolina. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 396.

Etapa 2

[0324] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó (3S)-3-[[terc-butildimetilsilil]oxi]metil]-4-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]morfolina (4 g, 10,11 mmol, 1,00 equiv) y EA (20,00 mL). A lo anterior $HCl_{(g)}$ en EA (10,11 mL, 20,22 mmol, 2,00 equiv) se introdujo gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El valor de pH de la solución se ajustó a 7-8 con $NaHCO_3$ saturado. La solución resultante se extrajo con 5x30 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con diclorometano/metanol (100/3) como eluyentes. Esto resultó en [(3R)-4-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 282.

Etapa 3

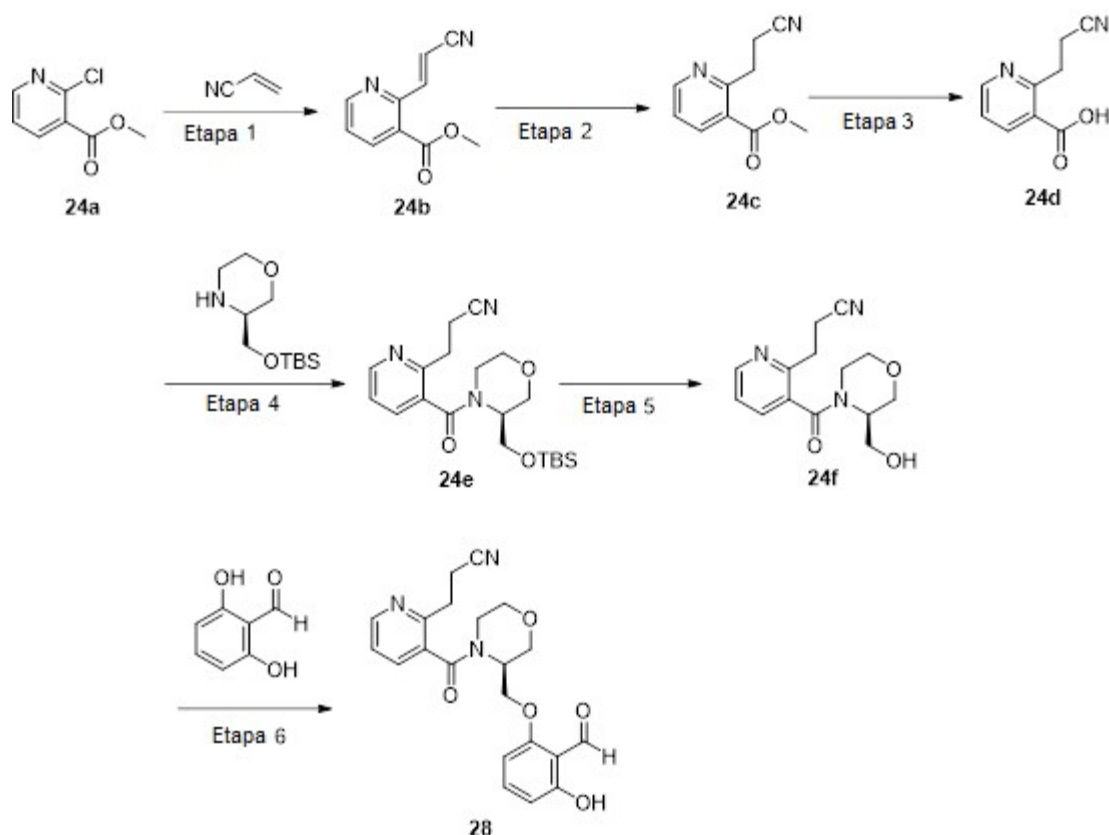
[0325] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL, se colocó [(3R)-4-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]morfolin-3-il]metanol (400,00 mg, 1,42 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (235,68 mg, 1,71 mmol, 1,20 equiv), DCM (10,00 mL), y PPh_3 (447,54 mg, 1,71 mmol, 1,20 equiv). Esto fue seguido por la adición de DIAD (345,03 mg, 1,71 mmol, 1,20 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, XBridge Prep C18 OBD Column, 19cm, 150mm, 5µm; fase móvil, Agua (0,1% $HCOOH$) y CAN (30% Fase B hasta 50% en 11 min); Detector, 254. Esto resultó en 2-hidroxi-6-{[(3S)-4-[3-(2-metoxietil)pirazina-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 402. ^1H -RMN: (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,79 (s, 1H), 10,31 – 10,20 (m, 1H), 8,69 – 8,66 (m, 1H), 8,52 – 8,47 (m,

1H), 7,58 – 7,45 (m, 1H), 6,79 – 6,70 (m, 1H), 6,64 – 6,48 (m, 1H), 5,00 – 4,94 (m, 1H), 4,52 – 4,31 (m, 2H), 4,14 – 3,92 (m, 1H), 3,81 – 3,23 (m, 6H), 3,14 (s, 3H), 3,09 – 2,88 (m, 3H).

Ejemplo 24. 3-{3-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolina-4-carbonil]piridin-2-il}propanonitrilo, Compuesto 28

[0326] Compuesto 28 se sintetizó de acuerdo con Esquema 24.

Esquema 24



Etapa 1

[0327] En un vial de 40 mL se colocó 2-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (2,00 g, 11,66 mmol, 1,00 equiv), DMF (15,00 mL), NaOAc (1,91 g, 23,31 mmol, 2,00 equiv), PPh₃ (1,22 g, 4,66 mmol, 0,40 equiv), Pd(OAc)₂ (0,26 g, 1,17 mmol, 0,10 equiv), y acrilonitrilo (3,09 g, 58,28 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 130 °C en un baño de aceite. La reacción entonces se detuvo con agua (20 mL) y se extrajo con EA (40mL). La capa

orgánica se lavó con agua (40 mL) dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0-9,9%) como eluyentes. Esto resultó en 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]piridina-3-carboxilato de metilo. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$ 189,1.

Etapa 2

[0328] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó (E)-2-(2-cianovinil)nicotinato de metilo (1,40 g, 7,44 mmol, 1,00 equiv), CH₃OH (20 mL), y Pd/C (140,0 mg, 10%). A lo anterior, se introdujo H₂. La solución resultante se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, y la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0-15%) como eluyentes. Esto resultó en 2-(2-cianoetil)nicotinato de metilo. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 190,1.

Etapa 3

[0329] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó 2-(2-cianoetil)nicotinato de metilo (1,00 g, 5,26 mmol, 1,00 equiv) y THF (12 mL). Entonces, se agregó una solución de LiOH (0,44 g, 10,49 mmol, 1,99 equiv) en H₂O (6mL) . La solución resultante se agitó durante 1 hr a temperatura ambiente y se concentró. El valor de pH de la solución se ajustó a 5-6 con HCl (2 mol/L). El residuo se purificó con las siguientes condiciones: columna, C18; fase móvil, agua (0,05% FA) y CH₃CN (5% hasta 80% en 8 min); Detector, 220 & 254nm; Caudal, 40mL/min. Esto resultó en ácido 2-(2-cianoet-il)nicotínico. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 177,1.

Etapa 4

[0330] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó ácido 2-(2-cianoetil)piridina-3- carboxílico (300,0 mg, 1,70 mmol, 1,00 equiv), HATU (777,0 mg, 2,04 mmol, 1,20 equiv), DMF (10 mL), DIEA (550,2 mg, 4,26 mmol, 2,50 equiv), y (3S)-3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]morfolina ciclohexano (430,0 mg, 1,86 mmol, 1,09 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo, se

secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0-50%) como eluyentes. Esto resultó en (S)-3-(3-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-propanonitrilo. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 390,2.

Etapa 5

[0331] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó (S)-3-(3-(3-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)-propanonitrilo (0,63 g, 1,62 mmol, 1,00 equiv), THF (10 mL, 123,43 mmol, 76,3 equiv), y TBAF(1,0 M) (2,43 mL, 2,43 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con diclorometano/metanol (94,6:5,4) como eluyentes. Esto resultó en (R)-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 276,1.

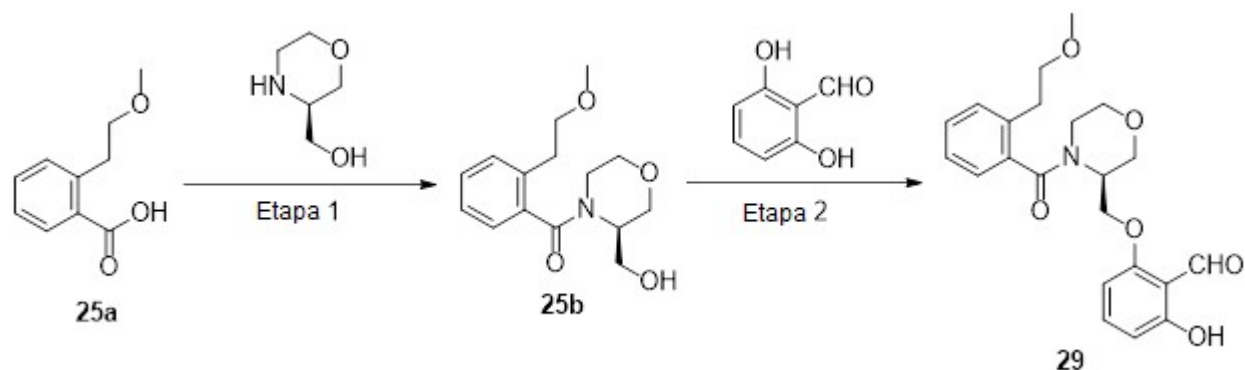
Etapa 6

[0332] En un vial de 40 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (R)-3-(3-(3-(hidroximetil)morfolina-4-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo (0,24 g, 0,87 mmol, 1,00 equiv), THF (10 mL), PPh_3 (274,4 mg, 1,05 mmol, 1,20 equiv), y 2,6-dihidroxibenzaldehído (156,5 mg, 1,13 mmol, 1,30 equiv). Entonces, DBAD (240,9 mg, 1,05 mmol, 1,20 equiv) fue gota a gota a 0 °C. After 20 min, la solución resultante se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0-80%) como eluyentes. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Kinetex EVO C18, 21,2*150mm, 5 μ m; Fase móvil; agua(0,1% FA) y CH_3CN (35% hasta 75% en 14min). Detector; 220nm. Caudal, 20mL/min. Esto resultó en 3-{3-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolina-4-carbonil]piridin-2-il}propanonitrilo. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 396,2. ^1H -NM: (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 11,72 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,78-7,36 (m, 3H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,49-4,27 (m, 2H), 4,10-3,45 (m, 5H), 3,16 - 2,93 (m, 5H).

Ejemplo 25. 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi]benzaldehído, Compuesto 29

[0333] Compuesto 29 se sintetizó de acuerdo con Esquema 25.

Esquema 25



Etapa 1

[0334] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó ácido 2-(2-metoxietil)benzoico (500,00 mg, 2,775 mmol, 1,00 equiv), DCM (20,00 mL), (3R)-morfolin-3-ilmetanol (325,04 mg, 2,775 mmol, 1,00 equiv), HATU (1582,51 mg, 4,162 mmol, 1,50 equiv), y DIEA (1075,81 mg, 8,324 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 hr a 25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyentes. Las fracciones colectadas se combinaron y se concentraron. Esto resultó en [(3R)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 280,2.

Etapa 2

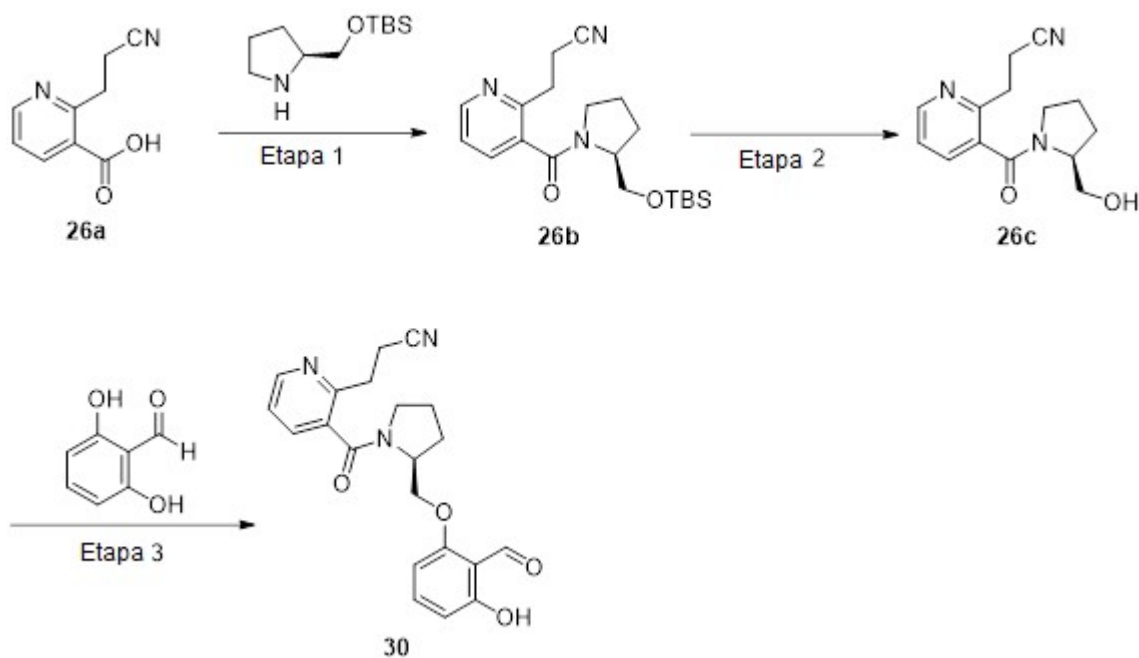
[0335] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó [(3R)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metanol (200,00 mg, 0,716 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (10 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (98,89 mg, 0,716 mmol, 1,00 equiv), trifenilfosfina (225,36 mg, 0,859 mmol, 1,20 equiv), y DIAD (173,73 mg, 0,859 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 hr a 25 °C. La mezcla resultante se concentró.

La mezcla de reacción cruda se filtró y se sometió a HPLC preparativa en fase reversa (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; gradiente de elución de 25% MeCN en agua a 35% MeCN en agua durante un periodo de 10 min, donde ambos solventes contienen 0,1% FA) para proporcionar 2-hidroxi-6-{[(3S)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 400,2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (br, 1H), 10,31 (s, 1H), 7,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46-6,90 (m, 4H), 6,8-6,455 (m, 2H), 4,98-4,87 (m, 1H), 4,44-4,02 (m, 3H), 4,00-3,27 (m, 8H), 3,15-2,55 (m, 4H).

Ejemplo 26. 2-hidroxi-6-{[(3S)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído, Compuesto 30

[0336] Compuesto 30 se sintetizó de acuerdo con Esquema 26.

Esquema 26



Etapa 1

[0337] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó ácido 2-(2-cianoetil)piridina-3-carboxílico (0,30 g, 1,70 mmol, 1,00 equiv), HATU (777,0 mg, 2,04 mmol, 1,20 equiv), DMF (10,0 mL), DIEA (550,2 mg, 4,26 mmol, 2,50 equiv), y (2S)-2-[[terc-

butildimetilsilil)oxi]metil]pirrolidina (403,50 mg, 1,87 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La reacción entonces se detuvo por la adición de agua (20mL), se extrajo con 3 x 20 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0-60%) como eluyentes. Esto resultó en (S)-3-(3-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil]pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 374,2.

Etapa 2

[0338] En un en un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó (S)-3-(3-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil]pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo (0,4 g, 1,07 mmol, 1,0 equiv), THF (10 mL), y TBAF (1,2 mL, 1,20 mmol, 1,1 equiv). La solución de reacción se agitó durante 2 hr a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con etilo MeOH/DCM (6:94) como eluyentes. Esto resultó en (S)-3-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 260,1.

Etapa 3

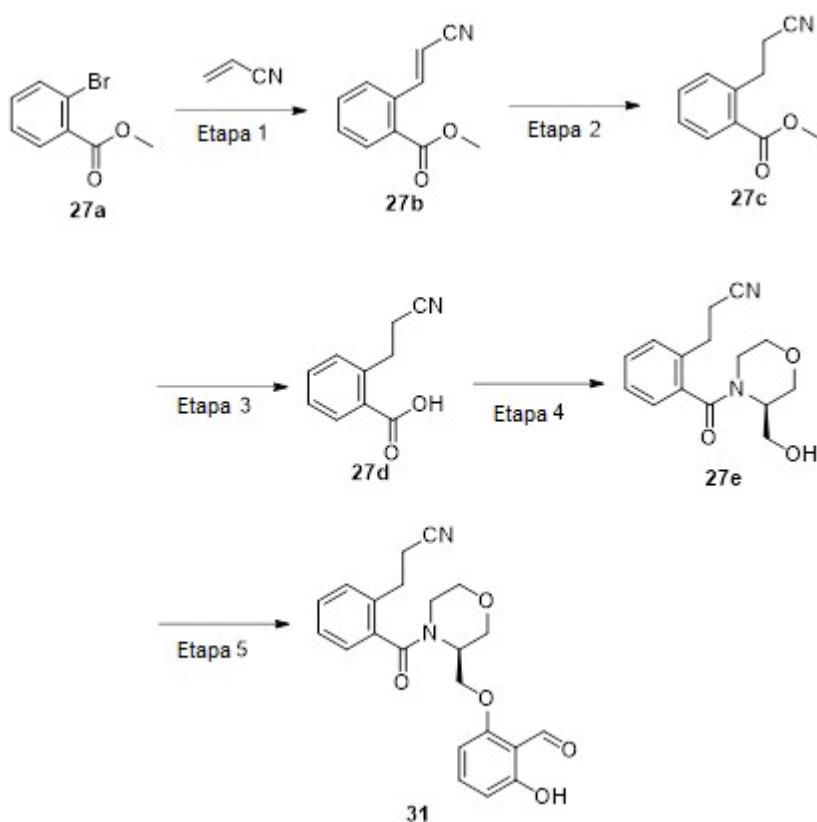
[0339] En un vial de 40 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (S)-3-(3-(2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-il)propanonitrilo (120,00 mg, 0,46 mmol, 1,00 equiv), PPh_3 (145,6 mg, 0,56 mmol, 1,20 equiv), THF (10 mL), y 1-(2,6-dihidroxifenil)etanona (91,5 mg, 0,60 mmol, 1,30 equiv). Entonces, DBAD (127,9 mg, 0,56 mmol, 1,20 equiv) fue gota a gota a 0 °C. After 20 min, la solución resultante se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0-90%) como eluyentes. El producto crudo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Columna, Kinetex EVO C18, 21,2*150mm, 5 μ m; Fase móvil agua (0,1% FA) y CH_3CN (40% hasta 70% en 14min); Detector, 220nm. Caudal, 20mL/min. Esto resultó en 2-hidroxi-6-{[(3S)-4-[2-(2-metoxietil)benzoil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 380,2. ^1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 11,68 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 8,61 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H),

7,72 (dd, $J = 7,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,3-4,29 (m, 2H), 4,10-3,59 (m, 1H), 3,32-3,14 (m, 2H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,9-2,81 (m, 2H), 2,15-1,80 (m, 4H).

