

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293184** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.22

(22) Дата подачи заявки
2021.05.03

(51) Int. Cl. **C07D 211/62** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)

**(54) N-(ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)БЕНЗАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ВНУТРИПРОСВЕТНОГО
ДЕЙСТВИЯ**

(31) **63/019,829**

(32) **2020.05.04**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/030493**

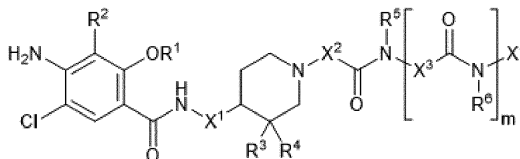
(87) **WO 2021/225968 2021.11.11**

(71) Заявитель:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:
Гибсон Тони С., Суонн Стив (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении раскрыты соединения формулы 1



и их фармацевтически приемлемые соли, где m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены в данной спецификации. Данное изобретение также относится к материалам и способам получения соединений формулы 1, к фармацевтическим композициям, которые их содержат, и к их применению для лечения заболеваний, нарушений и патологических состояний, связанных с 5-HT₄-рецептором.

A1

202293184

202293184

A1

**N-(ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)БЕНЗАМИДНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
ВНУТРИПРОСВЕТНОГО ДЕЙСТВИЯ**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Данное изобретение относится к N-(пиперидин-4-ил)бензамидным производным внутрипросветного действия, которые представляют собой селективные агонисты 5-HT₄-рецептора, к фармацевтическим композициям, которые их содержат, а также к их применению для лечения заболеваний, нарушений и патологических состояний, связанных с 5-HT₄-рецептором, включая расстройства перистальтики ЖКТ.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-HT) представляет собой сигнальную молекулу, которая активирует семейство 5-HT-рецепторов, экспрессируемых по всей центральной и периферической нервной системе. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) 5-HT-рецепторы экспрессируются в энтерической нервной системе (ЭНС) и, как было показано, играют критическую роль в функциях ЖКТ, таких как секреция, перистальтика и восприятие висцеральной боли. См. G. M. Mawe & J. M. Hoffman, "Serotonin Signalling in the Gut-Functions, Dysfunctions and Therapeutic Targets," *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 10:473 (2013). Один такой рецептор из этого семейства, 5-HT₄-рецептор (5-HT₄R), стимулирует возбуждающую нейротрансмиссию в ЭНС посредством пресинаптического механизма, а активация этого рецептора вызывает пропульсивную перистальтику. См., например, D. A. Craig & D. E. Clarke, "Pharmacological Characterization of a Neuronal Receptor for 5-Hydroxytryptamine in Guinea Pig Ileum with Properties Similar to the 5-Hydroxytryptamine Receptor," *J Pharmacol Exp Ther* 252:1378-1386 (1990); M. Tonini M, S. M. Candura, L. Onori, *et al.*, "5-Hydroxytryptamine₄ Receptor Agonists Facilitate Cholinergic Transmission in the Circular Muscle of Guinea Pig Ileum: Antagonism by Tropisetron and Dau 6285," *Life Sci* 50:PL173-178 (1992); A. E. Foxx-Orenstein, J. F. Kuemmerle & J. R. Grider, "Distinct 5-Ht Receptors Mediate the Peristaltic Reflex Induced by Mucosal Stimuli in Human and Guinea Pig Intestine," *Gastroenterology* 111:1281-1290 (1996); M. Kadowaki, P. R. Wade & M. D. Gershon, "Participation of 5-Ht₃, 5-Ht₄, and Nicotinic Receptors in the Peristaltic Reflex of Guinea Pig Distal Colon," *Amer J Physiol-Gastrointest L* 34:G849-G857 (1996); J. R. Grider, A. E. Foxx-Orenstein & J-G Jin, "5-Hydroxytryptamine₄ Receptor Agonists Initiate the Peristaltic Reflex in Human, Rat, and Guinea Pig Intestine," *Gastroenterology* 115:370-380 (1998); J-G Jin, A, E Foxx-Orenstein & J. Grider, "Propulsion in Guinea Pig Colon Induced by 5-Hydroxytryptamine (Ht) Via 5-Ht₄ and 5-Ht₃ Receptors," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 288:93-97 (1999); J. R. Grider, "Desensitization of the Peristaltic Reflex Induced by Mucosal Stimulation with the Selective 5-Ht₄ Agonist Tegaserod," *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 290:G319-327 (2006). В результате были разработаны агонисты 5-HT₄R для лечения запора. Эти агонисты, которые включают в себя препараты, такие как цизаприд, тегасерод и прукалоприд, являются эффективными прокинетическими

агентами. Однако из-за нецелевых побочных эффектов, ассоциированных с потенциальными нежелательными явлениями, связанными с безопасностью, в случае цизаприда и тегасерода, клиническое применение ограничено. Кроме того, 5-HT₄-рецепторы экспрессируются по всей центральной и периферической нервной системе, поэтому возможные целевые побочные эффекты, такие как суицидальность, остаются проблемой и отражены в этикетке некоторых из этих препаратов.

[0003] Помимо экспрессии в нейронах, было показано, что 5-HT₄-рецепторы экспрессируются в эпителии толстого кишечника ЖКТ у мышей, крыс, морских свинок и человека. См. J. M. Hoffman, K. Tyler, S. J. MacEachern, et al., “Activation of Colonic Mucosal 5-Ht4 Receptors Accelerates Propulsive Motility and Inhibits Visceral Hypersensitivity,” *Gastroenterology* 142:844-854. e844 (2012). Исследования по оценке перистальтики *in vitro* сегментов толстого кишечника морских свинок в ответ на действие агониста 5-HT₄R тегасерода показали прокинетический эффект при внутрисветном введении соединения, однако никакого эффекта не наблюдалось при добавлении соединения в ванну. *Id.* Эти результаты свидетельствуют о том, что соединение может агонизировать рецепторы для воздействия на перистальтику через слизистую оболочку просвета, доступ к которым был невозможен через серозную оболочку, что поддерживает гипотезу о том, что 5-HT₄-рецепторы эпителия толстого кишечника являются прокинетическими. Применение агонистов 5-HT₄R через слизистую оболочку также приводило к высвобождению 5-HT из энтерохромаффинных клеток, выделению слизи и секреции Cl⁻ энтероцитами. Эти эффекты блокировались антагонистами 5-HT₄R. *Id.* Дальнейшие исследования показали, что полученный из микробиоты кишечника триптамин является агонистом 5-HT₄-рецепторов, экспрессируемых в эпителии толстого кишечника, и воздействует на секрецию и транзит в ЖКТ у мышей. См. Y. Bhattarai, B. B. Williams, E. J. Battaglioli, et al., “Gut Microbiota-Produced Tryptamine Activates an Epithelial G-Protein-Coupled Receptor to Increase Colonic Secretion,” *Cell Host Microbe* 23:775-785 e775 (2018). Принимая во внимание эти результаты относительно экспрессии и функции эпителиальных 5-HT₄-рецепторов, местом действия прокинетического эффекта 5-HT₄-рецепторов в толстом кишечнике может быть слизистая оболочка вместо или помимо окончаний энтеральных нервов в ЭНС.

[0004] Помимо воздействия на перистальтику, было показано, что активация эпителиальных 5-HT₄-рецепторов участвует в обеспечении устойчивости к окислительному стрессу, а также к миграции и пролиферации эпителиальных клеток. См. S. N. Spohn, F. Bianco, R. B. Scott, et al., “Protective Actions of Epithelial 5-Hydroxytryptamine 4 Receptors in Normal and Inflamed Colon,” *Gastroenterology* 151:933-944 e933 (2016); C. J. Park, S. J. Armenia, L. Zhang, et al., “The 5-Ht4 Receptor Agonist Prucalopride Stimulates Mucosal Growth and Enhances Carbohydrate Absorption in the Ileum of the Mouse,” *J Gastrointest Surg.* 23(6):1198-1205 (2019). Эти данные свидетельствуют о возможной защитной функции для агонизма эпителиального 5-HT₄R в ответ на повреждение. Фактически, агонисты 5-HT₄R, вводимые посредством клизмы в толстый кишечник мышей в моделях колита, приводят к уменьшению степени заболевания и ускорению процесса выздоровления от установленного

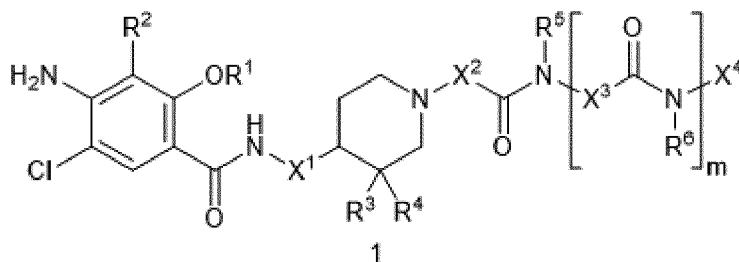
заболевания. См. Spohn (2016).

[0005] Таким образом, соединения, которые селективно активируют 5-HT₄-рецепторы, экспрессируемые в эпителии ЖКТ, могут быть прокинетическими и/или обладать пролечebным эффектом при заболеваниях, связанных с повреждением эпителия ЖКТ. Более того, внутрипросветные агонисты 5-HT₄R, которые демонстрируют минимальную системную абсорбцию и тем самым избегают активации рецепторов в ЭНС и других тканях, доступ к которым осуществляется через системный кровоток, могут обеспечивать улучшенный профиль безопасности, осуществляя лечение заболеваний, опосредованных активацией эпителиальных 5-HT₄-рецепторов.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В данном изобретении предложены внутрипросветные *N*-(пиперидин-4-ил)бензамидные производные и их фармацевтически приемлемые соли. В данном изобретении также предложены фармацевтические композиции, которые содержат *N*-(пиперидин-4-ил)бензамидные производные, а также предложено их применение для лечения заболеваний, нарушений и патологических состояний, связанных с 5-HT₄R.

[0007] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы 1:



или их фармацевтически приемлемой соли, где:

m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

R¹ представляет собой метил, а R² представляет собой водород, или R¹ и R² вместе образуют этан-1,2-диил, который связывает атомы кислорода и углерода, к которым R¹ и R² соответственно присоединены;

R³ и R⁴ каждый независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₄ алкила и C₁₋₃ алкокси;

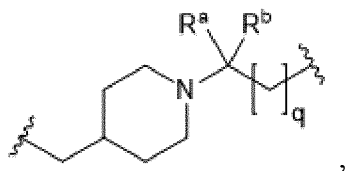
R⁵ и R⁶ каждый независимо выбран из водорода и C₁₋₄ алкила, который является незамещенным или замещенным необязательным заместителем, выбранным из гидроксигруппы, фосфогруппы, сульфогруппы и аминогруппы, причем необязательный амино-заместитель является незамещенным или замещенным 1 или 2 необязательными заместителями, независимо выбранными из C₁₋₃ алкила;

X¹ выбран из связи и метан-1,1-дила;

X² выбран из

(а) пентан-1,5-дила, который является незамещенным или замещенным 1-5 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁₋₃ алкила, причем один из атомов углерода пентан-1,5-дильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-дильном заместителе; и

(b) фрагмента, представленного формулой



где

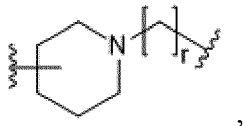
R^a и R^b каждый представляет собой водород или вместе представляют собой оксо; и

q представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10;

X^3 выбран из

(a) C_{1-11} алкандиила, причем от 0 до 3 атомов углерода алкандиильного заместителя могут быть необязательно заменены один к одному атомами кислорода, при условии что каждый заменяющий атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в алкандиильном заместителе и любые два заменяющих атома кислорода разделены по меньшей мере одним атомом углерода; и

(b) фрагмента, представленного формулой,



где g представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7; и

X^4 выбран из

(a) C_{3-6} алкила, который замещен 3-6 гидрокси-заместителями;

(b) C_{1-3} алкила, который замещен фосфоно- или сульфо-заместителями; и

(c) циклогексила, который замещен 3-6 заместителями, независимо выбранными из гидрокси и гидроксиметила;

причем заключенные в скобки фрагменты в формуле 1 и в формулах для X^2 и X^3 присутствуют m , q или g количество раз, соответственно, и каждый  представляет собой точку присоединения в формулах для X^2 и X^3 .

[0008] В другом аспекте изобретения предложено соединение, которое выбрано из группы соединений, описанных в примерах, и их фармацевтически приемлемых солей.

[0009] В дополнительном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, которая включает в себя соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или любое из соединений или фармацевтически приемлемых солей, определенных в предыдущем абзаце; и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0010] В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль или любое из соединений, описанных в примерах, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

[0011] В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы 1 или его

фармацевтически приемлемая соль или любое из соединений, описанных в примерах, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания, нарушения или патологического состояния, связанного с 5-HT₄R.