Ejemplo 27. 3-{2-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolina-4-carbonil]fenil}propanonitrilo, Compuesto 31

[0340] Compuesto 31 se sintetizó de acuerdo con Esquema 27.

Esquema 27



Etapa 1

[0341] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-bromobenzoato de metilo (3,00 g, 13,951 mmol, 1,00 equiv), acrilonitrilo (1,48 g, 27,901 mmol, 2,00 equiv), DIEA (5,41 g, 41,859 mmol, 3,00 equiv), dioxano (50,00 mL), y $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ (0,71 g, 1,389 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante

se agitó durante 16 h a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10%EA) como eluyentes. Esto resultó en 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]benzoato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 188,0.

Etapa 2

[0342] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]benzoato de metilo (1,90 g, 10,150 mmol, 1,00 equiv), MeOH (40,00 mL, 987,956 mmol, 97,34 equiv), y Pd/C (0,80 g, 7,517 mmol, 0,74 equiv). El matraz se evacuó y se enjuagó tres veces con nitrógeno, seguido de un enjuague con hidrógeno. La mezcla se agitó 4 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró. Esto resultó en 2-(2-cianoetil)benzoato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 190,1.

Etapa 3

[0343] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-(2-cianoetil)benzoato de metilo (1,90 g, 10,042 mmol, 1,00 equiv) and MeOH (50,00 mL), Esto fue seguido por la adición de una solución de LiOH (0,72 g, 30,065 mmol, 2,99 equiv) en H₂O (10 mL) a 0 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con ácido cítrico (3 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de DCM/MeOH=10:1. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto resultó en ácido 2-(2-cianoetil)benzoico. LCMS (ES) $[M-1]^-$ m/z 174,3.

Etapa 4

[0344] En un tubo sellado de 20 mL, se colocó ácido 2-(2-cianoetil)benzoico (0,50 g, 2,854 mmol, 1,00 equiv), clorhidrato de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,66 g, 4,281 mmol, 1,50 equiv), HATU (1,63 g, 4,281 mmol, 1,50 equiv), DIEA (1,11 g, 8,588 mmol, 3,01 equiv), y DMF (10,00 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con PE:THF

(45%THF) como eluyentes. Esto resultó en 3-[2-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolina-4-carbonil]fenil]propanonitrilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 275,1.

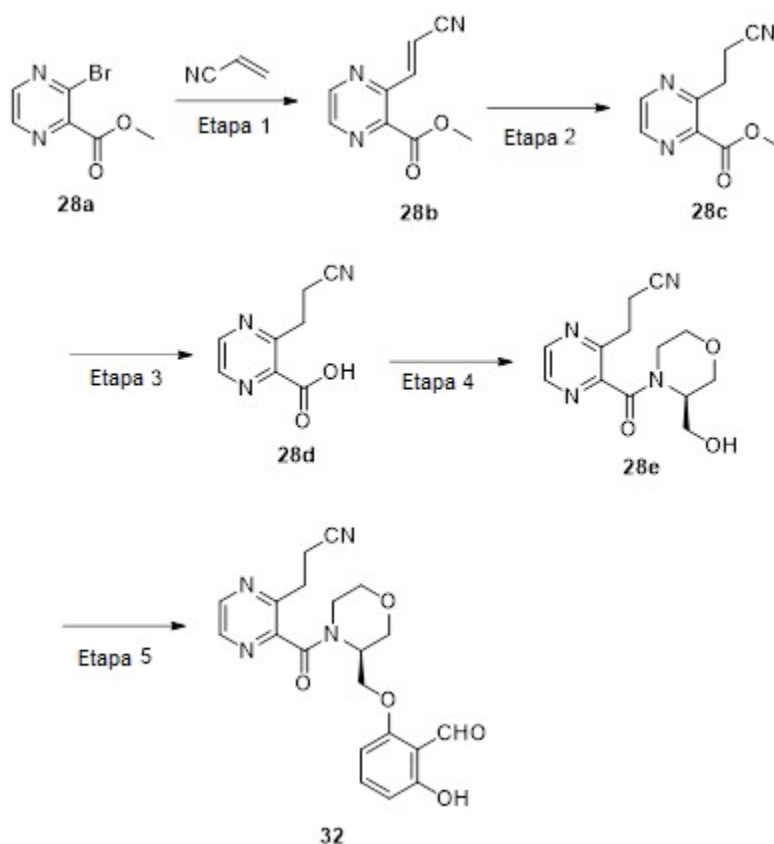
Etapa 5

[0345] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-[2-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolina-4-carbonil]fenil]propanonitrilo (0,40 g, 1,458 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,40 g, 2,916 mmol, 2 equiv), PPh_3 (0,76 g, 2,916 mmol, 2 equiv), y THF (30,00 mL). La solución resultante se agitó durante 15 min a 0 °C. Esto fue seguido por la adición de DIAD (0,59 g, 2,918 mmol, 2,00 equiv) a 0 °C en 3 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con PE/THF (22%THF) como eluyentes. El producto recolectado se purificó por Flash-Prep-HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; gradiente de elución de 45% MeCN en agua a 65% MeCN en agua durante un periodo de 10 min, donde ambos solventes contienen 0,1% FA). Esto resultó en 3-{2-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolina-4-carbonil]fenil}propanonitrilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 395,2. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11,73 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 7,63-7,03 (m, 5H), 6,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,06-4,22 (m, 3H), 4,12-3,29 (m, 5H), 3,15-2,66 (m, 5H).

Ejemplo 28. 3-{3-[(3S)-3-[(2-formil-3-hidroxifenoxi)metil]morfolina-4-carbonil]pirazin-2-il}propanonitrilo, Compuesto 32

[0346] Compuesto 32 se sintetizó de acuerdo con Esquema 28.

Esquema 28



Etapa 1

[0347] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (6,00 g, 27,647 mmol, 1,00 equiv), acrilonitrilo (4,40 g, 82,941 mmol, 3 equiv), DIEA (10,72 g, 82,941 mmol, 3 equiv), dioxano (60,00 mL), y Pd(P(t-Bu)₃)₂ (1,41 g, 2,765 mmol, 0,1 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con (10%-20%EA) como eluyentes. Esto resultó en 3-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]pirazina-2-carboxilato de metilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 190,2.

Etapa 2

[0348] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 3-[(1E)-2-cianoet-1-en-1-il]pirazina-2-carboxilato de metilo (1,60 g, 8,458 mmol, 1,00 equiv), MeOH (20,00 mL), y Pd/C (0,60 g, 5,638 mmol, 0,67 equiv). El matraz se evacuó y se enjuagó tres veces con nitrógeno, seguido de un enjuague con hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró. Esto resultó en 3-(2-cianoetil)pirazina-2-carboxilato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 192,2.

Etapa 3

[0349] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 3-(2-cianoetil)pirazina-2-carboxilato de metilo (0,70 g, 3,661 mmol, 1,00 equiv) y MeOH (50 mL). Esto fue seguido por la adición de una solución de LiOH·H₂O (0,31 g, 7,387 mmol, 2,02 equiv) en H₂O (10 mL) gota a gota con agitación a 0 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con ácido cítrico (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 20x100 mL de DCM/MeOH=10:1, y la capa orgánica se concentró. Esto resultó en ácido 3-(2-cianoetil)pirazina-2-carboxílico. LCMS (ES) $[M-1]^-$ m/z 176,1.

Etapa 4

[0350] En un vial de 20 mL, se colocó ácido 3-(2-cianoetil)pirazina-2-carboxílico (0,43 g, 2,427 mmol, 1,00 equiv), clorhidrato de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (0,34 g, 2,913 mmol, 1,2 equiv), HATU (1,11 g, 2,913 mmol, 1,20 equiv), DIEA (0,94 g, 7,281 mmol, 3,00 equiv), y DMF (10,00 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con PE/THF (50%THF) como eluyentes. Esto resultó en 3-[3-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolina-4-carbonil]pirazin-2-il]propanonitrilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 277,1.

Etapa 5

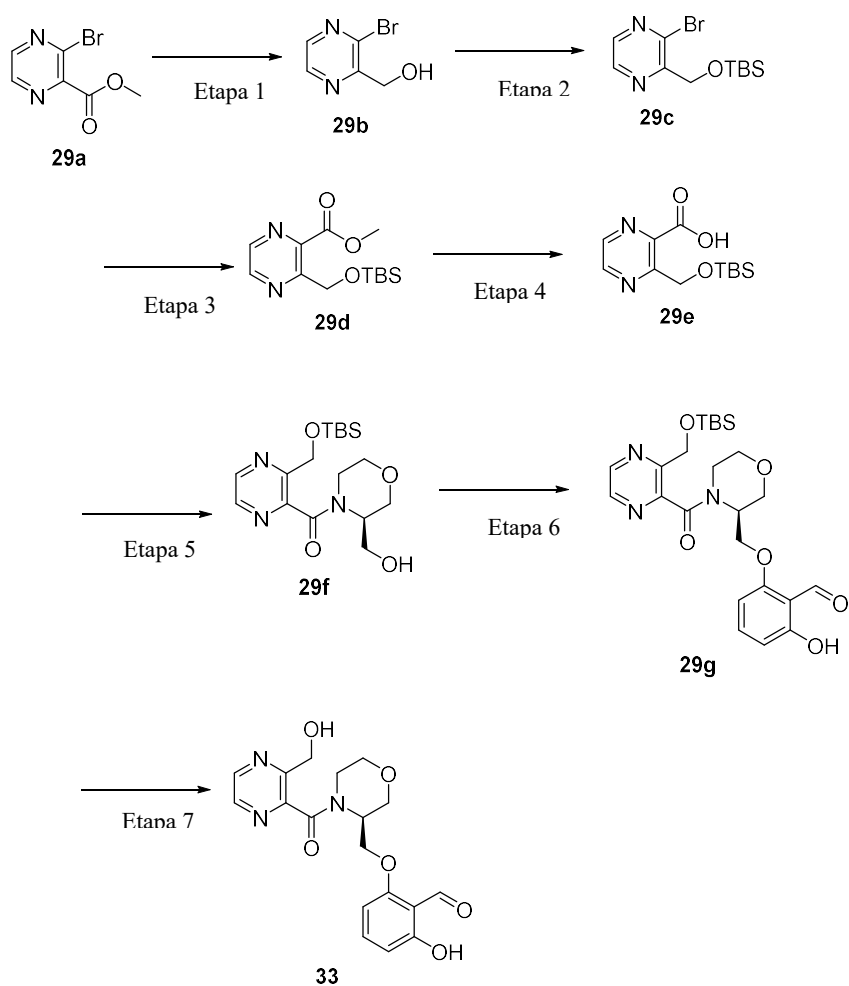
[0351] En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-[3-[(3R)-3-(hidroximetil)morfolina-4-

carbonil]pirazin-2-il]propanonitrilo (200,00 mg, 0,724 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (199,96 mg, 1,448 mmol, 2,00 equiv), PPh₃ (379,72 mg, 1,448 mmol, 2,00 equiv), y THF (20,00 mL), La solución resultante se agitó durante 15 min a 0°C, Esto fue seguido por la adición de DIAD (292,74 mg, 1,448 mmol, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a 0 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con PE/THF (35%THF) como eluyentes. El producto colectado además se purificó por Flash-Prep-HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; gradiente de elución de 35% MeCN en agua a 60% MeCN en agua durante un periodo de 10 min, donde ambos solventes contienen 0,1% FA). Esto resultó en 3-[3-[(3S)-3-(2-formil-3-hidroxifenoximetil)morfolina-4-carbonil]pirazin-2-il]propanonitrilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 397,2, ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 11,75 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 8,72 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 13,7, 2,5 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 1H), 6,80-6,48 (m, 2H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,53-4,31 (m, 2H), 4,12-3,38 (m, 5H), 3,21-3,04 (m, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H).

Ejemplo 29. 2-hidroxi-6-{[(3S)-4-[3-(hidroximetil)pirazina-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído, Compuesto 33

[0352] Compuesto 33 se sintetizó de acuerdo con Esquema 29.

Esquema 29



Etapa 1

[0353] En un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (5,00 g, 23,039 mmol, 1,00 equiv.), H₂O (100,00 mL). Esto fue seguido por la adición de NaBH₄ (4,36 g, 115,243 mmol, 5,00 equiv.) En varios lotes a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de 50 mL de EtOH y se diluyó con 150 mL de K₂CO₃ (ac.). La mezcla se agitó durante 0,5 ha temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con 3 x 150 mL de acetato de etilo y se extrajo con 3 x 150 mL de diclorometano; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto dio como resultado (3-bromopirazin-2-il)metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 189,1.

Etapa 2

[0354] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó (3-bromopirazin-2-il) metanol (3,00 g, 15,872 mmol, 1,00 equiv), DCM (60,00 mL), imidazol (2,16 g, 31,729 mmol, 2,00 equiv) y TBSCl (2,87 g, 19,042 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se diluyó con 50 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3 x 150 mL de diclorometano; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20% EA) como eluyentes. Esto dio como resultado 2-bromo-3-[[[(terc-butildimetilsilil) oxi]metil]pirazina. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 303,1.

Etapa 3

[0355] En un reactor de tanque de presión de 250 mL, se colocó 2-bromo-3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]pirazina (6,00 g, 19,784 mmol, 1,00 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (1,45 g, 1,978 mmol, 0,10 equiv), TEA (6,01 g, 59,352 mmol, 3,00 equiv), MeOH (100,00 mL) y CO (gas). La solución resultante se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con PE/THF (70% de THF) como eluyentes. Esto dio como resultado 3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]pirazin-2-carboxilato de metilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 283,2.

Etapa 4

[0356] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó metil 3-[[[(terc-butildimetilsilil) oxi]metil]pirazina-2-carboxilato (3,10 g, 10,977 mmol, 1,00 equiv), metanol (50,00 mL). Esto fue seguido por la adición de una solución de LiOH · H₂O (0,92 g, 21,924 mmol, 2,00 equiv.) En H₂O (10 mL) gota a gota con agitación a 0 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con ácido cítrico (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 5 x 150 mL de diclorometano; la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto dio como resultado ácido 3-[[[(terc-butildimetilsilil) oxi]metil]pirazin-2-carboxílico. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 269,2.

Pasp 5

[0357] En un vial de 20 mL, se colocó ácido 3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]pirazin-2-carboxílico (1,00 g, 3,726 mmol, 1,00 equiv.), (3R)-morfolin-3-clorhidrato de ilmetanol (0,68 g, 4,471 mmol, 1,20 equiv.), dimetilformamida (10,00 mL), HATU (1,70 g, 4,471 mmol, 1,20 equiv.) y DIEA (1,95 mL, 15,064 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 4 x 60 mL de diclorometano, y la capa orgánica se lavó con 2 x 100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con PE/THF (60% de THF) como eluyentes. Esto dio como resultado [[(3R)-4-(3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 368,2.

Etapa 6

[0358] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [(3R)-4-(3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]pirazina-2-carbonil)morfolin-3-il]metanol (0,97 g, 2,639 mmol, 1,00 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,73 g, 5,279 mmol, 2,00 equiv), PPh₃ (1,38 g, 5,261 mmol, 1,99 equiv), y THF (60 mL). La solución resultante se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Esto fue seguido por la adición de DIAD (1,07 g, 5,279 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C en 2 min. La solución resultante se agitó durante 2 ha temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con PE/THF (50% de THF) como eluyentes. Esto dio como resultado 2-[[[(3S)-4-(3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]pirazin-2-carbonil)morfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z 488,2.