[0012] В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль или любое из соединений, описанных в примерах, или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении заболевания, нарушения или патологического состояния, выбранного из хронического идиопатического запора, атонического запора, опиоид-индуцированного запора, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, непереносимости энтерального питания, послеоперационной кишечной непроходимости, послеоперационной дисфункции желудочно-кишечного тракта, диабетического гастропареза, идиопатического гастропареза, функциональной боли в желудке, хронической псевдонепроходимости кишечника, болезни Гиршпрунга, целиакии и синдрома короткой кишки.

[0013] В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль или любое из соединений, описанных в примерах, или его фармацевтически приемлемая соль для производства лекарственного препарата для лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, связанного с 5-HT₄R.

[0014] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ активации 5-HT₄R у субъекта, причем способ включает введение субъекту соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений, описанных в примерах, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0015] В дополнительном аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, связанного с 5-HT₄R, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений, описанных в примерах, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0016] В дополнительном аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений, описанных в примерах, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом заболевание, нарушение или патологическое состояние выбрано из расстройств перистальтики ЖКТ.

[0017] В другом аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния у субъекта, причем способ включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы 1 или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений, описанных в примерах, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом заболевание, нарушение или патологическое состояние выбрано из хронического идиопатического запора, атонического запора, опиоид-

индуцированного запора, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, непереносимости энтерального питания, послеоперационной кишечной непроходимости, послеоперационной дисфункции желудочно-кишечного тракта, диабетического гастропареза, идиопатического гастропареза, функциональной боли в желудке, хронической псевдонепроходимости кишечника, болезни Гиршпрунга, целиакии и синдрома короткой кишки.

[0018] В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы 1 или его фармацевтически приемлемая соль или любое из соединений, описанных в примерах, или его фармацевтически приемлемая соль, а также по меньшей мере один дополнительный фармакологически активный агент.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0019] Если не указано иное, в данном описании используются определения, представленные ниже.

[0020] «Замещенный» при использовании в отношении химического заместителя или фрагмента (например, C₁₋₆-алкильной группы) означает, что один или более атомов водорода в заместителе или фрагменте были заменены одним или более отличными от водорода атомами или группами, при условии что требования валентности соблюдены и в результате замещения получают химически стабильное соединение.

[0021] «Около» или «приблизительно» при использовании в отношении измеряемой числовой переменной относится к указанному значению переменной и ко всем значениям переменной, которые находятся в пределах экспериментальной ошибки указанного значения или в пределах ± 10 процентов от указанного значения, в зависимости от того, какое из них является большим.

[0022] «Агонист» относится как к полным агонистам, так и к частичным агонистам.

[0023] «Алкил» относится к насыщенным углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, обычно имеющим определенное число атомов углерода (например, C₁₋₄ алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 4 (т. е. 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, C₁₋₆ алкил относится к алкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и так далее). Примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, *n*-пропил, *изо*пропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *изобу*тил, *трет*-бутил, пент-1-ил, пент-2-ил, пент-3-ил, 3-метилбут-1-ил, 3-метилбут-2-ил, 2-метилбут-2-ил, 2,2,2-триметилет-1-ил, *n*-гексил и тому подобное.

[0024] «Алкандиил» относится к двухвалентным алкильным группам, где алкил определен выше, и обычно имеет определенное число атомов углерода (например, C₁₋₄ алкандиил относится к алкандиильной группе, имеющей от 1 до 4 (т. е. 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, C₁₋₆ алкандиил относится к алкандиильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и так далее). Примеры алкандиильных групп включают в себя метилен (метан-1,1-диил), этан-1,1-диил, этан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, пропан-1,1-диил, пропан-2,2-диил, бутан-1,4-диил, бутан-1,3-диил, бутан-1,2-диил, бутан-1,1-диил, изобутан-1,3-диил, изобутан-1,1-диил, изобутан-1,2-диил и т. п.

[0025] «Алкенил» относится к углеводородным группам с прямой и разветвленной

цепью, имеющим одну или более двойных углерод-углеродных связей и обычно имеющим определенное число атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают в себя этенил, 1-пропен-1-ил, 1-пропен-2-ил, 2-пропен-1-ил, 1-бутен-1-ил, 1-бутен-2-ил, 3-бутен-1-ил, 3-бутен-2-ил, 2-бутен-1-ил, 2-бутен-2-ил, 2-метил-1-пропен-1-ил, 2-метил-2-пропен-1-ил, 1,3-бутадиен-1-ил, 1,3-бутадиен-2-ил и т. п.

[0026] «Алкинил» относится к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, имеющим одну или более тройных углерод-углеродных связей и обычно имеющим определенное число атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают в себя этинил, 1-пропин-1-ил, 2-пропин-1-ил, 1-бутин-1-ил, 3-бутин-1-ил, 3-бутин-2-ил, 2-бутин-1-ил и т. п.

[0027] «Алкокси» относится к насыщенным углеводородным группам с прямой и разветвленной цепью, присоединенным посредством атома кислорода, обычно имеющим определенное число атомов углерода (например, C_{1-4} алкокси относится к алкоксигруппе, имеющей от 1 до 4 (т. е. 1, 2, 3 или 4) атомов углерода, C_{1-6} алкокси относится к алкоксигруппе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода, и так далее). Примеры алкоксигрупп включают в себя метокси, этокси, *n*-пропокси, *изо*пропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси, *изобу*токси, *трет*-бутокси, пент-1-илокси, пент-2-илокси, пент-3-илокси, 3-метилбут-1-илокси, 3-метилбут-2-илокси, 2-метилбут-2-илокси, 2,2,2-триметилет-1-илокси, *n*-гексокси и тому подобное.

[0028] «Гало», «галоген» и «галогено» могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к фтору, хлору, бром и йоду.

[0029] «Галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкинил» относятся, соответственно, к алкильным, алкенильным и алкинильным группам, замещенным одним или более атомами галогена, где алкил, алкенил и алкинил определены выше и обычно имеют указанное число атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, 1-фторэтил, 1,1-дифторэтил, 1-хлорэтил, 1,1-дихлорэтил, 1-фтор-1-метилэтил, 1-хлор-1-метилэтил и т. п.

[0030] «Циклоалкил» относится к насыщенным моноциклическим и бициклическим углеводородным группам, обычно имеющим определенное число атомов углерода, которые составляют кольцо или кольца (например, C_{3-8} -циклоалкил относится к циклоалкильной группе, имеющей от 3 до 8 атомов углерода в качестве кольцевых членов). Бициклические углеводородные группы могут включать в себя выделенные кольца (два кольца, не имеющие общих атомов углерода), спирокольца (два кольца, имеющие один общий атом углерода), конденсированные кольца (два кольца, имеющие два общих атома углерода и связь между двумя общими атомами углерода) и мостиковые кольца (два кольца, имеющие два общих атомов углерода, но не общую связь). Циклоалкильная группа может быть присоединена через любой атом кольца, если только такое присоединение не будет нарушать требования валентности, и, где указано, может необязательно включать в себя один или более неводородных заместителей, если такое замещение не будет нарушать

требования валентности.

[0031] Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т. п. Примеры конденсированных бициклических циклоалкильных групп включают в себя бицикло[2.1.0]пентанил (т. е. бицикло[2.1.0]пентан-1-ил, бицикло[2.1.0]пентан-2-ил и бицикло[2.1.0]пентан-5-ил), бицикло[3.1.0]гексанил, бицикло[3.2.0]гептанил, бицикло[4.1.0]гептанил, бицикло[3.3.0]октанил, бицикло[4.2.0]октанил, бицикло[4.3.0]нонанил, бицикло[4.4.0]деканил и т. п. Примеры мостиковых циклоалкильных групп включают в себя бицикло[2.1.1]гексанил, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, бицикло[3.2.1]октанил, бицикло[4.1.1]октанил, бицикло[3.3.1]нонанил, бицикло[4.2.1]нонанил, бицикло[3.3.2]деканил, бицикло[4.2.2]деканил, бицикло[4.3.1]деканил, бицикло[3.3.3]ундеканил, бицикло[4.3.2]ундеканил, бицикло[4.3.3]додеканил и т. п. Примеры спироциклоалкильных групп включают в себя спиро[3.3]гептанил, спиро[2.4]гептанил, спиро[3.4]октанил, спиро[2.5]октанил, спиро[3.5]нонанил и т. п. Примеры выделенных бициклических циклоалкильных групп включают в себя группы, полученные из би(циклобутана), циклобутанциклопентана, би(циклопентана), циклобутанциклогексана, циклопентанциклогексана, би(циклогексана) и т. п.

[0032] «Циклоалкандиил» относится к двухвалентным циклоалкильным группам, где циклоалкил определен выше и обычно имеет определенное число атомов углерода (например, C_{3-4} циклоалкандиил относится к циклоалкандиильной группе, имеющей от 3 до 4 (т. е. 3 или 4) атомов углерода, C_{3-6} циклоалкандиил относится к циклоалкандиильной группе, имеющей от 3 до 6 атомов углерода, и т. п.). Примеры циклоалкандиильных групп включают в себя циклопропан-1,1-диил, циклопропан-1,2-диил, циклобутан-1,1-диил, циклобутан-1,2-диил и т. п.

[0033] «Циклоалкилиден» относится к двухвалентным моноциклическим циклоалкильным группам, где циклоалкил определен выше, которые присоединены через один атом углерода в группе и обычно имеют определенное число атомов углерода, которые составляют кольцо (например, C_{3-6} циклоалкилиден относится к циклоалкилиденовой группе, имеющей от 3 до 6 атомов углерода в качестве кольцевых членов). Примеры включают в себя циклопропилиден, циклобутилиден, циклопентилиден и циклогексилиден.

[0034] «Циклоалкенил» относится к частично ненасыщенным моноциклическим и бициклическим углеводородным группам, обычно имеющим определенное число атомов углерода, которые составляют кольцо или кольца. Как и в случае циклоалкильных групп, бициклические циклоалкенильные группы могут включать в себя выделенные, спиро, конденсированные или мостиковые кольца. Аналогично, циклоалкенильная группа может быть присоединена через любой атом кольца и, где указано, может необязательно включать в себя один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будет нарушать требования валентности. Примеры циклоалкенильных групп

включают в себя частично ненасыщенные аналоги циклоалкильных групп, описанных выше, такие как циклобутенил (т. е. циклобутен-1-ил и циклобутен-3-ил), циклопентенил, циклогексенил, бицикло[2.2.1]гепт-2-енил и т. п.

[0035] «Арил» относится к полностью ненасыщенным моноциклическим ароматическим углеводородам и к полициклическим углеводородам, имеющим по меньшей мере одно ароматическое кольцо, причем как моноциклические, так и полициклические арильные группы обычно имеют определенное число атомов углерода, которые составляют их кольцевых членов (например, C_{6-14} арил относится к арильной группе, имеющей 6-14 атомов углерода в качестве кольцевых членов). Группа может быть присоединена через любой атом кольца и, где указано, может необязательно включать в себя один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будет нарушать требования валентности. Примеры арильных групп включают в себя фенил, бифенил, циклобутанбензенил, инденил, нафталенил, бензоциклогептанил, бифениленил, флуоренил, группы, полученные из катиона циклогептатриена, и т. п.

[0036] «Арилен» относится к двухвалентным арильным группам, где арил определен выше. Примеры ариленовых групп включают в себя фенилен (то есть бензол-1,2-диил).

[0037] «Гетероцикл» и «гетероциклил» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к насыщенным или частично ненасыщенным моноциклическим или бициклическим группам, имеющим атомы кольца, состоящие из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Как моноциклические, так и бициклические группы обычно имеют определенное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C_{2-8} гетероциклил относится к гетероциклильной группе, имеющей от 2 до 8 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов). Как и в случае бициклических циклоалкильных групп, бициклические гетероциклильные группы могут включать в себя выделенные кольца, спирокольца, конденсированные кольца и мостиковые кольца, в которых по меньшей мере одно из колец включает в себя один или более гетероатомов. Гетероциклильная группа может быть присоединена через любой кольцевой атом и, где указано, может необязательно включать в себя один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будет нарушать требования валентности или не приведет к получению химически нестабильного соединения. Примеры гетероциклильных групп включают в себя оксиранил, тиранил, азиридирил (например, азиридин-1-ил и азиридин-2-ил), оксетанил, тиетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, 1,4-оксатианил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, 1,4-азатианил, оксепанил, тиепанил, азепанил, 1,4-диоксепанил, 1,4-оксатиепанил, 1,4-оксаазепанил, 1,4-дитиепанил, 1,4-тиазепанил, 1,4-дiazепанил, 3,4-дигидро-2*H*-пиранил, 3,6-дигидро-2*H*-пиранил, 2*H*-пиранил, 1,2-дигидропиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,5,6-тетрагидропиридинил, 1,6-дигидропиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиримидинил и 1,2-дигидропиразоло[1,5-*d*][1,2,4]триазинил.