Etapa 7

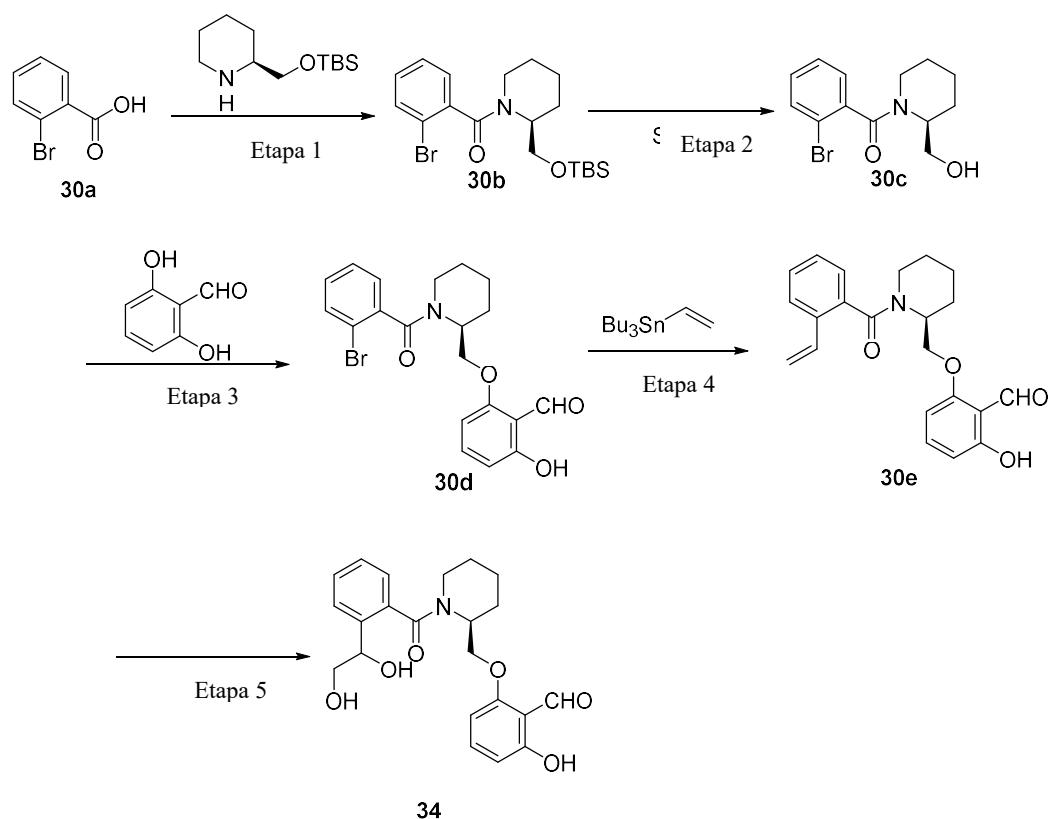
[0359] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-[[[(3S)-4-(3-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]pirazin-2-carbonil)morfolin-3-ilo]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (0,8 g, 1,641 mmol, 1,00 equiv), THF (20,00 mL) y TBAF (2,5 mL, 1,5 equiv. 2M). La solución resultante se agitó durante 2 ha temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con (60% de THF) como

eluyentes. El producto recogido se purificó adicionalmente mediante Flash-Prep-HPLC (Prep-C18, 20-45M, 120 g, Tianjin Bonna-Agela Technologies; gradiente de elución de 30% de MeCN en agua a 50% de MeCN en agua durante un período de 10 minutos, donde ambos solventes contienen 0,1% FA), Esto dio como resultado 2-hidroxi-6-[[[(3S)-4-[3-(hidroximetil)pirazina-2-carbonil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z 374,1. ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 11,79 (s, 1H), 10,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,64 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,54 (dd, $J = 12,2, 2,6$ Hz, 1H), 7,62-7,49 (m, 1H), 6,77-6,48 (m, 2H), 5,72-5,51 (m, 1H), 4,95-4,30 (m, 5H), 4,12-3,39 (m, 5H), 3,24-2,97 (m, 1H).

Ejemplo 30. 2-[[[(2S)-1-[2-(1,2-dihidroxietyl)benzoil]piperidin-2-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído, Compuesto 34

[0360] El compuesto 34 fue sintetizado de acuerdo con el Esquema 30.

Esquema 30



Etapa 1

[0361] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL, se colocó ácido o-bromobenzoico (5,0 g, 24,87 mmol, 1,0 equiv.), (2S)-2-[[[(terc-butildimetilsilil)oxi]metil]piperidina (6,90 g, 30,07 mmol, 1,2 equiv), DCM (50,0 mL) y DIEA (6,50 g, 50,29 mmol, 2,0 equiv). Esto fue seguido por la adición de HATU (11,40 g, 29,98 mmol, 1,2 equiv.) A 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 mL) y se extrajo con 2x50 mL de diclorometano. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10%) como eluyentes. Se obtuvo (S)-(2-bromofenil)(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil) piperidin-1-il) metanona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 412.

Etapa 2

[0362] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó (S)-(2-bromofenil)(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)metanona (5,0 g, 12,12 mmol, 1,0 equiv), THF (50 mL) y TBAF 1 M en THF (12,1 mL, 12,12 mmol, 1,0 equiv). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente y el residuo se purificó por columna de gel de sílice con acetato de etilo (100%) como eluyentes. Esto dio como resultado (S)-(2-bromofenil)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 298.

Etapa 3

[0363] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (S)-(2-bromofenil)(2- (hidroximetil)piperidin-1-il) metanona (2,0 g, 6,71 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (1,12 g, 8,11 mmol, 1,2 equiv), THF (80 mL) y PPh₃ (2,10 g, 8,01 mmol, 1,2 equiv). Esto fue seguido por la adición de DIAD (1,63 g, 8,05 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró para eliminar el disolvente, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (80%) como eluyentes. Esto dio como resultado (S)-2-((1-(2-bromobenzoil) piperidin-2-il) metoxi) -6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 418.

Etapa 4

[0364] En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (S)-2-((1-(2-bromobenzoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (1,57 g, 3,75 mmol, 1,0 equiv), dioxano (20 mL), tributil(etenil)estannano (2,40 g, 7,54 mmol, 2,0 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (307 mg, 0,37 mmol, 0,10 equiv). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyentes. Esto dio como resultado (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-vinilbenzoil)piperidin-2-il)metoxi) benzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 366.

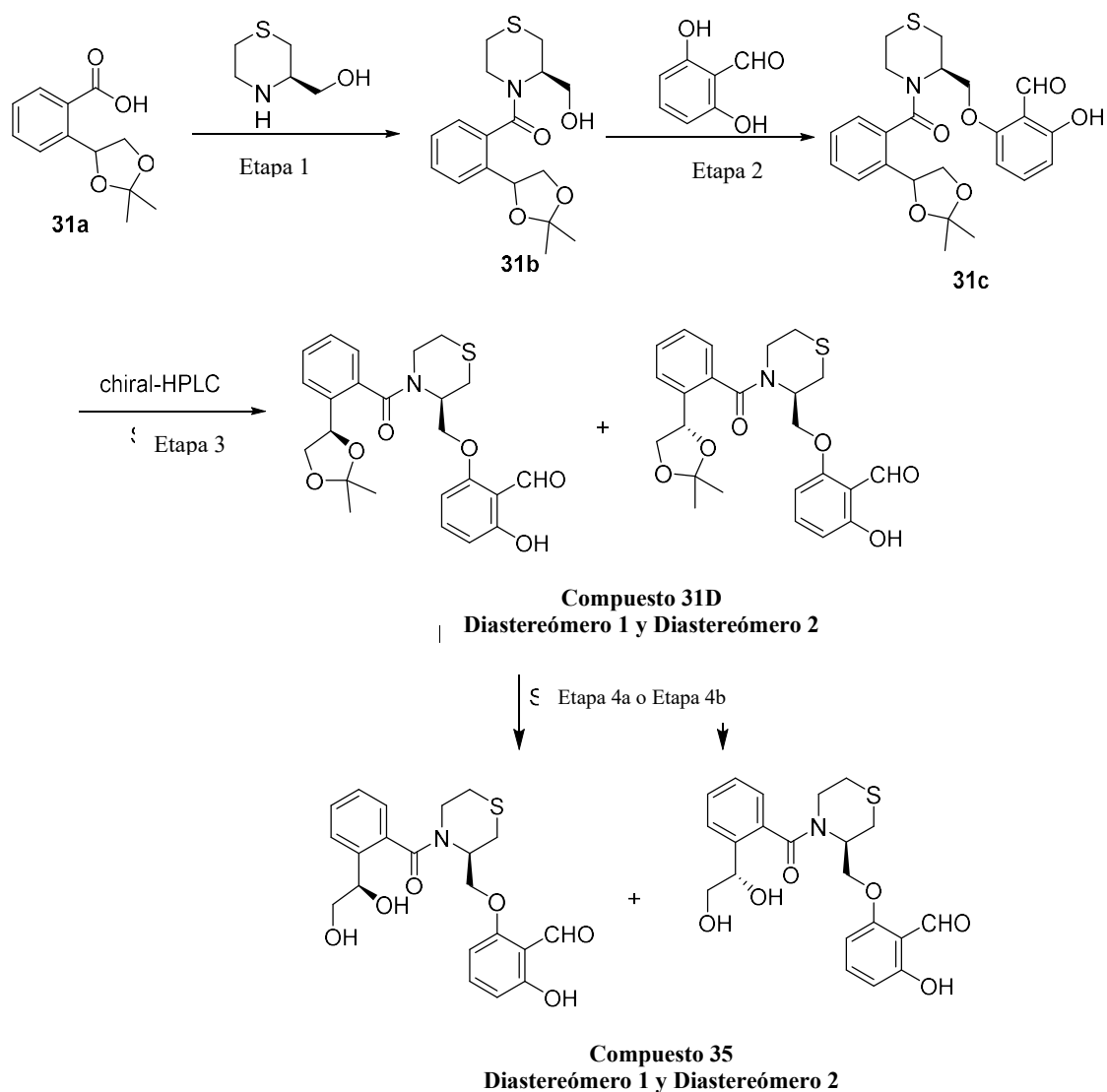
Etapa 5

[0365] En un vial de 20 mL, se colocó (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-vinilbenzoil)piperidin-2-il)metoxi)benzalaldehído (604 mg, 1,65 mmol, 1,0 equiv.), t-BuOH (4,0 mL), H₂O (4,0 mL) y ad-mix-alfa (2,60 g, 4,96 mmol, 3,0 equiv). La mezcla se agitó durante 3 ha temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativo con las siguientes condiciones (SHIMADZU (HPLC-01)): columna, columna Kinetex EVO C18, 21,2 * 150, 5 um, fase móvil, agua (0,1% FA) y CH₃CN (45% Fase B hasta 65% en 9 min), Detector, UV 254 nm. Se obtuvo 2-{{(2S)-1-[2-(1,2-dihidroxietil)benzoil]piperidin-2-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído. LCMS: (ES, m/z): [M+H]⁺: 400,2. ¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,73 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,59-7,20 (m, 5H), 6,88-6,53(m, 2H), 5,26-4,27 (m, 6H), 3,55-3,05 (m, 4H), 1,94-1,43 (m, 6H).

Ejemplo 31. 2-{{(3R)-4-{2-[(1S)-1,2-dihidroxietil]benzoil}tiomorfolin-3-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído y 2-{{(3R)-4-{2-[(1R)-1,2-dihidroxietil]benzoil}tiomorfolin-3-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído

[0366] El Compuesto 35, Diastereómero 1 y el Compuesto 35, Diastereómero 2 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 31.

Esquema 31



Etapa 1

[0367] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó ácido 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoico (900 mg, 4,05 mmol, 1,00 equiv.), DMF (10,0 mL), (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (593 mg, 4,45 mmol, 1,10 equiv.) y DIEA (1,05 g, 8,09 mmol, 2,00 equiv.). Esto fue seguido por la adición de HATU (2,31 g, 6,07 mmol, 1,50 equiv.) A 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 mL de H₂O y se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se

secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) como eluyentes. Esto dio como resultado [(3R)-4-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoil]tiomorfolin-3-il]metanol. $[M+1]^+$ m/z: 338,1.

Etapa 2

[0368] En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó [(3R)-4-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoil]tiomorfolin-3-il]metanol (620 mg, 1,83 mmol, 1,00 equiv.), DCE (8,0 mL) y DIEA (1,42 g, 11,02 mmol, 6,00 equiv.). Esto fue seguido por la adición de MsCl (420 mg, 3,67 mmol, 2,00 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió 2,6-dihidroxibenzaldehído (253 mg, 1,83 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 6 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. La solución resultante se diluyó con 5 mL de ACN. El producto bruto se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1):columna, gel de sílice C18; fase móvil, H₂O (0,1% HCOOH)/ACN = 1/1 aumentando a H₂O (0,1% HCOOH)/ACN = 1/2 dentro de 10 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 2-[[[(3R)-4-[2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoil]tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. $[M+1]^+$ m/z: 458,2.

Etapa 3

[0369] 2-hidroxi-6-[[[(3R)-4-[2-(2-metil-1,3-dioxolan-4-il)benzoil]tiomorfolin-3-il] metoxi] benzaldehído fue purificado por HPLC-Prep quirál con las siguientes condiciones: Fase móvil A: n-hexano; Fase móvil B: EtOH; Velocidad de flujo: 20 mL/min; Columna: DAICEL CHIRALPAK ID, 250 * 20 mm, 5µm; Gradiente: 5% de B en 20 min; Detector, UV 254 nm. Los productos recolectados se sometieron a análisis analítico por HPLC quirál (Nombre del instrumento: Shimadzu LC-20AD; Fase móvil A: n-hexano; Fase móvil B: etanol; Columna: CHIRALPAK IC-3, 50 * 4,6 mm, 3µm IC30CC-SC002) Esto dio como resultado el Compuesto 31d, Diastereómero 2 (Tiempo de retención analítico de HPLC = 2,188 min) y el Compuesto 31d, Diastereómero 1 (Tiempo analítico de retención de HPLC = 2,988 min).

Etapa 4A: Compuesto 35, Diastereómero 1

[0370] En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó el Compuesto 31, Diastereómero 1 (80 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv.), ACN (2,0 mL), Yb(OTf)₃.H₂O (54 mg, 0,08 mmol, 0,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 5 mL de ACN y se filtró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativo con las siguientes condiciones (2 # SHIMADZU (HPLC-01)): columna, Welch Xtimate C18, 21,2 x 250 mm, 5µm; fase móvil, agua y ACN (15% fase B hasta 70% en 20 min); Detector, UV 254 nm. El producto se analizó mediante SFC quiral (Nombre del instrumento: Shimadzu LC-30AD SF; Columna: AS-3, 100 * 3 mm). Esto dio como resultado Compuesto 35, Diastereómero 1. Tiempo de retención de SFC = 2,75 min. LCMS [M+1]⁺ m/z: 418,2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (br, 1H), 10,43-10,06 (m, 1H), 7,64-6,88 (m, 5H), 6,87-6,45 (m, 2H), 5,57-5,15 (m, 2H), 4,93-4,37 (m, 4H), 3,68-3,37 (m, 3H), 3,24-2,83 (m, 2H), 2,83-2,59 (m, 2H), 2,48-2,22 (m, 1H).

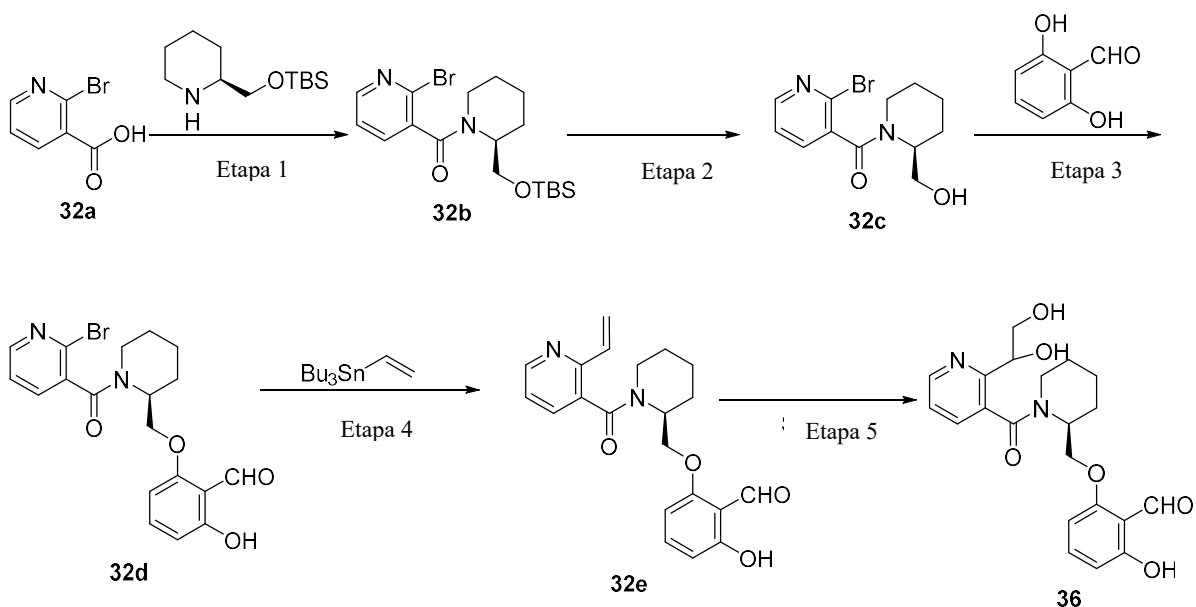
Etapa 4B: Compuesto 35, Diastereómero 2

[0371] En un matraz de fondo redondo de 50 mL se colocó el Compuesto 31d, Diastereómero 2 (90 mg, 0,19 mmol, 1,00 equiv.), ACN (2,0 mL) e Yb(OTf)₃.H₂O (61 mg, 0,09 mmol., 0,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 5 mL de ACN y se filtró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativo con las siguientes condiciones (2 # SHIMADZU (HPLC-01)): columna, Welch Xtimate C18, 21,2 x 250 mm, 5µm; fase móvil, agua y ACN (15% fase B hasta 70% en 18 min); Detector, UV 254 nm. El producto se analizó mediante SFC quiral (Nombre del instrumento: Shimadzu LC-30AD SF; Columna: AS-3, 100 * 3 mm). Esto dio como resultado el Compuesto 35, Diastereómero 2. Tiempo de retención de SFC = 2,44 min. LCMS [M+1]⁺ m/z: 418,2. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (br, 1H), 10,46-10,03 (m, 1H), 7,70-6,90 (m, 5H), 6,82-6,48 (m, 2H), 5,52-5,15 (m, 2H), 4,93-4,02 (m, 4H), 3,63-3,36 (m, 3H), 3,26-2,90 (m, 2H), 2,88-2,55 (m, 2H), 2,48-2,24 (m, 1H).

Ejemplo 32. 2-{{(2S)-1-[2-(1,2-dihidroxiethyl)piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído, Compuesto 36

[0372] El compuesto 36 fue sintetizado de acuerdo con el esquema 32.

Esquema 32



Etapa 1

[0373] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL, se colocó ácido 2-bromopiridina-3-carboxílico (4,0 g, 19,80 mmol, 1,0 equiv), (2S)-2-[[[(terc-butildimetilsililo)oxi] metil] piperidina (5,50 g, 23,97 mmol, 1,2 equiv), DCM (50 mL) y DIEA (5,13 g, 39,70 mmol, 2,0 equiv). Esto fue seguido por la adición de HATU (9,07 g, 23,85 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 2 ha temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (50 mL) y se extrajo con 2x50 mL de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). Se obtuvo (S)-(2-bromopiridin-3-il)(2-((((terc-butildimetilsilil)oxi)metil) piperidin-1-il) metanona. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 413.

Etapa 2

[0374] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó (S)-(2-bromopiridin-3-il)(2-((((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)metanona (8,0 g, 19,35 mmol, 1,0 equiv., THF

(80 mL) y TBAF (1 M en THF) (20 mL, 20,0 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo (100%) como eluyentes. Esto dio como resultado (S)-(2-bromopiridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 299.

Etapa 3

[0375] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (S)-(2-bromopiridin-3-il)(2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (2,0 g, 6,69 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (1,10 g, 7,96 mmol, 1,2 equiv), PPh_3 (2,10 g, 8,01 mmol, 1,2 equiv) y THF (80 mL). Esto fue seguido por la adición de DIAD (1,63 g, 8,06 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C. Después de la adición, la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyentes. Esto dio como resultado 2-(S)-2-((1-(2-bromonicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 419.

Etapa 4

[0376] En un matraz de fondo redondo de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-(S)-2-((1-(2-bromonicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (3,20 g, 7,63 mmol, 1,0 equiv), dioxano (30 mL), tributil(etenil)estannano (4,85 g, 15,30 mmol, 2,0 equiv) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (624 mg, 0,76 mmol, 0,10 equiv). La mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró para eliminar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyentes. Esto dio como resultado (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-vinilnicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzalaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 367.

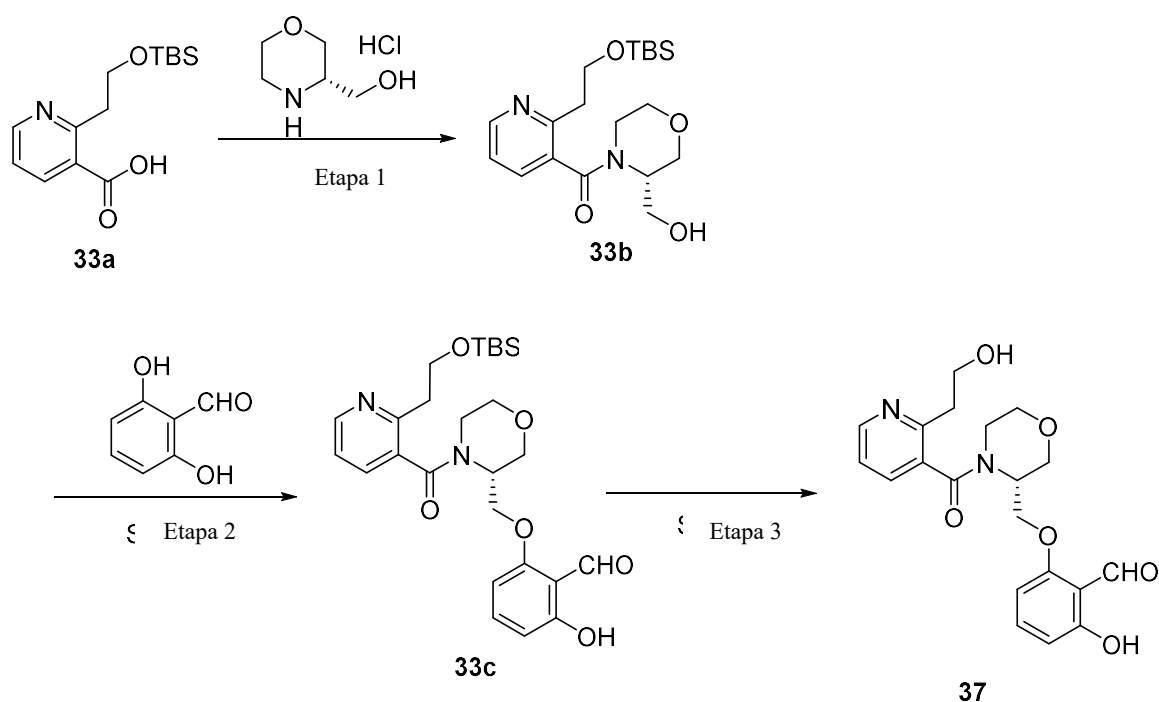
Etapa 5

[0377] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó (S)-2-hidroxi-6-((1-(2-vinilnicotinoil)piperidin-2-il)metoxi)benzaldehído (500 mg, 1,37 mmol, 1,0 equiv), t-BuOH (20,0 mL), H₂O (20,0 mL) y AD-mix-alpha (5,31 g, 6,82 mmol, 5,0 equiv). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, y el producto bruto se purificó por HPLC preparativo con las siguientes condiciones (SHIMADZU (HPLC-01): columna, columna Kinetex EVO C18, 21,2 * 150, 5 um, fase móvil, agua (0,1% FA) y CH₃CN (45% Fase B hasta 65% en 9 min), Detector, UV 254 nm. Esto resultó en 2-{{[(2S) -1-[2-(1,2-dihidroxietyl)piridina-3-carbonil]piperidin-2-il] metoxi}-6-hidroxibenzaldehído. LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 401,2, ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 11,82-11,66 (m, 1H), 10,34-10,14 (m, 1H), 8,56 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,68-7,31 (m, 3H), 6,78-6,54 (m, 2H), 5,22-5,19 (m, 2H), 4,71-4,29 (m, 4H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,19-2,90(m, 2H), 2,08-1,50(m, 6H).

Ejemplo 33. 2-hidroxi-6-{{[(3R)-4-[2-(2-hidroxietyl)piridina-3-carbonil]morfolin-3-il] metoxi}benzaldehído, Compuesto 37

[0378] El Compuesto 37 fue sintetizado de acuerdo con el Esquema 33.

Esquema 33



Etapa 1

[0379] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 mL, se colocó ácido 2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carboxílico (1,50 g, 5,33 mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de (3S)-morfolin-3-ilmetanol (980 mg, 6,38 mmol, 1,2 equiv), DCM (15 mL) y DIEA (2,07 g, 16,02 mmol, 3,0 equiv). Se añadió HATU (2,40 g, 6,31 mmol, 1,2 equiv.) en 3 lotes a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 ha temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (20 mL) y se extrajo con 3x20 mL de diclorometano. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (80%) como eluyentes. Esto dio como resultado (S)-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino) metanona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 381.

Etapa 2

[0380] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (S)-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanona (1,98 g, 5,20 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (863 mg, 6,25 mmol, 1,2 equiv), PPh₃ (1,64 g, 6,25 mmol, 1,2 equiv) y THF (80 mL). Después de enfriar a 0 °C, se añadió DBAD (1,44 g, 6,25 mmol, 1,2 equiv.) en una porción. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (80%) como eluyentes. Esto dio como resultado (R)-2-((4-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 501.

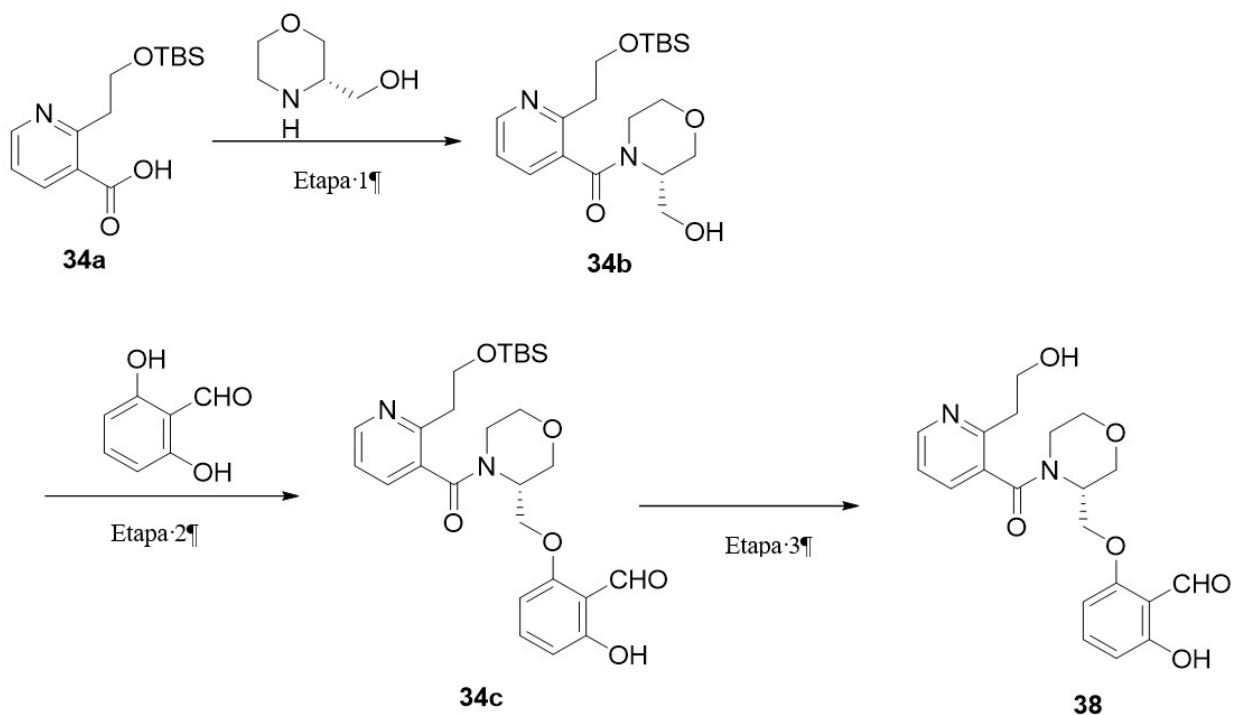
Etapa 3

[0381] En un vial de 20 mL, se colocó (R)-2-((4-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (300 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv.), CH₃CN (5,0 mL) y HCOOH (1,0 mL). La solución de reacción se agitó durante 1 hora a 50 °C y luego se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: columna Kinetex EVO C18, 21,2 * 150, 5 μ m, fase móvil, agua (0,1% FA) y CH₃CN (10% fase B hasta 50% en 15 min), detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 2-hidroxi-6-{[(3R)-4-[2-(2-hidroxietil)piridina-3-carbonil]morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído. LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 387,1. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,74 (br, 1H), 10,33-10,12 (m, 1H), 8,56 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,71-7,29 (m, 3H), 6,78-6,52 (m, 2H), 5,03-4,89 (m, 1H), 4,65- 4,34 (m, 3H), 4,11-3,34 (m, 7H), 3,11-2,84 (m, 3H).

Ejemplo 34. 2-hidroxi-6-{[(2R)-1-[2-(2-hidroxietil)piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi}benzaldehído, Compuesto 38

[0382] El compuesto 38 fue sintetizado de acuerdo con el Esquema 34.

Esquema 34



Etapa 1

[0383] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carboxílico (1,00 g, 3,55 mmol, 1,00 equiv., DMF (25,0 mL), (2R)-piperidin-2-ilmetanol (491 mg, 4,26 mmol, 1,20 equiv.) y DIEA (551 mg, 4,26 mmol, 1,20 equiv.), Esto fue seguido por la adición de HATU (1,62 g, 4,26 mmol, 1,2 equiv) en varios lotes a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 30 mL de H₂O y se extrajo con 3 x 100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con 1 x 50 mL de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) como eluyentes. Esto dio como resultado [[2R)-1-(2-[2-

[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)piperidin-2-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 379.

Etapa 2

[0384] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [(2R)-1-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)piperidin-2-il]metanol (1,20 g, 3,17 mmol, 1,00 equiv), THF (50,0 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (525 mg, 3,80 mmol, 1,20 equiv) y PPh₃ (998 mg, 3,80 mmol, 1,20 equiv). Esto fue seguido por la adición de una solución de DIAD (769 mg, 3,80 mmol, 1,20 equiv.) en THF (2,00 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) como eluyentes. Esto dio como resultado 2-[[[(2R)-1-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 499.

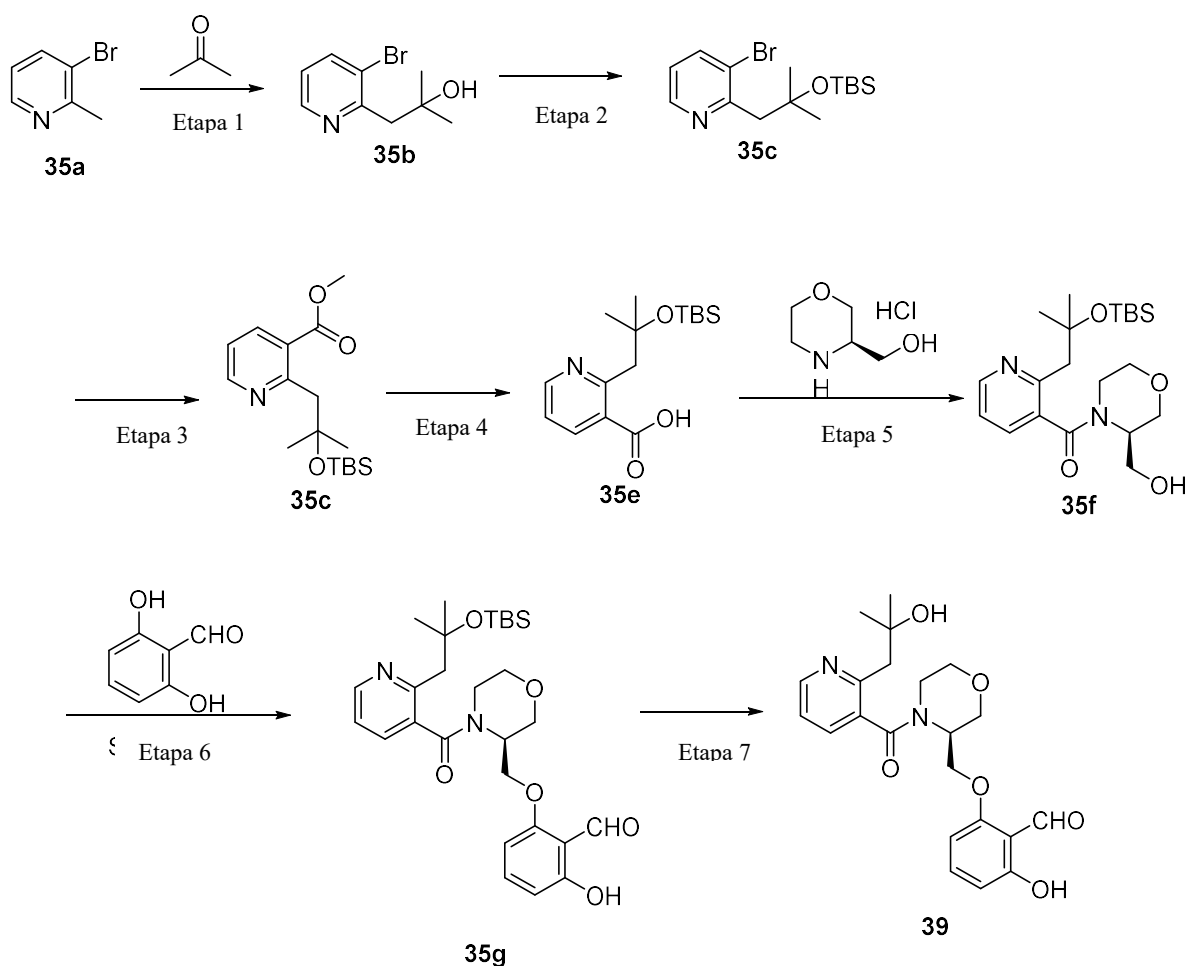
Etapa 3

[0385] En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó 2-[[[(2R)-1-(2-[2-[(terc-butildimetilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)piperidin-2-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (300 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv.), CH₃CN (5,00 mL) y HCOOH (1,00 mL). La mezcla se agitó durante 3 h a 50 °C en baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC Flash-Prep con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna: Ascentis Express C18, 50 * 3,0 mm, 2,7 um, Fase móvil A: agua/0,05% FA, Fase móvil B: CH₃CN; Velocidad de flujo: 1,5 mL/min, Gradiente: 5% B a 100% B en 1,2 min, mantener 0,6 min. Esto dio como resultado 2-hidroxi-6- $\{[(2R)-1-[2-(2-hidroxietil)piridina-3-carbonil]piperidin-2-il]metoxi\}$ benzalaldehído. LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 385. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,73 (br, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,69-7,23 (m, 3H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,21-5,20 (m, 1H), 4,65-4,27 (m, 3H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,20-2,68 (m, 4H), 1,95-1,39 (m, 6H).

Ejemplo 35. 2-hidroxi-6- $\{[(3S)-4-[2-(2-hidroxi-2-metilpropil)piridin-3-carbonil]morfolin-3-il]metoxi\}$ benzalaldehído, Compuesto 39

[0386] El compuesto 39 fue sintetizado de acuerdo con el Esquema 35.

Esquema 35



Etapa 1

[0387] En un matraz de fondo redondo de 1 cuello y 3 cuellos purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-bromo-2-metilpiridina (20,0 g, 116,26 mmol, 1,0 equiv.) Y THF (400 mL). Esto fue seguido por la adición de LDA (2 M en THF) (69,8 mL, 139,51 mmol, 1,2 equiv) a -78 °C y se agitó durante 0,5 h. A esto se le añadió acetona (7,46 g, 128,45 mmol, 1,1 equiv.) A la misma temperatura. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de NH₄Cl (aq) (300 mL) y se extrajo con 3x500 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro

y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (15%) como eluyentes. Esto dio como resultado 1-(3-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 230.

Etapa 2

[0388] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 1-(3-bromopiridin-2-il)-2-metilpropan-2-ol (4,0 g, 17,38 mmol, 1,0 equiv), TBSCl (3,10 g, 20,86 mmol, 1,2 eq), DMF (40 mL), imidazol (2,38 g, 34,76 mmol, 2,0 eq) y DMAP (212 mg, 1,74 mmol, 0,10 equiv.). La solución de reacción se agitó 24 h a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 mL) y se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con 2x50 mL de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida; el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) como eluyentes. Esto dio como resultado 3-bromo-2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)piridina. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 344.

Etapa 3

[0389] En un reactor a tanque de presión de 250 mL, se colocó 3-bromo-2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)piridina (4,18 g, 12,14 mmol, 1,0 equiv), MeOH (80 mL), TEA (2,45 g, 24,28 mmol, 2,0 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (495 mg, 0,61 mmol, 0,05 eq). La mezcla se agitó durante 12 h a 130 °C en atmósfera de CO (g) a 30 atm. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente; el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/petróleo (1/3) como eluyentes. Esto dio como resultado 2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotinato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 324.