[0038] «Гетероциклодиил» относится к гетероциклильным группам, которые

присоединены через два атома кольца группы, где гетероцикллил определен выше. Обычно они имеют определенное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C_{2-8} гетероциклодиил относится к гетероциклодиильной группе, имеющей от 2 до 8 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов). Примеры гетероциклодиильных групп включают в себя поливалентные аналоги гетероциклических групп, описанных выше, такие как морфолин-3,4-диил, пирролидин-1,2-диил, 1-пирролидинил-2-илиден, 1-пиридирил-2-илиден, 1-(4*H*)-пиразолил-5-илиден, 1-(3*H*)-имидазолил-2-илиден, 3-оксазолил-2-илиден, 1-пиперидинил-2-илиден, 1-пиперазинил-6-илиден и т. п.

[0039] «Гетероароматический» и «гетероарильный» могут использоваться взаимозаменяемо и относятся к ненасыщенным моноциклическим ароматическим группам и к полициклическим группам, имеющим по меньшей мере одно ароматическое кольцо, причем каждая из групп имеет кольцевые атомы, состоящие из атомов углерода и 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Как моноциклические, так и полициклические группы обычно имеют определенное число атомов углерода в качестве кольцевых членов (например, C_{1-9} гетероарил относится к гетероарильной группе, имеющей от 1 до 9 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов) и могут включать в себя любую бициклическую группу, в которой любой из перечисленных выше моноциклических гетероциклов конденсирован с бензольным кольцом. Гетероарильная группа может быть присоединена через любой атом кольца (или атомы кольца для конденсированных колец) и, где указано, может необязательно включать в себя один или более неводородных заместителей, если такое присоединение или замещение не будет нарушать требования валентности или не приведет к получению химически нестабильного соединения. Примеры гетероарильных групп включают в себя моноциклические группы, такие как пирролил (например, пиррол-1-ил, пиррол-2-ил и пиррол-3-ил), фуранил, тиенил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,4-триазолил, 1-окса-2,3-диазолил, 1-окса-2,4-диазолил, 1-окса-2,5-диазолил, 1-окса-3,4-диазолил, 1-тия-2,3-диазолил, 1-тия-2,4-диазолил, 1-тия-2,5-диазолил, 1-тия-3,4-диазолил, тетразолил, пиридирил, пиридазинил, пиримидинил и пиразинил.

[0040] Примеры гетероарильных групп также включают в себя бициклические группы, такие как бензофуранил, изобензофуранил, бензотиенил, бензо[*c*]тиенил, 1*H*-индолил, 3*H*-индолил, изоиндолил, 1*H*-изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, бензимидазолил, 1*H*-индазолил, 2*H*-индазолил, бензотриазолил, 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридирил, 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридирил, 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридирил, 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридирил, 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридирил, 3*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридирил, 1*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридирил, 1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридирил, 1*H*-пиразоло[3,4-*c*]пиридирил, 1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридирил, 7*H*-пуририл, индолизинил, имидазо[1,2-*a*]пиридирил, имидазо[1,5-*a*]пиридирил, пиразоло[1,5-*a*]пиридирил, пирроло[1,2-*b*]пиридазинил, имидазо[1,2-*c*]пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хиназолинил,

хиноксалинил, фталазинил, 1,6-нафтиридинил, 1,7-нафтиридинил, 1,8-нафтиридинил, 1,5-нафтиридинил, 2,6-нафтиридинил, 2,7-нафтиридинил, пиридо[3,2-*d*]пиримидинил, пиридо[4,3-*d*]пиримидинил, пиридо[3,4-*d*]пиримидинил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинил, пиридо[2,3-*b*]пиразинил, пиридо[3,4-*b*]пиразинил, пиримидо[5,4-*d*]пиримидинил, пиразино[2,3-*b*]пиразинил, пиримидо[4,5-*d*]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразинил, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинил, 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил, 2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол, бензо[*d*]тиазол, 2,3-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, 2,3-дигидро-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридинил, тетразоло[1,5-*a*]пиридинил, 7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидинил, пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, 4,5-дигидро-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидинил, 2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пуридил, 5*H*-пирроло[2,3-*b*]пиразинил, имидазо[1,2-*a*]пиразинил, имидазо [1,2-*b*]пиридазинил и 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразинил.

[0041] «Гетероарилен» относится к гетероарильным группам, которые присоединены через два атома кольца группы, где гетероарил определен выше. Обычно они имеют определенное число атомов углерода в своем кольце или кольцах (например, C₃₋₅ гетероарилен относится к гетероариленовой группе, имеющей от 3 до 5 атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов в качестве кольцевых членов). Примеры гетероариленовых групп включают в себя мнововалентные аналоги гетероарильных групп, описанных выше, такие как пиридин-2,3-диил, пиридин-3,4-диил, пиразол-4,5-диил, пиразол-3,4-диил и т. п.

[0042] «Окс» относится к кислороду с двойной связью (=O).

[0043] «Уходящая группа» относится к любой группе, которая покидает молекулу во время процесса фрагментации, включая реакции замещения, реакции удаления и реакции добавления-удаления. Уходящие группы могут быть нуклеофугальными, в которых группа уходит с парой электронов, которые ранее служили связью между уходящей группой и молекулой, или могут быть электрофугальными, в которых группа уходит без пары электронов. Способность уходящей нуклеофугальной группы к покиданию зависит от ее основности, причем наиболее сильные основания являются самыми слабыми уходящими группами. Обычные нуклеофугальные уходящие группы включают в себя азот (например, из солей диазония); сульфонаты, включая алкилсульфонаты (например, мезилат), фторалкилсульфонаты (например, трифлат, гексафлат, нонафлат и трезилат) и арилсульфонаты (например, тозилат, брозилат, клозилат и нозилат). Другие включают в себя карбонаты, ионы галогенидов, анионы карбоксилатов, ионы фенолятов и алкоксиды. Некоторые более сильные основания, такие как NH₂⁻ и OH⁻, могут составлять лучшие уходящие группы, чего можно добиться путем обработки кислотой. Обычные электрофугальные уходящие группы включают в себя протон, CO₂ и металлы.

[0044] «Противоположный энантиомер» относится к молекуле, которая представляет собой ненакладываемое зеркальное отображение эталонной молекулы, которое может быть получено путем инвертирования всех стереогенных центров эталонной молекулы. Например, если эталонная молекула характеризуется абсолютной

стереохимической конфигурацией S , то противоположный энантиомер характеризуется абсолютной стереохимической конфигурацией R . Аналогично, если эталонная молекула характеризуется абсолютной стереохимической конфигурацией S , S , то противоположный энантиомер характеризуется абсолютной стереохимической конфигурацией R , R и т. п.