Etapa 4

[0390] En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó metil 2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotinato (2,0 g, 6,18 mmol, 1,0 equiv.), MeOH (16 mL) y H₂O (8 mL). Esto fue seguido por la adición de LiOH (520 mg, 12,26 mmol, 2,0 equiv.) A 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el valor de pH de la

solución se ajustó a 7 con ácido cítrico. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron bajo lámpara infrarroja. Esto dio como resultado ácido 2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil) nicotínico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 310.

Etapa 5

[0391] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 50 mL, se colocó ácido 2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotínico (1,60 g, 5,17 mmol, 1,0 equiv.), (Clorhidrato de 3R)-morfolin-3-ilmetanol (951 mg, 6,19 mmol, 1,2 equiv), DMF (16 mL) y DIEA (2,0 g, 15,48 mmol, 3,0 equiv). Esto fue seguido por la adición de HATU (2,36 g, 6,21 mmol, 1,20 equiv.) a 0 °C. La solución de reacción se agitó durante 2 ha temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 mL) y se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyentes. Esto dio como resultado (R)-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 409.

Etapa 6

[0392] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (R)-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)piridin-3-il)(3-(hidroximetil)morfolino)metanona (1,0 g, 2,45 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (406 mg, 2,94 mmol, 1,2 equiv), PPh₃ (770 mg, 2,94 mmol, 1,2 equiv) y THF (50 mL). Esto fue seguido por la adición de DIAD (594 mg, 2,94 mmol, 1,2 equiv.) A 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). Esto dio como resultado (S)-2-((4-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil)nicotinoil)morfolin-3-il) metoxi)-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 529.

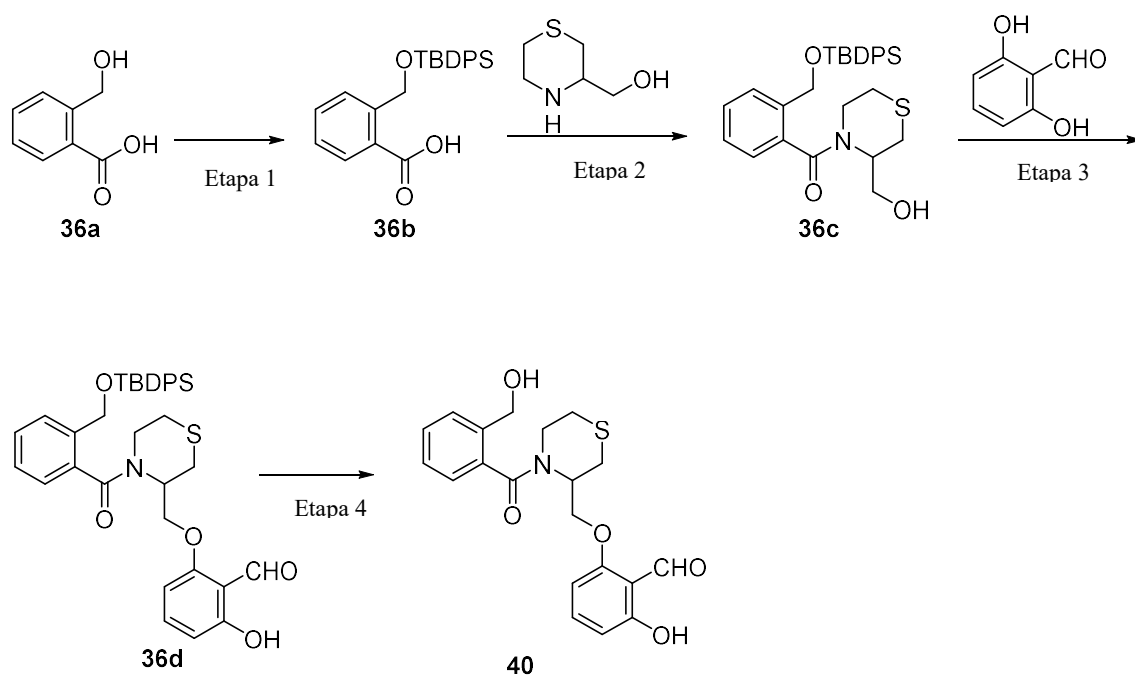
Etapa 7

[0393] En un vial de 20 mL, se colocó (S)-2-((4-(2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilpropil) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)-6-hidroxibenzaldehído (600 mg, 1,14 mmol, 1,0 equiv.), CH₃CN (5,0 mL) y HCOOH (1,0 mL). La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se purificó directamente por Prep-HPLC con condiciones: columna, Ascentis Express C18, 50 * 3,0 mm, 2,7 μ m, fase móvil A: agua/0,05% FA, fase móvil B: CH₃CN, flujo velocidad: 1,5 mL/min, Gradiente: 5% B a 100% B en 1,2 min, mantener 0,6 min. Esto dio como resultado (S)-2-hidroxi-6-((4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil) nicotinoil)morfolin-3-il)metoxi)benzalaldehído. LCMS (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 415,2. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 11,75 (br, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,78-7,28 (m, 3H), 6,81-6,53 (m, 2H), 5,19-4,35 (m, 4H), 4,11-3,88 (m, 1H), 3,71-3,35 (m, 4H), 3,15-2,59 (m, 3H), 1,31-0,92 (m, 6H).

Ejemplo 36. 2-hidroxi-6-({4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il}metoxi)benzalaldehído, Compuesto 40

[0394] El Compuesto 40 fue sintetizado de acuerdo con el Esquema 36.

Esquema 36



Etapa 1

[0395] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 mL, se colocó ácido 2-hidroximetilbenzoico (10,0 g, 65,7 mmol, 1,00 equiv.), imidazol (8,95 g, 131 mmol, 2,00 equiv.) y DCM (200 mL). A esta solución se le añadió TBDPS-Cl (21,6 g, 78,8 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 16 horas a 0-25 °C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de DCM. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:1) como eluyentes. Esto dio como resultado ácido 2-[[terc-butildifenilsilil]oxi]metil]benzoico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 391,2.

Etapa 2

[0396] A una solución de ácido 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoico (2,00 g, 5,12 mmol, 1,00 equiv) en DCM (20,0 mL) se añadió (COCl)₂ (1,30 g, 10,2 mmol), 2,00 equiv) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se calentó a 40 °C durante 5 h. La reacción se concentró luego para dar un residuo. El residuo se disolvió en THF (20,0 mL) y se añadió TEA (1,55 g, 15,3 mmol, 3,00 equiv.). A esta solución se le añadió tiomorfolin-3-ilmetanol (0,68 g, 5,12 mmol, 1,00 equiv.) En porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 16 horas a 0-25 °C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:5) como eluyentes. Esto dio como resultado [4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 506,7.

Etapa 3

[0397] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 mL en atmósfera de N₂, se colocó [4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metanol (1,80 g, 3,55 mmol, 1,00 equiv., 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,74 g, 5,33 mmol, 1,50 equiv.), PPh₃ (1,40 g, 5,33 mmol, 1,50 equiv.) Y DCM (30,0 mL). A esta solución se le añadió una solución de DBAD (1,23 g, 5,33 mmol, 1,5,0 equiv) en DCM (3,0 mL) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 15 horas a 0-25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:1). Esto dio como resultado 2-[[4-(2- [[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 626,2

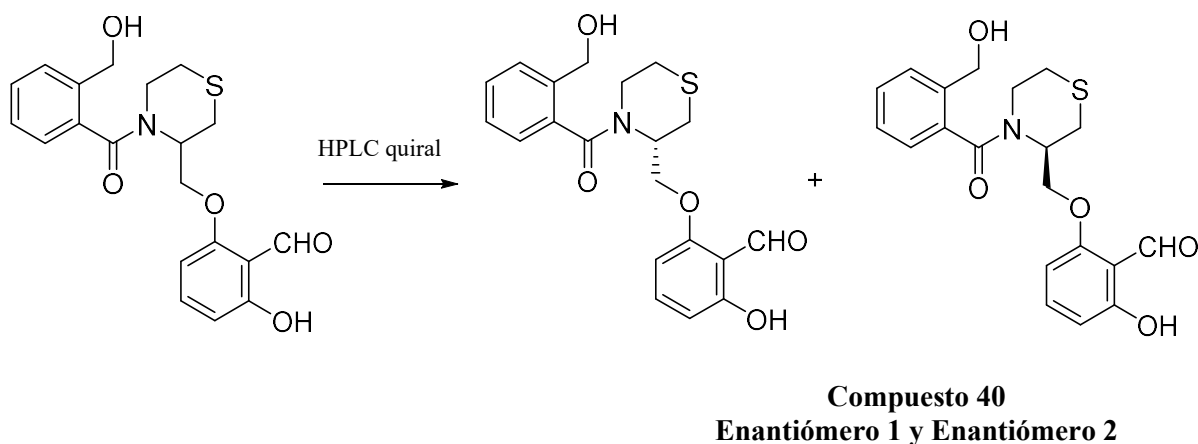
Etapa 4

[0398] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL, se colocó 2-[[4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il] metoxi]-6 -hidroxibenzaldehído (1,05 g, 1,67 mmol, 1,00 equiv.), THF (5,00 mL) y TBAF (0,33 mL, 0,330 mmol, 0,20 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0-25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (50:1-1:1)

como eluyentes. Esto dio como resultado 2-hidroxi-6-({4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il} metoxi)benzaldehído. LCMS (ES) $[M+Na]^+$ m/z:410,1; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,00 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 7,51-7,13 (m, 5H), 6,68-6,41 (m, 2H), 5,79-5,48 (m, 1H), 5,01-4,30 (m, 6H), 3,84-2,31 (m, 5H).

Ejemplo 37. 2-hidroxi-6-{[(3S)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il]metoxi} benzaldehído y 2-hidroxi-6-{[(3R)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il]metoxi} benzaldehído

Esquema 37



[0399] El Compuesto 40 se purificó por Prep-HPLC quiral (Condiciones: Columna: Lux Celulosa-4, 4,6 * 100 mm, 3 μ m; fase móvil, A: n-Hexano B: Etanol (35% B en 18 min) ; Velocidad de flujo: 30 mL/min; Detector, 220 nm) y se analizó por HPLC analítica quiral (Condiciones: nombre del instrumento: Shimadzu LC-20AD; Fase móvil A: n-hexano/DCM = 5/1; Fase móvil B: Etanol; Columna: CHIRALPAK IA-3, 50 * 4,6 mm, 3 μ m IA30CC-UL005). Esto dio como resultado los enantiómero 1 y enantiómero 2 del Compuesto 40.

[0400] Compuesto 40, Enantiómero 1: Tiempo de retención analítico de HPLC quiral = 2,42 min; LCMS (ES) $[M+Na]^+$ m/z:410,1; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,81-11,70 (m, 1H), 10,32-10,16 (m, 1H), 7,59-7,22 (m, 5H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,42-4,41 (m, 6H), 3,47-3,32 (m, 1H), 3,32-2,90 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 1H).

agitó durante 3 h a 100 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Los sólidos se precipitaron después de que el valor de pH de la solución se ajustó a 1 con HCl (12 mol/L). El producto sólido se recogió por filtrado. Esto dio como resultado ácido 2-hidroximetilbenzoico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 153,1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,88 (br, 1H), 7,85 (dd, $J=1,5, 7,8$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J=1,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (td, $J=1,5, 7,5$ Hz, 1H), 7,34 (td, $J=1,5, 7,8$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H).

Etapa 2

[0403] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 mL, se colocó ácido 2-hidroximetilbenzoico (15,0 g, 98,6 mmol, 1,0 equiv), DCM (200 mL) e imidazol (10,0 g, 147,8 mmol, 1,5 equiv.) después de enfriar la reacción a 0 °C, se añadió TBDPSCl (32,5 g, 118,3 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 16 h a 25 °C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 300 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3 x 250 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:1) como eluyentes. Esto dio como resultado ácido 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoico. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 391,1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,88 (s, 1H), 7,93 (td, $J=1,8, 7,8$ Hz, 2H), 7,70-7,64 (m, 5H), 7,50-7,37 (m, 7H), 5,15 (s, 2H), 1,06 (s, 9H).

Etapa 3

[0404] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL, se colocó ácido 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoico (15,0 g, 38,4 mmol, 1,0 equiv.), DCM (250 mL) y dos gotas de DMF. Después de enfriar la reacción a 0 °C, se añadió $(\text{COCl})_2$ (5,8 g, 46,1 mmol, 1,2 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 5 h a 40 °C. La mezcla se concentró al vacío. Esto dio como resultado cloruro de 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoilo, que se usó para el siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4

[0405] A una solución de (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (5,3 g, 40,3 mmol, 1,05 equiv.) y TEA (7,8 g, 76,7 mmol, 2,0 equiv.) en THF (250 mL) se añadió cloruro de 2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoilo (15,7 g, 38,3 mmol, 1,0 equiv) en THF (50 mL) gota a gota a 0 °C. Después de la adición, la solución resultante se agitó durante 5 h a 0-25 °C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x150 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:5) como eluyentes. Esto dio como resultado [[(3R)-4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il] metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 506; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,65-7,63 (m, 5H), 7,62-7,27 (m, 9H), 4,84-4,53 (m, 4H), 3,80-3,52 (m, 3H), 3,30-2,67 (m, 3H), 2,43-1,99 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Etapa 5

[0406] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2,5 L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó [(3R)-4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoilo)tiomorfolin-3-il] metanol (18,0 g, 35,5 mmol, 1,00equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (5,4 g, 39,1 mmol, 1,1 equiv), DCM (900,00 mL) y PPh₃ (14,0 g, 53,3 mmol, 1,5 equiv.). Esto fue seguido por la adición de DBAD (9,8 g, 42,7 mmol, 1,2 equiv) en DCM (100 mL) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 15 horas a 0-25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:1) como eluyentes. Esto dio como resultado 2-[[[(3R)-4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il] metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 626,2; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,71 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,61-7,41 (m, 16H), 6,55 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,69-4,21 (m, 5H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,07-2,85 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 1H), 1,06 (s, 9H).

Etapa 6

[0407] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 mL, se colocó 2-[[[(3R)-4-(2-[[[(terc-butildifenilsilil)oxi]metil]benzoil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (14,0 g, 22,3

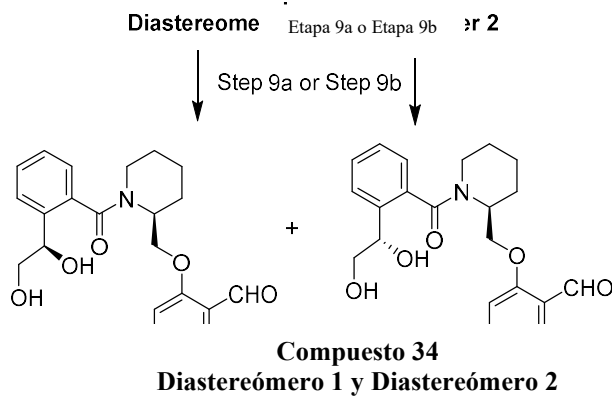
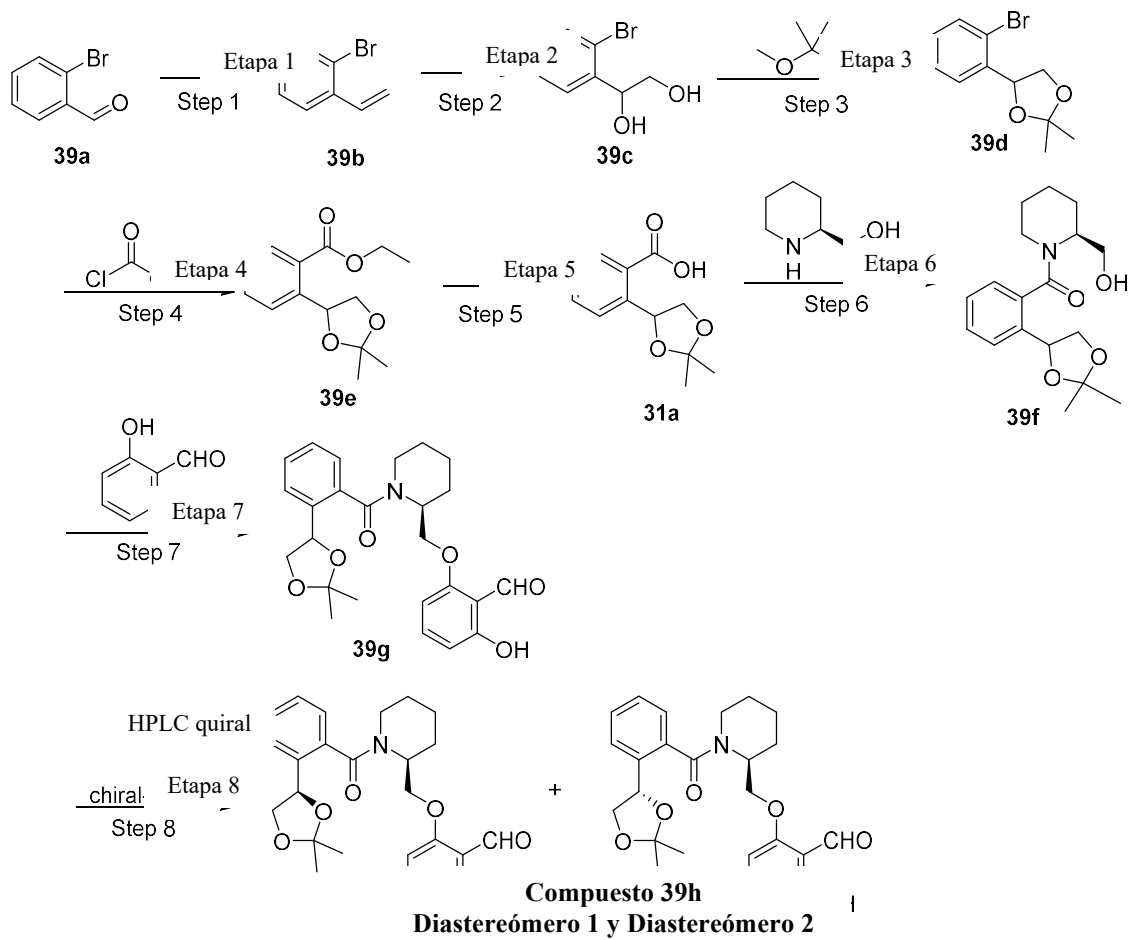
mmol, 1,0 equiv) y THF (140 mL). A esta solución se le añadió una solución de TBAF (4,5 mL, 4,50 mmol, 0,20 equiv. 1 M en THF) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 horas a 0-25 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:1) para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): columna, gel de sílice C18; fase móvil, MeCN/H₂O = 1:9 aumentando a MeCN/H₂O = 1:1 dentro de 15; Detector, 220. Esto dio como resultado 2-hidroxi-6-{[(3R)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehído, que se sometió a análisis de HPLC analítico quiral con lo siguiente condiciones: Nombre del instrumento: Shimadzu LC-20AD; Fase móvil A: n-hexano/DCM = 5/1; Fase móvil B: etanol; Columna: CHIRALPAK IA-3, 50 * 4,6 mm, 3µm IA30CC-UL005. Tiempo de retención analítico de HPLC quiral: 4,540 min. LCMS (ES, *m/z*): [M+Na]⁺: 410,1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,81-11,70 (m, 1H), 10,32-10,10 (m, 1H), 7,59-7,22 (m, 5H), 6,77-6,55 (m, 2H), 5,42-4,08 (m, 6H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,21-2,90 (m, 2H), 2,71-2,95 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 1H).

[0408] Basado en el producto del Esquema 38, se determinó que el Compuesto 40, Enantiómero 2 corresponde a 2-hidroxi-6-{[(3R)-4-[2-(hidroximetil)benzoil]tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehído.

Ejemplo 39. 2-[[[(2S)-1-{2-[(1R)-1,2-dihidroxiethyl]benzoyl}piperidin-2-yl]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído y 2-[[[(2S)-1-{2-[(1S)-1,2-dihidroxiethyl]benzoyl}piperidin-2-yl]metoxi}-6-hidroxibenzaldehído

Esquema

39



Diastereomer 1 and Diastereomer 2

Etapa 1

[0409] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 mL, se colocó 2-bromobenzaldehído (10,0 g, 54,05 mmol, 1,0 equiv), bromhidrato de metiltrifenil-lambda5-fosfano (23,20 g, 64,58 mmol, 1,2 equiv), y DMF (100 mL). Esto fue seguido por la adición de NaH (60% en aceite mineral) (9,67 g, 241,69 mmol, 4,5 equiv.) Cuidadosamente a 0 °C por cuatro lotes. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua/hielo (100 mL), se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con PE (100%) como eluyentes. Esto dio como resultado 1-bromo-2-vinilbenceno. GCMS:182.

Etapa 2

[0410] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 1-bromo-2-vinilbenceno (8,50 g, 46,43 mmol, 1,0 equiv), acetona (130 mL), H₂O (13 mL), NMO (5,43 g, 46,35 mmol, 1,0 equiv) y K₂OSO₄ · 2H₂O (730 mg, 2,32 mmol, 0,05 equiv). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con THF/PE (15%) como eluyentes. Esto dio como resultado -(2-bromofenil)etano-1,2-diol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 217.

Etapa 3

[0411] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó 1-(2-bromofenil)etano-1,2-diol (5,10 g, 23,50 mmol, 1,0 equiv.), 2,2-dimetoxipropano (4,17 g, 40,04 mmol, 1,7 equiv), TsOH (812 mg, 4,72 mmol, 0,20 equiv) y DMF (75 mL). La solución de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (100 mL) y se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 3) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con PE (100%) como eluyentes. Esto dio como resultado 4-(2-bromofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano. GCMS:256.

Etapa 4

[0412] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-(2-bromofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (2,50 g, 9,72 mmol, 1,0 equiv), THF (50 mL). Esto fue seguido por la adición de n-BuLi (2,5 M en THF) (4,68 mL, 11,68 mmol, 1,2 equiv) a -78 °C. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C. A este cloroformiato de etilo (2,11 g, 19,44 mmol, 2,0 equiv.) Se añadió a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de NH₄Cl (ac) (60 mL) y se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) como eluyentes. Esto dio como resultado 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoato de etilo. GCMS: 250.

Etapa 5

[0413] En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) benzoato de etilo (1,60 g, 6,39 mmol, 1,0 equiv.), EtOH (10,0 mL), H₂O (50,0 mL) y LiOH·H₂O (538 mg, 12,82 mmol, 2,0 equiv.). La solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, y el valor de pH del residuo se ajustó a 4 con HCl 2N. El sólido se recogió por filtración y se secó bajo lámpara de infrarrojos. Esto dio como resultado ácido 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)benzoico. LCMS (ES) [M-1]⁺ m/z: 221.

Etapa 6

[0414] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 mL, se colocó ácido 2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) benzoico (865 mg, 3,89 mmol, 1,0 equiv.), (2S)-piperidin-2-ilmetanol (537 mg, 4,66 mmol, 1,2 equiv), DMF (20 mL) y DIEA (1,0 g, 7,74 mmol, 2,0 equiv), Esto fue seguido por la adición de HATU (1,78 g, 4,68 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó luego mediante la adición de agua (30 mL) y se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) como eluyentes. Esto dio como resultado (2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) fenil) ((S)-2-(hidroximetil) piperidin-1-il) metanona. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 320.

Etapas 7 y Etapa 8

[0415] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)fenilo) ((S)-2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metanona (900 mg, 2,82 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (467 mg, 3,38 mmol, 1,2 equiv), PPh₃ (887 mg, 3,38 mmol, 1,20 equiv.) Y THF (60 mL). Esto fue seguido por la adición de DIAD (684 mg, 3,38 mmol, 1,2 equiv.) A 0 °C. Después de la adición, la solución de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el disolvente, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyentes.

[0416] El producto de racemato recogido se separó por Chiral-Prep-HPLC con las siguientes condiciones: Fase móvil: A: n-hexano, B: etanol, velocidad de flujo: 20 mL/min, columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 * 50 mm, 3 µm, Gradiente: 30% B en 18 min, 220 nm.

[0417] Los enantiómeros separados se sometieron a análisis analítico por HPLC quiral (Nombre del instrumento: Shimadzu LC-20AD; Fase móvil A: n-hexano; Fase móvil B: etanol; Columna: CHIRALPAK IC-3, 50 * 4,6 mm, 3µm IC30CC -SC002). Esto dio como resultado Compuesto 39h, Diastereómero 1 (condiciones de análisis quiral-HPLC: Rt = 2,03 min) y Compuesto 39h, Diastereómero 2 (condiciones de análisis quiral-HPLC: Rt = 2,89 min). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 440

Etapas 9a

[0418] En un vial de 25 mL, se colocó el Compuesto 39h, Diastereómero 1 (288 mg, 0,66 mmol, 1,0 equiv.), CH₃CN (8,0 mL) e Yb(OTf)₃ (203 mg, 0,33 mmol, 0,50 equiv.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se purificó directamente por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (SHIMADZU (HPLC-01):columna, columna de

preparación XBridge C18 OBD, 10 μ m, 19 mm X 250 mm, fase móvil, agua (0,1% FA) y CH₃CN (5% Fase B hasta 50% en 12 minutos), Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado el Compuesto 34, Diastereómero 1. LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 400. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 11,83-11,73 (m, 1H), 10,30-10,19 (m, 1H), 7,57-7,21 (m, 5H), 6,79-6,53 (m, 2H), 5,25-4,56 (m, 6H), 3,47-2,88 (m, 4H), 1,93-1,37 (m, 6H).

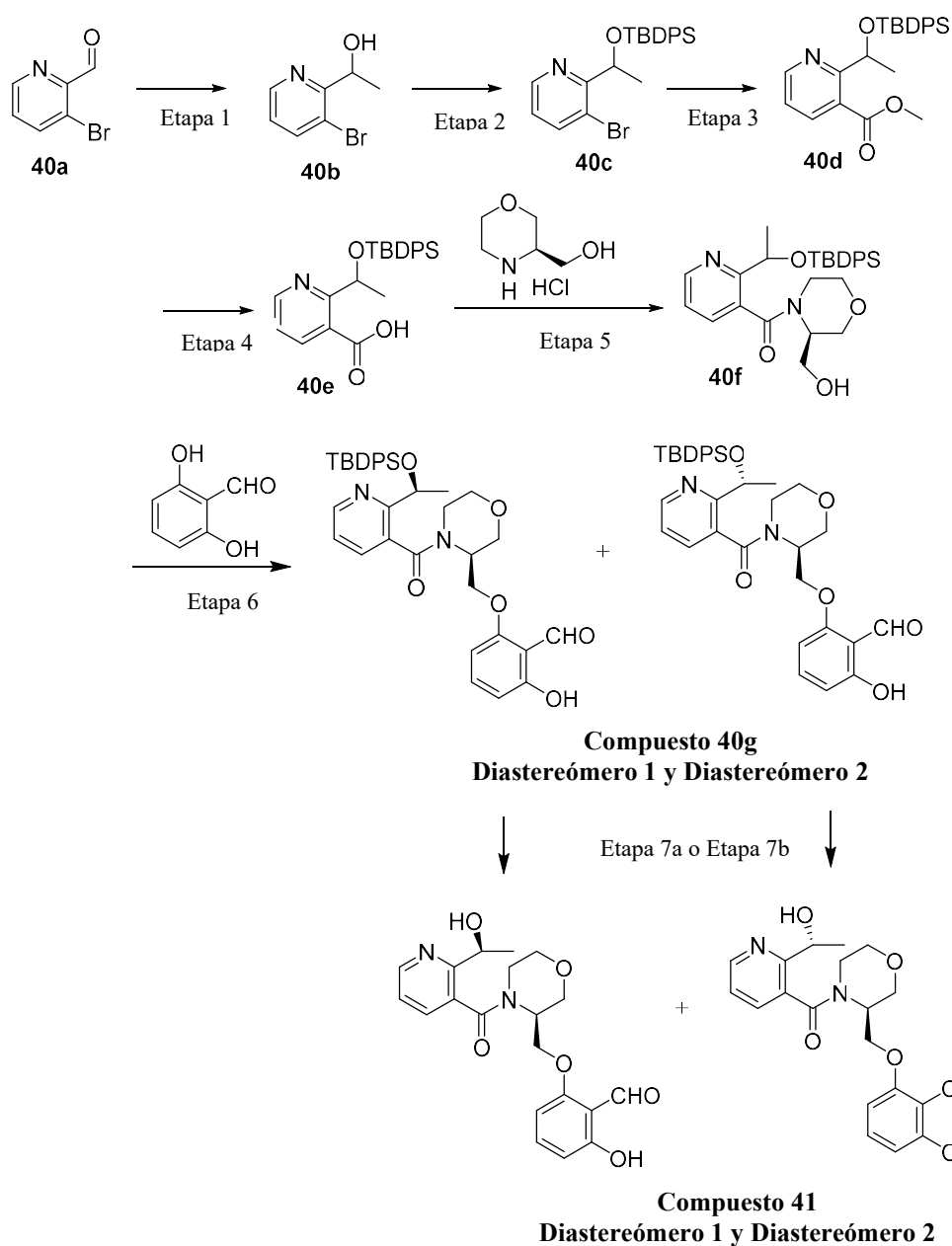
Etapas 9b

[0419] En un matraz de fondo redondo de 25 mL, se colocó el Compuesto 39h, Diastereómero 2 (307 mg, 0,70 mmol, 1,0 equiv.), CH₃CN (8,0 mL), Yb(OTf)₃ (203 mg, 0,35 mmol, 0,50 equiv). La solución de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se purificó directamente por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (SHIMADZU (HPLC-01): columna, columna de preparación XBridge C18 OBD, 10 μ m, 19 mm X 250 mm, fase móvil, agua (0,1% FA) y CH₃CN (5% Fase B hasta 50% en 12 min), Detector, UV 254 nm. Se obtuvo el Compuesto 34, diastereómero 2. LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺: 400. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 11,83-11,73 (m, 1H), 10,33-10,10 (m, 1H), 7,59-7,20 (m, 5H), 6,79-6,53 (m, 2H), 5,25-4,56 (m, 6H), 3,47-2,88 (m, 4H), 1,94-1,37 (m, 6H).

Ejemplo 40. 2-hidroxi-6-{(3S)-4-{2-[(1S)-1-hidroxietil]piridina-3-carbonil}morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído y 2-hidroxi-6-{(3S)-4-{2-[(1R)-1-hidroxietil]piridina-3-carbonil}morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído

[0420] El Compuesto 41, Diastereómero 1 y el Compuesto 41, Diastereómero 2 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 40.

Esquema 40



Etapa 1

[0421] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 3-bromopiridina-2-carbaldehído (10,0 g, 53,7 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (150 mL), y bromo(metil)magnesio (35,8 mL, 2,0 equiv.). Se suspendió a -78 °C. La solución se agitó durante 30 minutos a -78 °C y luego se dejó

a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 100 mL. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 1 x 100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto dio como resultado 1-(3-bromopiridin-2-il) etanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 202.

Etapa 2

[0422] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una mezcla de 1-(3-bromopiridin-2-il) etanol (8,00 g, 39,5 mmol, 1,00 equiv), DMF (80,0 mL), terc-butil(cloro)difenilsilano (16,3 g, 59,3 mmol, 1,50 equiv.) e imidazol (5,39 g, 79,1 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 500 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x150 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 1 x 150 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9). Esto dio como resultado 3-bromo-2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil] piridina. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 440,1.

Etapa 3

[0423] En un reactor de tanque de presión de 1000 mL, se colocó una mezcla de 3-bromo-2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridina (14,0 g, 31,7 mmol, 1,00 equiv.), metanol (200 mL), Et₃N (6,43 g, 63,5 mmol, 2,00 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (2,33 g, 3,18 mmol, 0,10 equiv.). El reactor se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno, seguido de un lavado con 30 atm de CO. La solución resultante se agitó durante 16 horas a 110 °C. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2/23) como eluyente. Esto dio como resultado 2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxilato de metilo. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 420,2.

Etapa 4

[0424] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una mezcla de 2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridina-3-carboxilato de metilo (10,0 g, 23,8 mmol, 1,00 equiv), MeOH

(100 mL) y LiOH (1,71 g, 71,4 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 50 °C. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se diluyó con 100 mL de H₂O. El valor de pH de la solución se ajustó a 3 con HCl (2 mol/L). Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado ácido 2-[1-[(terc-butildifenilsilil) oxi]etil] piridin-3-carboxílico. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 406,2.

Etapa 5

[0425] En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una mezcla de ácido 2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridina-3-carboxílico (7,00 g, 17,6 mmol, 1,00 equiv.), DCM (100 mL), clorhidrato de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (3,45 g, 22,4 mmol, 1,30 equiv.), DIEA (6,69 g, 51,7 mmol, 3,0 equiv) y HATU (7,88 g, 20,7 mmol, 1,2 equiv.) La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3/2) como eluyente. Esto dio como resultado [(3R)-4-(2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil) morfolin-3-il] metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 505,3.

Etapa 6

[0426] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de [(3R)-4-[2-[(1S)-1-[(tert-butildifenilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil]morfolin-3-il]metanol (2,0 g, 3,96 mmol, 1,00 equiv), DCM (100 mL), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,71 g, 5,15 mmol, 1,30 equiv) y PPh₃ (1,56 g, 5,94 mmol, 1,50 equiv). Se añadió DBAD (1,00 g, 4,35 mmol, 1,10 equiv.) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) como eluyentes.

[0427] Esto dio como resultado el Compuesto 40 g, Diástereómero 1 (LCMS, Tiempo de retención: 1,889 min) y el Compuesto 40 g, Diastereómero 2 (tiempo de retención de LCMS: 1,872 min, (ES) [M+1]⁺ m/z: 625,2). Condiciones de análisis de LCMS: Instrumento: Shimadzu LC2020; Columna: Kinetex XB-C18, 50 * 3,0 mm, tamaño de partícula 2,6 um; Fase móvil A: agua/0,05% TFA; Fase móvil B: acetonitrilo/0,05% TFA; Gradiente: 5-100% B en 3 min.

Etapa 7A

[0428] En un vial de 20 mL, se colocó una solución de Compuesto 40 g, Diastereómero 1 (400 mg, 0,640 mmol, 1,00 equiv.), THF (4,00 mL) y TBAF/THF (3,21 mL, 3,20 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 45 °C. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (99/1 ~ 1/9). La mezcla de reacción en bruto se filtró y se sometió a preparación de fase inversa. HPLC (XB-C18, 50-250 mm, 10 mM; gradiente de elución de 10% de MeCN en agua a 45% de MeCN en agua durante un período de 20 minutos, donde ambos solventes contienen 0,1% de ácido fórmico), y el producto fue analizado por HPLC analítica quiral (Instrumento: Shimadzu LC-20AD; Fase móvil A: n-hexano (0,1% TFA); Fase móvil B: EtOH/MeOH = 1/1; Concentración de fase B: 20,0%; Columna: CHIRALPAK IC- 3, 50 * 4,6 mm, 3um IC30CC-SC002; ID de columna: AY30CC-SK001; Velocidad de flujo: 1,000 mL/min). Esto dio como resultado el Compuesto 41, Diastereómero 1. Tiempo de retención de HPLC quiral analítico = 5,801 min. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 387,1. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,84-11,69 (m, 1H), 10,35-10,14 (m, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 7,69-7,32 (m, 3H), 6,75-6,54 (m, 2H), 5,33-4,21 (m, 5H), 4,20-3,63 (m, 4H), 3,60-3,35 (m, 1H), 3,23-2,91 (m, 1H), 1,51-1,25 (m, 3H).