[0045] «Стереоизомер» и «стереоизомеры» соединения с заданной стереохимической конфигурацией относятся к противоположному энантиомеру соединения и любым диастереоизомерам, включая геометрические изомеры (Z/E) соединения. Например, если соединение характеризуется стереохимической конфигурацией S , R,Z , его стереоизомеры будут включать в себя его противоположный энантиомер, характеризующийся конфигурацией R , S,Z , и его диастереомеры, характеризующиеся конфигурацией S , S,Z , конфигурацией R , R,Z , конфигурацией S , R,E , конфигурацией R , S,E , конфигурацией S , S,E и конфигурацией R , R,E . Если стереохимическая конфигурация соединения не указана, тогда «стереоизомер» относится к любой из возможных стереохимических конфигураций соединения.

[0046] «По существу чистый стереоизомер» и его варианты относятся к образцу, содержащему соединение, имеющее специфическую стереохимическую конфигурацию и содержащему по меньшей мере около 95% образца.

[0047] «Чистый стереоизомер» и его варианты относятся к образцу, содержащему соединение, имеющее специфическую стереохимическую конфигурацию и содержащему по меньшей мере около 99,5% образца.

[0048] «Субъект» относится к млекопитающему, включая человека.

[0049] «Фармацевтически приемлемые» вещества относятся к тем веществам, которые подходят для введения субъектам.

[0050] «Лечение» относится к обращению, облегчению, ингибированию прогрессирования или предотвращению заболевания, нарушения или патологического состояния, к которому применяется такой термин, или к обращению, облегчению, ингибированию прогрессирования или предотвращению одного или нескольких симптомов такого заболевания, нарушения или патологического состояния.

[0051] «Лечение» относится к акту «лечения», как непосредственно определено выше.

[0052] «Лекарственный препарат», «лекарственное вещество», «активный фармацевтический ингредиент» и т. п. относятся к соединению (например, соединениям формулы 1, включая субгенерические соединения и соединения, конкретно названные в описании), которые можно использовать для лечения субъекта, нуждающегося в лечении.

[0053] «Эффективное количество» лекарственного препарата, «терапевтически эффективное количество» лекарственного препарата и т. п. относится к количеству лекарственного препарата, которое может быть использовано для лечения субъекта, и может зависеть, среди прочего, от массы тела и возраста субъекта, а также пути введения.

[0054] «Вспомогательное вещество» относится к любому разбавителю или носителю для лекарственного препарата.

[0055] «Фармацевтическая композиция» относится к комбинации одного или более лекарственных веществ и одного или более вспомогательных веществ.

[0056] «Лекарственный продукт», «фармацевтическая лекарственная форма», «лекарственная форма», «готовая лекарственная форма» и т. п. относятся к фармацевтической композиции, подходящей для лечения субъекта, нуждающегося в лечении, и обычно могут быть в форме таблеток, капсул, саше, содержащих порошок или гранулы, жидких растворов или суспензий, пластырей, пленок и т. п.

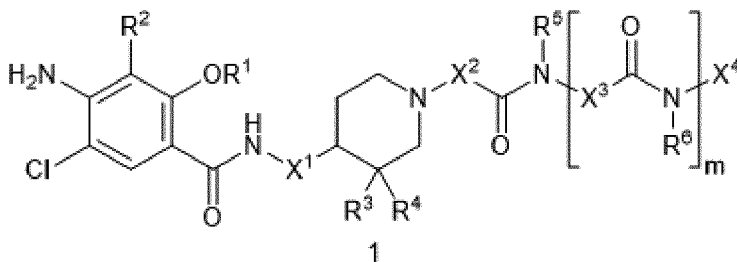
[0057] «Состояние, связанное с 5-HT₄R» и подобные фразы относятся к заболеванию, нарушению или патологическому состоянию у субъекта, для которого активация (агонизм) 5-HT₄R может обеспечить терапевтический или профилактический эффект.

[0058] В описании могут использоваться следующие сокращения: Ac (ацетил); ACN (ацетонитрил); AIBN (азо-бис-изобутиронитрил); АФИ (активный фармацевтический ингредиент); водн. (водный); B₂pin₂ (4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан)); BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил); Bn (бензил); Boc (*трет*-бутоксикарбонил); Cbz (карбобензилокси); CDI (1,1'-карбонилдиимидазол); dba (дибензилиденацетон); DAST (*N*, *N*-диэтиламиносеры трифторид); DCC (1,3-дициклогексилкарбодиимид); DCE (1,1-дихлорэтан); ДХМ (дихлорметан); DIAD (диизопропилазодикарбоксилат); DIBAL-H (диизобутилалюминия гидрид); DIPEA (*N*, *N*-диизопропилэтиламин, основание Хюнига); DMA (*N*, *N*-диметилацетамид); DMAP (4-диметиламинопиридин); DME (1,2-диметоксиэтан); ДМФА (*N*, *N*-диметилформамид); ДМСО (диметилсульфоксид); dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен); DTT (дитиотреитол); EC₅₀ (эффективная концентрация при полумаксимальной реакции); EDA (этоксилированный додециловый спирт, Brij®35); EDC (*N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид); ЭДТК (этилендиаминтетрауксусная кислота); э. и. (энантиомерный избыток); экв. (эквиваленты); Et (этил); Et₃N (триэтиламин); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); HATU (2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат(V)); HEPES (4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоная кислота); HOAc (уксусная кислота); HOBt (1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ол); IC₅₀ (концентрация при 50% ингибировании); IPA (изопропанол); IPAc (изопропилацетат); IPE (изопропиловый эфир); KO^{*t*}-Bu (третичный бутоксид калия); LDA (диизопропиламид лития); LiHMDS (бис(триметилсилил)амид лития); mCPBA (*m*-хлорпероксибензойная кислота); Me (метил); MeOH (метанол); MTBE (метил-*трет*-бутиловый эфир); т. пл. (точка плавления); *n*-BuLi (*n*-бутиллитий); NaO^{*t*}-Bu (третичный бутоксид натрия); NBS (*N*-бромсукцинимид); NCS (*N*-хлорсукцинимид); NIS (*N*-йодосукцинимид); NMM (*N*-метилморфолин); NMP (*N*-метилпирролидон); OTf (трифлат); PdCl₂(dtbpf) (дихлор[1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II)); PE (петролейный эфир); Ph (фенил); pEC₅₀ (-log₁₀(EC₅₀), где EC₅₀ указано в молярных (M) единицах); pIC₅₀ (-log₁₀(IC₅₀), где IC₅₀ указано в молярных (M) единицах); Pr (пропил); *c*-Pr (циклопропил), *i*-Pr (изопропил); ПТФЭ (политетрафторэтилен); Py (пиридин); рац. (рацемическая смесь); к. т. (комнатная

температура, приблизительно от 20°C до 25°C); SEM (2-(триметилсилил)этоксиметил); SEM-Cl ((2-хлорметоксиэтил)триметилсилан); СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография); ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид); TBAF (тетрабутиламмония фторид); TBS (*трет*-бутилдиметилсилил); TBSCl (*трет*-бутилхлордиметилсилан); TCEP (*трис*(2-карбоксиэтил)фосфин); TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил); TFA (трифторуксусная кислота); TFAA (2,2,2-трифторуксусный ангидрид); ТГФ (тетрагидрофуран); ТСХ (тонкослойная хроматография); ТМЭДА (тетраметилэтилендиамин); TMS (триметилсилил) и Трис-буфер (2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диольный буфер).