Etapa 7B

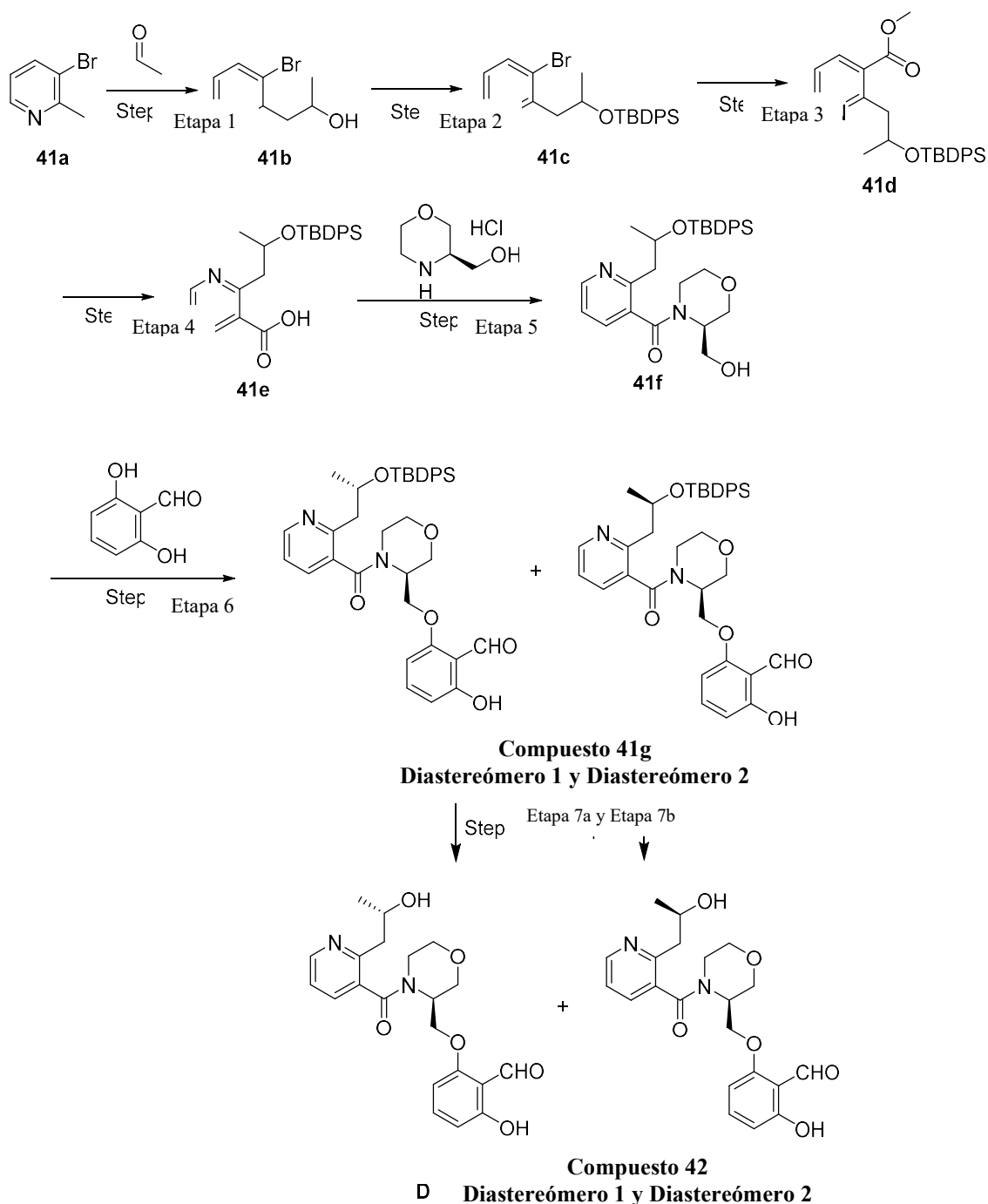
[0429] En un vial de 20 mL, se colocó una solución de Compuesto 40 g, Diastereómero 2 (500 mg, 0,800 mmol, 1,00 equiv.), THF (5,00 mL) y TBAF (4,01 mL, 4,00 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 45 °C. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (99/1 ~ 1/9). La mezcla de reacción en bruto se filtró y se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (XB-C18, 50-250 mm, 10 mM; gradiente de elución de MeCN al 10% en agua a MeCN al 45% en agua durante un período de 20 minutos, donde ambos disolventes contienen 0,1% de ácido fórmico), y el producto se analizó por HPLC analítica quiral (Instrumento: Shimadzu LC-20AD; Fase móvil A: n-hexano (TFA al 0,1%); Fase móvil B: EtOH/MeOH = 1/1; Conc. de Fase B: 20,0%; Columna: CHIRALPAK IC-3, 50 * 4,6 mm, 3um IC30CC-SC002; ID de columna: AY30CC-SK001; Velocidad de flujo: 1,000 mL/min). Esto dio como resultado el Compuesto 41, Diastereómero 2. Tiempo de retención de HPLC quiral analítico = 4,128 min. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 387,1. ^1H NMR (300

MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,84-11,20 (br, 1H), 10,38-10,15 (m, 1H), 8,58-8,53 (m, 1H), 7,70-7,30 (m, 3H), 6,77-6,51 (m, 2H), 5,33-4,75 (m, 3H), 4,55-3,63 (m, 7H), 3,21-3,02 (m, 1H), 1,51-1,10 (m, 3H).

Ejemplo 41. 2-hidroxi-6-{[(3S)-4-{2-[(2S)-2-hidroxiopropil]piridina-3-carbonil}morfolin-3-il] metoxi}benzaldehído y 2-hidroxi-6-{[(3S)-4-{2-[(2R)-2-hidroxiopropil]piridina-3-carbonil} morfolin-3-il]metoxi}benzaldehído

[0430] El Compuesto 42, Diastereómero 1 y el Compuesto 42, Diastereómero 2 se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 41.

Esquema 41



Etapa 1

[0431] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 3-bromo-2-metilpiridina (25 g, 145,33 mmol, 1,00

equiv.) y THF (500,00 mL). Esto fue seguido por la adición de LDA (87,20 mL, 174,40 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. A esta mezcla se le añadió acetaldehído (7,04 g, 159,81 mmol, 1,10 equiv.) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 300 mL de solución saturada de NH₄Cl. La mezcla resultante se extrajo con 3x300 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando THF/PE (20%) como eluyente para producir 1- (3-bromopiridin-2-il) propan-2-ol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 216.

Etapas 2

[0432] En un matraz de fondo redondo de 1000 mL, se colocó 1-(3-bromopiridin-2-il) propan-2-ol (15,00 g, 69,42 mmol, 1,00 equiv), imidazol (9,45 g, 138,81 mmol, 2,00 equiv), DMF (300,00 mL), DMAP (0,85 g, 6,94 mmol, 0,1 equiv) y TBDPSCl (22,90 g, 83,30 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 300 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x300 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando THF/PE (5%) para producir 3-bromo-2-[2- [(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridina. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 454.

Etapas 3

[0433] En un reactor a tanque de presión de 2000 mL se colocó 3-bromo-2-[2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridina (25,00 g, 55,00 mmol, 1,00 equiv.), MeOH (800,00 mL), TEA (11,13 g, 110,01 mmol, 2,00 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (4,02 g, 5,49 mmol, 0,10 equiv.). El reactor se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno, seguido de un lavado con 30 atm de CO. La solución resultante se agitó durante la noche a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice usando THF/PE (7%) para producir 2-[2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carboxilato de metilo. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 434.

Etapa 4

[0434] En un matraz de fondo redondo de 1000 mL, se colocó 2-[2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carboxilato de metilo (20,00 g, 46,12 mmol, 1,00 equiv.), MeOH (400 mL), H₂O (200 mL) y LiOH·H₂O (3,87 g, 92,22 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 4 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. La solución resultante se extrajo con 200 mL de acetato de etilo, y las capas acuosas se combinaron. El valor de pH de la solución se ajustó a 4-5 con HCl (1 mol/L). Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se secaron bajo luz infrarroja. Esto dio como resultado ácido 2-[2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carboxílico. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 420.

Etapa 5

[0435] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 mL, se colocó ácido 2-[2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridina-3-carboxílico (4,00 g, 9,53 mmol, 1,00 equiv.), clorhidrato de (3R)-morfolin-3-ilmetanol (1,76 g, 11,46 mmol, 1,20 equiv.), DCM (100,00 mL) y DIEA (3,70 g, 28,59 mmol, 3,00 equiv.). Esto fue seguido por la adición de HATU (4,35 g, 11,44 mmol, 1,20 equiv.) en porciones a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 100 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice usando THF/PE (25%) como eluyente para producir [(3R)-4-(2-[2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridina-3-carbonilo)morfolin-3-il] metanol. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 519.

Etapa 6

[0436] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 mL, se colocó 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,96 g, 6,94 mmol, 1,20 equiv.), [(3R)-4-(2-[2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridina-3-carbonil)morfolin-3-il]metanol (3,00 g, 5,78 mmol, 1,00 equiv.), PPh₃ (1,82 g, 6,94 mmol, 1,20 equiv.) y DCM (100,00 mL). Esto fue seguido por la adición de DIAD (1,40 g, 6,92 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C. La solución

resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó con una columna de gel de sílice usando THF/PE (30%) como eluyente para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por HPLC preparativo con las siguientes condiciones: Columna: Welch XB-C18 50 * 250 mm, 10um, fase móvil, agua (TFA al 0,1%) y ACN (50% en 100 min); Detector, 254. Esto dio como resultado Compuesto 41g, Diastereómero 1 (Tiempo de retención = 70 min) y Compuesto 41g, Diastereómero 2 (Tiempo de retención = 90 min). LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z : 639.

Etapa 7A

[0437] En un vial de 40 mL, se colocó el Compuesto 41 g, Diastereómero 1 (1,2 g, 1,88 mmol, 1,00 equiv.), THF (9,00 mL) y TBAF/THF (9,39 mL, 9,39 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a 45 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna XBridge Prep C18 OBD, 19 cm, 150 mm, 5um; fase móvil, agua (0,1% HCOOH) y ACN (5% a 55% en 15 min); Detector, 254. Esto dio como resultado el Compuesto 42, Diastereómero 1. El compuesto final se analizó con HPLC quiral con estas condiciones: Instrumento: SHIMADZU LC-20AT; Fase móvil A: n-hexano; Fase móvil B: Fase móvil B; Conc. de Fase B: 50,0%, Columna de Velocidad de Flujo: 1,000 mL/min: CHIRALPAK AY-3, 4,6 * 50 mm, 3um; ID de columna: AY30CC-SK001; Tiempo de retención = 3,35 min. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$: 401. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11,80-11,67 (m, 1H), 10,34-10,23 (m, 1H), 8,58 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,5, 4,9 Hz, 1H), 5,04-4,89 (m, 1H), 4,49-4,29 (m, 4H), 4,09 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,99-3,63 (m, 3H), 3,57-3,07 (m, 3H), 2,94-2,60 (m, 1H), 1,19-0,81 (m, 3H).

Etapa 7B

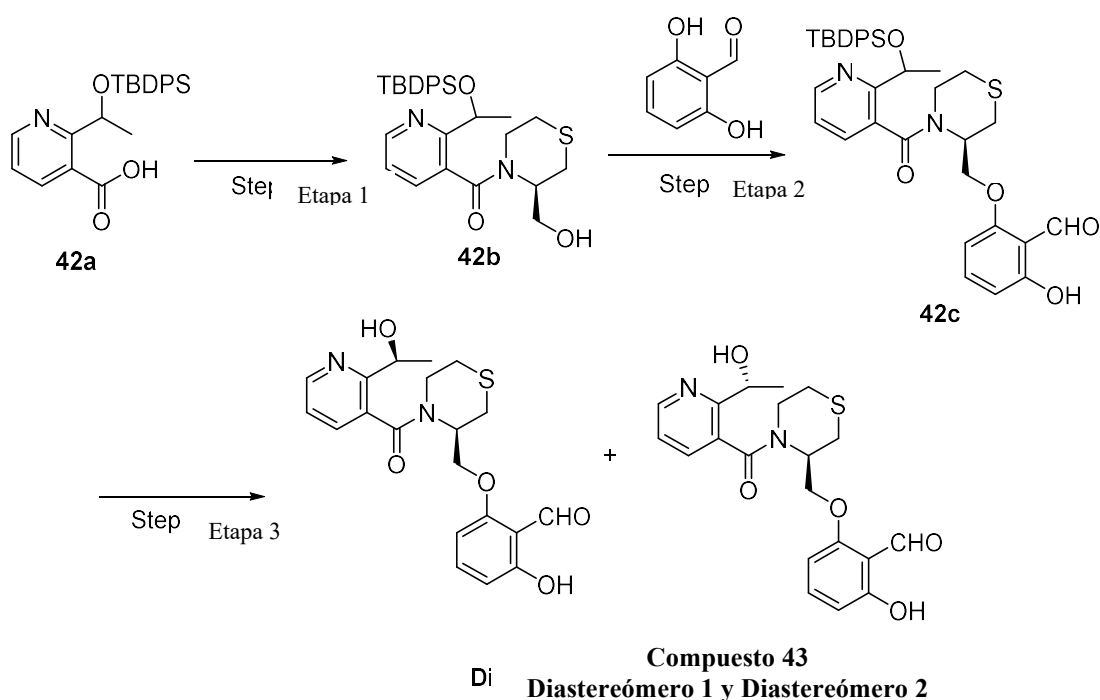
[0438] En un vial de 40 mL, se colocó el Compuesto 41 g, Diastereómero 2 (1,20 g, 1,88 mmol, 1,00 equiv.), THF (9,00 mL) y TBAF (9,39 mL, 9,39 mmol, 5,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a 45 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC Prep con las siguientes condiciones: Columna, Columna

XBridge Prep C18 OBD, 19 cm, 150 mm, 5µm; fase móvil, agua (0,1% HCOOH) y ACN (5% a 55% en 15 min); Detector, 254. Esto dio como resultado el Compuesto 42, Diastereómero 2. El compuesto final se analizó con HPLC quiral con estas condiciones: Instrumento: SHIMADZU LC-20AT; Fase móvil A: n-hexano; Fase móvil B: Fase móvil B; Conc. de la Fase B: 50,0%; Columna de velocidad de flujo: 1,000 mL/min: CHIRALPAK AY-3, 4,6 * 50 mm, 3 µm; ID de columna: AY30CC-SK001; Tiempo de retención = 1,91 min. LCMS: (ES, *m/z*): [M+H]⁺: 401. ¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, *ppm*): δ 11,82-11,69 (m, 1H), 10,33-10,23 (m, 1H), 8,58 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,26 (m, 3H), 6,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,45-4,15 (m, 4H), 4,09 -3,61 (m, 4H), 3,46-3,12 (m, 3H), 2,95-2,66 (m, 1H), 1,20-0,83 (m, 3H).

Ejemplo 42. 2-hidroxi-6-{[(3R)-4-{2-[(1S)-1-hidroxietil]piridina-3-carbonil}tiomorfolin-3-il] metoxi}benzaldehído y 2-hidroxi-6-{[(3R)-4-{2-[(1R)-1-hidroxietil] piridina-3-carbonil} tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehído

[0439] El compuesto 43, diastereómero 1 y el compuesto 43, diastereómero 2 se sintetizaron de acuerdo con el esquema 42.

Esquema 42



Etapa 1

[0440] A una solución de ácido 2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carboxílico (2,0 g, 4,93 mmol, 1,0 equiv)) en DMF (20,0 mL) se le añadió DIPEA (1,27 g, 9,8 mmol, 2,0 equiv) y HATU (2,25 g, 5,9 mmol, 1,2 equiv) a 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min, se añadió (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (720 mg, 5,42 mmol, 1,10 equiv.) en porciones. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x80 mL de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:1) como eluyente. Esto dio como resultado [[3R]-4-(2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 521,2; $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8,75 (d, $J=5,4$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71-7,26 (m, 11H), 4,98-4,44 (m, 3H), 4,07-3,54 (m, 2H), 3,12-2,97 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,59-1,10 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).

Etapa 2

[0441] Una solución de [(3R)-4-(2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol (1,3 g, 2,5 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (380 mg, 2,72 mmol, 1,1 equiv.) y PPh₃ (980 mg, 3,75 mmol, 1,5 equiv.) en DCM (200 mL) se enfriaron a 0 °C en atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de DBAD (690 mg, 3,0 mmol, 1,2 equiv.) en DCM (30 mL). Después de la adición, la solución resultante se agitó durante 16 h a 0-25 °C. La reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:5) como eluyente. Esto dio como resultado 2-[[[(3R)-4-(2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 641,2; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 11,96 (s, 1H), 10,25 (br, 1H), 8,89-8,78 (m, 1H), 7,81-7,19 (m, 13H), 6,63-6,28 (m, 2H), 5,21-4,89 (m, 2H), 4,45-4,13 (m, 2H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,18-2,92 (m, 2H), 2,75-2,35 (m, 3H), 1,74-1,50 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).

Etapa 3

[0442] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL, se colocó 2-[[[(3R)-4-(2-[1-[(terc-butildifenilsilil)oxi]etil]piridina-3-carbonilo)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (2,0 g, 3,12 mmol, 1,0 equiv) y THF (10 mL). Después de enfriar la reacción a 0 °C, se añadió TBAF (1,63 g, 6,24 mmol, 2,0 equiv.) en porciones. La solución resultante se agitó durante 5 h a 45 °C. La solución resultante se inactivó con NH₄Cl (20 mL, 2 N) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3); Las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice eluida con PE/EA = 100:1 a 1:1 para dar el producto racemato, que se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Lux Amylose-1, 50 * 250 mm, 10μm; Fase móvil: A: n-hexano B: etanol; Velocidad de flujo: 90 mL/min; Gradiente: 50% de B en 50 minutos; 220nm. Los diastereómeros aislados se analizaron por HPLC analítica usando las siguientes condiciones: Instrumento: SHIMADZU LC-20AT; Fase móvil A: n-hexano; Fase móvil B: etanol; Conc. de la Fase B: 50,0%; Velocidad de flujo: 1,000 mL/min; Columna: Lux Amylose-1, 4,6 * 100 mm, 3μm; ID de columna: H18-344853. Esto dio como resultado el Compuesto 43, Diastereómero 1 y el Compuesto 43, Diastereómero 2.