[0059] Как описано ниже, настоящее описание относится к соединениям формулы 1 и их фармацевтически приемлемым солям. Настоящее описание также касается материалов и способов получения соединений формулы 1, фармацевтических композиций, которые их содержат, и применения соединений формулы 1 и их фармацевтически приемлемых солей (необязательно в комбинации с другими фармакологически активными агентами) для лечения заболеваний, нарушений или патологических состояний, связанных с 5-HT₄R, включая расстройства перистальтики ЖКТ.

[0060] Соединения формулы 1 включают в себя те соединения, в которых (1):



m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

R^1 представляет собой метил, а R^2 представляет собой водород, или R^1 и R^2 вместе образуют этан-1,2-диил, который связывает атомы кислорода и углерода, к которым R^1 и R^2 соответственно присоединены;

R^3 и R^4 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-3} алкокси;

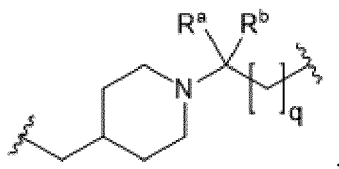
R^5 и R^6 каждый независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещенным необязательным заместителем, выбранным из гидроксигруппы, фосфогруппы, сульфогруппы и аминогруппы, причем необязательный амино-заместитель является незамещенным или замещенным 1 или 2 необязательными заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила;

X^1 выбран из связи и метан-1,1-дила;

X^2 выбран из

(а) пентан-1,5-дила, который является незамещенным или замещенным 1-5 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкила, причем один из атомов углерода пентан-1,5-дильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-дильном заместителе; и

(b) фрагмента, представленного формулой



где

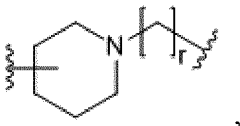
R^a и R^b каждый представляет собой водород или вместе представляют собой оксо; и

q представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10;

X^3 выбран из

(a) C_{1-11} алкандиила, причем от 0 до 3 атомов углерода алкандиильного заместителя могут быть необязательно заменены один к одному атомами кислорода, при условии что каждый заменяющий атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в алкандиильном заместителе и любые два заменяющих атома кислорода разделены по меньшей мере одним атомом углерода; и

(b) фрагмента, представленного формулой,



где g представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7; и

X^4 выбран из

(a) C_{3-6} алкила, который замещен 3-6 гидрокси-заместителями;

(b) C_{1-3} алкила, который замещен фосфоно- или сульфо-заместителями; и

(c) циклогексила, который замещен 3-6 заместителями, независимо выбранными из гидрокси и гидроксиметила;

причем заключенные в скобки фрагменты в формуле 1 и в формулах для X^2 и X^3 присутствуют m , q или g количество раз, соответственно, и каждый  представляет собой точку присоединения в формулах для X^2 и X^3 .

[0061] В дополнение к варианту осуществления (1) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(2) R^1 представляет собой метил, а R^2 представляет собой водород.

[0062] В дополнение к варианту осуществления (2) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(3) X^1 представляет собой связь.

[0063] В дополнение к варианту осуществления (1) выше соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

[0064] В дополнение к варианту осуществления (1) выше соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(4) R^1 и R^2 вместе образуют этан-1,2-диил, который связывает атомы кислорода и углерода, к которым R^1 и R^2 соответственно присоединены.

[0065] В дополнение к варианту осуществления (4) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

- (5) X^1 представляет собой связь; или
- (6) X^1 представляет собой метан-1,1-диил.

[0066] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(6) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

- (7) R^3 и R^4 каждый независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила и C_{1-3} алкокси;
- (8) R^3 и R^4 каждый независимо выбран из водорода и C_{1-3} алкокси; или
- (9) R^3 и R^4 каждый независимо выбран из водорода и метокси.

[0067] В дополнение к вариантам осуществления (7)-(9) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

- (10) R^3 и R^4 являются разными.

[0068] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(6) выше соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

- (11) R^3 и R^4 каждый представляет собой водород.

[0069] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(11) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(12) X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным или замещенным 1-5 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкила, причем один из атомов углерода пентан-1,5-диильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-диильном заместителе;

(13) X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным или замещенным 1-5 необязательными заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила, причем один из атомов углерода пентан-1,5-диильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-диильном заместителе;

(14) X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным или замещенным 1-5 необязательными заместителями, выбранными из метила и этила, причем один из атомов углерода пентан-1,5-диильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-диильном заместителе; или

(15) X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным или замещенным 1-5 необязательными заместителями, выбранными из метила, причем один из атомов углерода пентан-1,5-диильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-диильном заместителе.

[0070] В дополнение к вариантам осуществления (12)-(15) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

- (16) X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным или

замещенным 1-3 необязательными заместителями;

(17) X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным или замещенным 1-2 необязательными заместителями;

(18) X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным или замещенным 1 необязательным заместителем; или

[0071] В дополнение к варианту осуществления (12) выше соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(19) X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным.

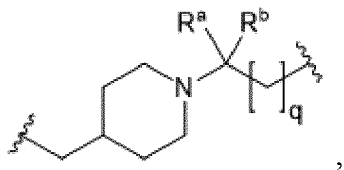
[0072] В дополнение к вариантам осуществления (12)-(19) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(20) X_2 представляет собой $-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$; или

(21) X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, в котором ни один из атомов углерода пентан-1,5-диильного заместителя не является необязательно замененным атомом кислорода.

[0073] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(21) выше соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(22) X^2 представляет собой фрагмент, представленный формулой



где

R^a и R^b каждый представляет собой водород или вместе представляют собой оксо; и q представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

[0074] В дополнение к варианту осуществления (22) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(23) R^a и R^b каждый представляет собой водород; или

(24) R^a и R^b вместе представляют собой оксо.