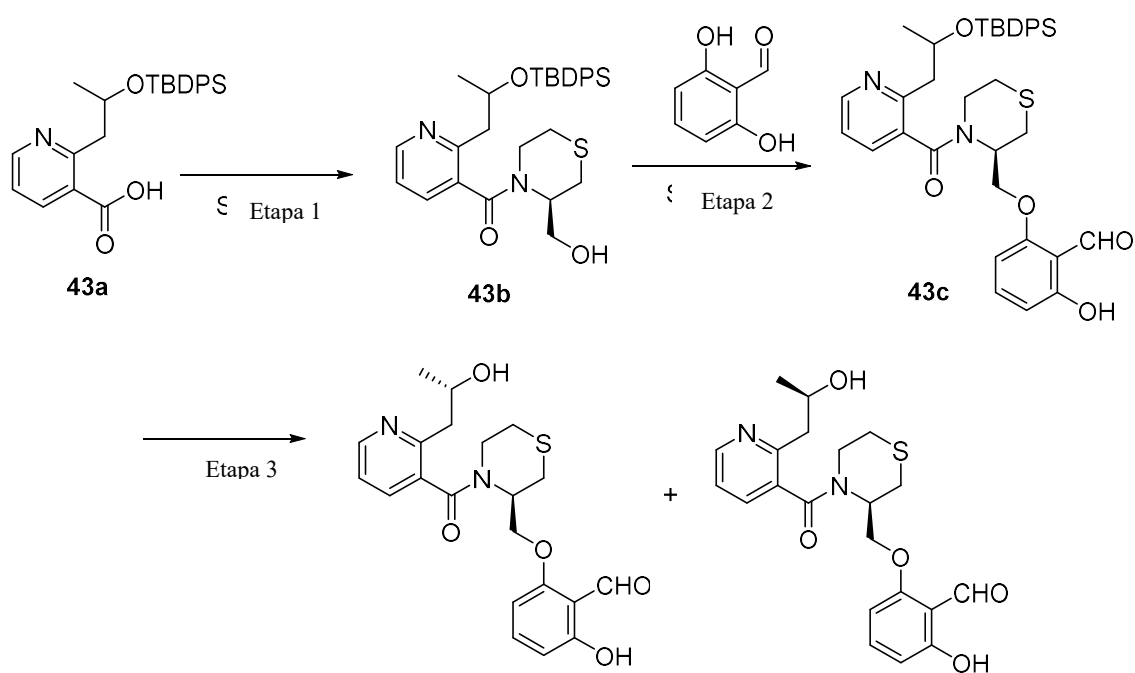
[0443] Datos para el Compuesto 43, Diastereómero 1: Tiempo de retención de HPLC quiral 8,31 min; LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 403,1; $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11,85 (br, 1H), 10,35-10,16 (m, 1H), 8,57-8,53 (m, 1H), 7,75-7,32 (m, 3H), 6,77-6,55 (m, 2H), 5,42-5,27 (m, 2H), 4,88-4,03 (m, 3H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,21-2,73 (m, 3H), 2,50-2,44 (m, 1H), 1,43-1,34 (m, 3H).

[0444] Datos para el Compuesto 43, Diastereómero 2: Tiempo de retención de HPLC quiral 5,30 min; LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 403,1; $^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11,79 (br, 1H), 10,32-10,16 (m, 1H), 8,60-8,53 (m, 1H), 7,77-7,28 (m, 3H), 6,77-6,55 (m, 2H), 5,43-5,5,33 (m, 2H), 4,88-4,06 (m, 3H), 3,50-3,34 (m, 2H), 3,15-2,36 (m, 4H), 1,46-1,34 (m, 3H).

Ejemplo 43. 2-hidroxi-6-{\[(3R)-4-\{2-[(2S)-2-hidroxipropil]piridina-3-carbonil\}tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehído y 2-hidroxi-6-{\[(3R)-4-\{2-[(2R)-2-hidroxipropil]piridina-3-carbonil\}tiomorfolin-3-il]metoxi}benzaldehído

[0445] El compuesto 44, diastereómero 1 y el compuesto 44, diastereómero 2 se sintetizaron de acuerdo con el esquema 43.

Esquema 43



Compuesto 44
Diastereómero 1 y 2

Etapa 1

[0446] A una solución de ácido 2-[2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carboxílico (2,0 g, 4,76 mmol, 1,0 equiv) en DMF (20,0 mL) se le añadió DIPEA (1,23 g, 9,5 mmol, 2 equiv.) y HATU (2,17 g, 5,720 mmol, 1,20 equiv.) A 0 °C. Después de agitar la mezcla de reacción a 0 °C durante 20 min, se añadió (3R)-tiomorfolin-3-ilmetanol (0,70 g, 5,243 mmol, 1,1 equiv.) en porciones. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25 °C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x80 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:1) como eluyente. Esto dio como resultado [(3R)-4-(2-[2-[(terc-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol. LCMS (ES) $[M+1]^+$ m/z: 535,2.

Etapa 2

[0447] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó [(3R)-4-(2-[2-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]propil]piridina-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metanol (1,5 g, 2,8 mmol, 1,0 equiv), 2,6-dihidroxibenzaldehído (0,43 g, 3,1 mmol, 1,1 equiv), DCM (150,00 mL) y PPh₃ (1,1 g, 4,2 mmol, 1,5 equiv). Después de enfriar la reacción a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de DBAD (0,78 g, 3,36 mmol, 1,2 equiv.) En DCM (10 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h entre 0 y 25 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:5) como eluyente. Esto dio como resultado 1-[[[(3R)-4-(2-[2-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]propil]piridin-3-carbonil)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído. LCMS (ES) [M+1]⁺ m/z: 655,2; ¹H-NMR: (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11,76 (br, 1H), 10,39 (br, 1H), 8,54-8,48 (m, 1H), 7,86-7,27(m, 13H), 6,78-6,55 (m, 2H), 5,41 (br, 1H), 4,83-4,44 (m, 3H), 3,39-3,14 (m, 4H), 3,10-2,70 (m, 3H), 2,41-2,11 (m, 1H), 1,02-0,81 (m, 12H).

Etapa 3

[0448] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL, se colocó 2-[[[(3R)-4-(2-[2-[(*tert*-butildifenilsilil)oxi]propil]piridina-3-carbonilo)tiomorfolin-3-il]metoxi]-6-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 1,52 mmol, 1,0 eq.) y THF (10 mL). Después de que la reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de TEA·3HF (1,0 g, 80,9 mmol, 3,0 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a 45 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 8 con NaHCO₃ (2 mol/L). La reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3), y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluida con PE/EA = 100:1 a 1:1 para dar el producto racemato.

[0449] El producto racemato se purificó por HPLC quiral (Condiciones: Columna: Lux Amylose-1, 50 * 250 mm, 10um; Fase móvil: A: n-hexano B: Etanol; Velocidad de flujo: 90 mL/min; Gradiente: 50% B en 36 min; 220 nm) y se analizó por HPLC analítica (Condiciones: Instrumento: SHIMADZU LC-20AT; Fase móvil A: n-hexano; Fase móvil B: etanol; Concentración de fase B: 50,0%; Velocidad de flujo: 1,000 mL/min; Columna: Lux Amylose-

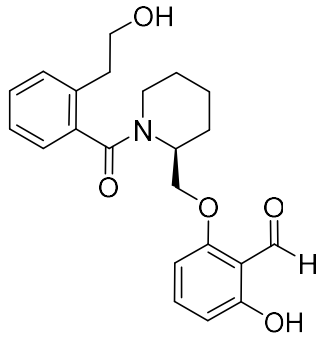
1, 4,6 * 100 mm, 3 μ m; ID de columna: H18-344853). Esto dio como resultado el Compuesto 44, Diastereómero 1 y el Compuesto 44, Diastereómero 2.

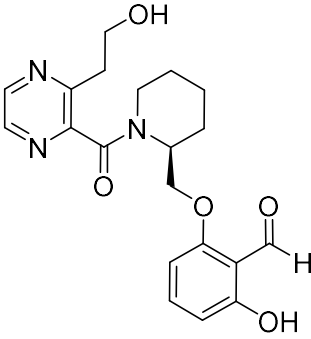
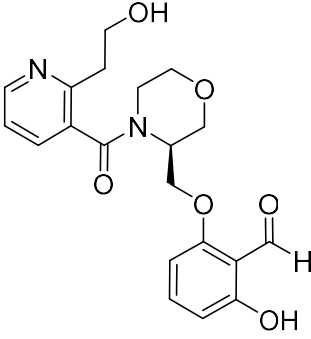
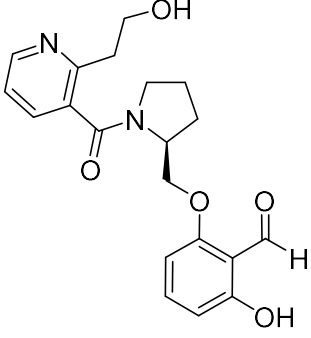
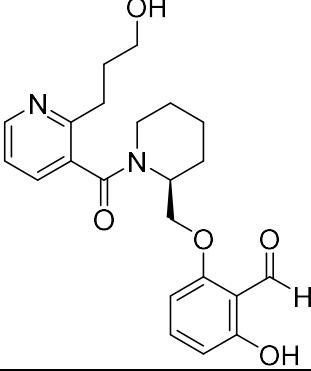
[0450] Los datos para el Compuesto 44, Diastereómero 1: Tiempo de retención de HPLC quiral = 4,85 min; LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 417,2; ^1H -NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11,77 (br, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,56 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 7,76-7,29 (m, 3H), 6,75-6,55 (m, 2H), 5,43-5,41 (m, 1H), 4,81-4,13 (m, 4H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,11-2,41 (m, 6H), 1,08-0,92 (m, 3H).

[0451] Datos para el Compuesto 44, Diastereómero 2: Tiempo de retención de HPLC quiral 6,94 min; LCMS (ES, m/z): $[M+H]^+$: 417,2; ^1H -NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10,33 (s, 1H), 8,57-8,48 (m, 1H), 7,80-7,27 (m, 3H), 6,75-6,54 (m, 2H), 5,53-4,1 (m, 1H), 4,56-4,06 (m, 4H), 3,58-3,40 (m, 2H), 3,15-2,67 (m, 5H), 2,43-2,38 (m, 1H), 1,14-0,89 (m, 3H).

[0452] Los compuestos 6-9 y 18 en la **Tabla 3** se sintetizaron de acuerdo con los métodos descritos en este documento y las modificaciones apropiadas de los mismos.

Tabla 3

Número de compuesto	Estructura	Dato de Espectroscopía de masas
6		384,1 (MH ⁺)

Número de compuesto	Estructura	Dato de Espectroscopía de masas
7		386,2 (MH ⁺)
8		387,1 (MH ⁺)
9		371,1 (MH ⁺)
18		LCMS (ES) [M+1] ⁺ m/z 399,2

Ensayos biológicos

[0453] Ensayo de sangre total: Se recogieron curvas de equilibrio de oxígeno (OEC) usando un analizador TCS Hemox (TCS Scientific Company, New Hope, PA, EE. UU.) para medir los cambios en la afinidad de unión de O₂ a Hb. Se incubó sangre completa durante 1 hora a 37 °C con los compuestos indicados en una relación equimolar de hemoglobina a compuesto y se diluyó en TES ácido (2-[[1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-il]amino]etanosulfónico)/solución salina tampón antes de las mediciones. Por ejemplo, para sangre completa al 20% de hematocrito [Hct], que corresponde a Hb 1 mM, se usó una concentración de compuesto de 1 mM (por ejemplo, para los compuestos 1-5), y la muestra incubada se diluyó 50- a 100- veces. La concentración para los compuestos 6-44 (diastereómeros 1 y 2) varió pero permaneció en una relación equimolar con respecto a la hemoglobina. Las muestras diluidas se oxigenaron luego con aire comprimido dentro del analizador Hemox y las OEC se recogieron durante la desoxigenación como se describió previamente (Guarnone y compañeros., Haematologica, 1995, 80, 426-430). Los valores de p50 (presión parcial de O₂ a la cual Hb está 50% saturada con O₂) se obtuvieron utilizando un análisis de regresión no lineal. El cambio porcentual en p50 [$\Delta p50$ (%)] se calculó de la siguiente manera: $\Delta p50$ (%) = [(p50 de control) – p50 con compuesto)/p50 control] x 100. Los datos resultantes se muestran en la **Tabla 4**. Los Enantiómero 1 y Enantiómero 2 del Compuesto 13 también exhiben un $\Delta p50$ de aproximadamente 61,0% a aproximadamente 80,6%.

Tabla 4

Número de compuesto	Delta-p50 (%)
1	77,3
2	84,4
3	85,8
4	75,5
5	81,0
6	74,5
7	62,7
8	79,8
9	62,2
10 (Enantiómero 1)	65,6

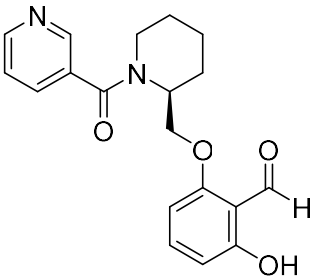
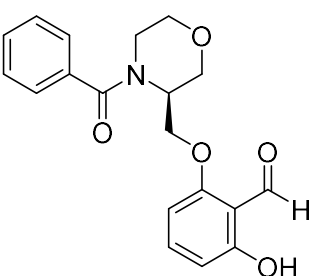
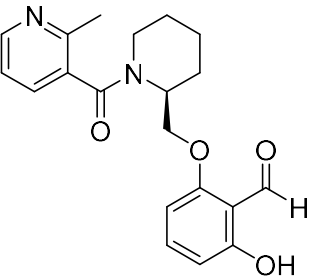
Número de compuesto	Delta-p50 (%)
10 (Enantiómero 2)	87,3
11	79,3
12	76,7
13 (Enantiómero 1)	80,6
13 (Enantiómero 2)	61,0
14	74,56
15	80,5
16	49,55
17	27,09
18	79,67
19	54,67
20	78,32
21	60,21
22	70,32
23	70,92
24	65,51
25	53,36
26	51,72
27	66,58
28	83,35
29	78,79
30	74,19
31	74,03
32	60,55
33	49,03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

Número de compuesto	Delta-p50 (%)
43 (Diastereómero 2)	64,56
44 (Diastereómero 1)	66,57
44 (Diastereómero 2)	54,34

[0454] Ensayo CYP (PXR): La activación del receptor nuclear PXR utilizando líneas celulares de hepatoma humano transfectadas de forma estable (DPX2) se sembraron en una placa de 96 pocillos. Veinticuatro horas después de la siembra, las células fueron tratadas con concentraciones seleccionadas de compuestos en pocillos duplicados, y las células luego regresaron a la incubadora durante 24 h adicionales. Al final de este período de incubación, se determinó el número de células/pocillos viables utilizando el ensayo de citotoxicidad de Flúor de título de células de Promega. Posteriormente, se agregó ONE-Glo de Promega a los mismos pozos y se evaluó la actividad del gen informador. Las unidades luminiscentes promedio para cada dosis compuesta de dos réplicas se dividieron por el promedio para el control con solvente DMSO para determinar la inducción por pliegue. De acuerdo con el estándar de la industria, se usó un umbral de $\geq 2,5$ veces para marcar compuestos que tienen un riesgo de inducción de CYP in vivo.

[0455] Las estructuras de los compuestos de referencia (Compuesto A, Compuesto B y Compuesto C) se muestran a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5

	Compuesto de referencia A	Compuesto de referencia B	Compuesto de referencia C
Estructura			

[0456] Los resultados para diversos compuestos descritos en este documento y compuestos de referencia seleccionados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6

Compuesto	Indicador CYP (PXR)
Compuesto de referencia A	Y
Compuesto de referencia B	Y
Compuesto de referencia C	Y ¹
1	N ¹
8	N
12	N
Compuesto 13 (Enantiómero 1)	N

Indicador de CYP (PXR) basado en la activación de plegado de PXR (humano, a 30 μ M):

Y, activación PXR $\geq 2,5$ -veces;

N, activación PXR $< 2,5$ -veces.

¹ a 25 μ M.

[0457] PK en Rata: Un grupo de ratas Sprague-Dawley machos en ayunas se dosificaron mediante sonda oral a 10 mg/kg con artículos de ensayo formulados en suspensión de metilcelulosa al 0,5%. Se recogieron muestras de sangre a través de la vena yugular en puntos de tiempo preseleccionados. Las muestras de sangre se prepararon mediante precipitación de proteínas con ACN, se agitaron en vórtex y luego se centrifugaron antes de transferir los sobrenadantes para bioanálisis. Las concentraciones del artículo de prueba se midieron por HPLC-MS-MS. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando análisis no compartimentales. La relación sangre/plasma se calculó dividiendo el AUClast (es decir, el área bajo la curva calculada desde $t = 0$ hasta el último punto de tiempo detectable) en sangre por el AUClast en plasma. El $T_{1/2}$ se calculó mediante una regresión lineal de la fase terminal del perfil de concentración en el tiempo de sangre.

[0458] Los resultados para diversos compuestos descritos en este documento y compuestos de referencia seleccionados (Compuesto A y Compuesto B) se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7

Compuesto	T_{1/2} (h)	Relación Sangre/Plasma
Compuesto de referencia A	29	75
Compuesto de referencia B	29,8	98
1	58	162
8	69	105
10 (Enantiómero 2)	112	212
11	55	126
12	58	131
20	65	45
23	62	59
36	56	115
39	52	52
40 (Enantiomer 2)	117	424
13 (Enantiomer 1)	88	230
35 (Diastereomer 1)	102	493
35 (Diastereomer 2)	89	636

* * *

[0459] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

[0460] Las invenciones descritas de forma ilustrativa en el presente documento pueden practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones, no descritos específicamente en el presente documento. Así, por ejemplo, los términos "que comprende", "que incluye", "que contiene", etc., se leerán de manera expansiva y sin limitación. Además, los términos y expresiones empleados en este documento se han

utilizado como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención en el uso de dichos términos y expresiones de excluir cualquier equivalente de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, pero se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada.

[0461] Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes y otras referencias mencionadas aquí se incorporan expresamente por referencia en su totalidad, en la misma medida que si cada una se incorporara por referencia individualmente. En caso de conflicto, prevalecerá la presente descripción, incluidas las definiciones.