[0075] В дополнение к вариантам осуществления (22)-(24) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(25) q представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

[0076] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(24) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(26) R^5 выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который является незамещенным;

(27) R^5 выбран из водорода, метила, этила и изопропила;

(28) R^5 выбран из водорода и метила; или

(29) R^5 представляет собой водород.

[0077] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(29) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(30) X^3 представляет собой C_{1-11} алкандиил, причем от 0 до 3 атомов углерода

алкандиильного заместителя могут быть необязательно заменены один к одному атомами кислорода, при условии что каждый заменяющий атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в алкандиильном заместителе и любые два заменяющих атома кислорода разделены по меньшей мере одним атомом углерода;

(31) X^3 представляет собой C_{1-11} алкандиил, причем от 0 до 3 атомов углерода алкандиильного заместителя могут быть необязательно заменены один к одному атомами кислорода, при условии что каждый заменяющий атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в алкандиильном заместителе и любые два заменяющих атома кислорода разделены по меньшей мере двумя атомами углерода;

(32) X^3 представляет собой C_{1-11} алкандиил, причем от 0 до 3 атомов углерода алкандиильного заместителя могут быть необязательно заменены один к одному атомами кислорода, при условии что каждый заменяющий атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в алкандиильном заместителе, любые два заменяющих атома кислорода разделены по меньшей мере двумя атомами углерода, и ни один из атомов кислорода непосредственно не связан с концевым атомом углерода алкандиильного заместителя;

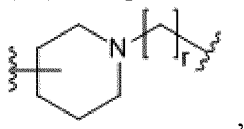
(33) X^3 представляет собой $-(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2-$;

(34) X^3 представляет собой $-(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2O(CH_2)_2-$;

(35) X^3 представляет собой C_{1-11} алкандиил, в котором ни один из атомов углерода алкандиильного заместителя не заменен атомами кислорода;

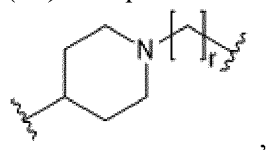
(36) X^3 представляет собой C_{1-7} алкандиил, в котором ни один из атомов углерода алкандиильного заместителя не заменен атомами кислорода;

(37) X^3 представляет собой фрагмент, представленный формулой,



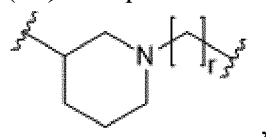
где r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7;

(38) X^3 представляет собой фрагмент, представленный формулой,



где r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7; или

(39) X^3 представляет собой фрагмент, представленный формулой,



где r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7.

[0078] В дополнение к вариантам осуществления (37)-(39) в предыдущем абзаце соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(40) r представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5, 6 и 7.

[0079] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(40) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(41) R^6 выбран из водорода и C_{1-3} алкила, который является незамещенным или замещенным необязательным заместителем, выбранным из гидрокси, фосфоно, сульфо и диметиламино;

(42) R^6 выбран из водорода, метила, гидроксиэтила, фосфоноэтила, сульфоэтила и диметиламинопропила; или

(43) R^6 представляет собой водород.

[0080] В дополнение к вариантам осуществления (1)-(43) в предыдущих абзацах соединения формулы 1 включают в себя соединения, в которых:

(44) X^4 представляет собой C_{3-6} алкил, который замещен 3-6 гидрокси-заместителями;

(45) X^4 представляет собой гексил, который замещен 3-6 гидрокси-заместителями;

(46) X^4 представляет собой 2,3,4,5,6-пентагидроксигексил;

(47) X^4 представляет собой (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил или его стереоизомер;

(48) X^4 представляет собой C_{1-3} алкил, который замещен фосфоно- или сульфо-заместителями;

(49) X^4 представляет собой фосфоноэтил;

(50) X^4 представляет собой сульфоэтил;

(51) X^4 представляет собой циклогексил, который замещен 3-6 заместителями, независимо выбранными из гидрокси и гидроксиметила;

(52) X^4 представляет собой 2,3,4,5-тетрагидрокси-5-(гидроксиметил)циклогексил; или

(53) X^4 представляет собой (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетрагидрокси-5-(гидроксиметил)циклогексил или его стереоизомер.

[0081] Соединения формулы 1 включают в себя варианты осуществления (1)-(53), описанные в предыдущих абзацах, и все соединения, конкретно названные в примерах, и могут существовать в виде солей, комплексов, сольватов, гидратов и жидких кристаллов. Аналогично, соединения формулы 1, которые являются солями, могут существовать в виде комплексов, сольватов, гидратов и жидких кристаллов.

[0082] Соединения формулы 1 могут образовывать фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты. Эти соли включают в себя соли присоединения кислоты (включая дикислоты) и основные соли. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, бромистоводородная кислота, йодоводородная кислота, фтористоводородная кислота и фосфористые кислоты, а также нетоксичные соли, полученные из органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные

алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алкандионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т. п. Такие соли включают в себя соли, а именно ацетат, адипат, аспартат, бензоат, безилат, бикарбонат, карбонат, бисульфат, сульфат, борат, камзилат, цитрат, цикламат, эдисилат, эзилат, формиат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гексафторфосфат, гибензат, гидрохлорид/хлорид, гидробромид/бромид, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат, пироглутамат, сахарат, стеарат, сукцинат, таннат, тартрат, тозилат, трифторацетат и ксинафоат.

[0083] Фармацевтически приемлемые основные соли включают в себя соли, полученные из оснований, включая катионы металлов, такие как катионы щелочных или щелочноземельных металлов, а также амины. Примеры подходящих катионов металлов включают в себя натрий, калий, магний, кальций, цинк и алюминий. Примеры подходящих аминов включают в себя аргинин, *N*, *N'*-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтиламин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, глицин, лизин, *N*-метилглюкамин, оламин, 2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диол и прокаин. Обсуждение применимых солей присоединения кислоты и основных солей см. в S. M. Berge et al., *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19; см. также Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (2002).

[0084] Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены различными способами. Например, соединение формулы 1 могут подвергать реакции с соответствующей кислотой или основанием с получением желаемой соли. Альтернативно, прекурсор соединения формулы 1 могут подвергать реакции с кислотой или основанием для удаления кислото- или основно-лабильной защитной группы или для открытия лактонной или лактамной группы прекурсора. Кроме того, соль соединения формулы 1 может быть превращена в другую соль (или в свободную форму) путем обработки соответствующей кислотой или основанием или путем введения в контакт с ионообменной смолой. После реакции соль может быть выделена посредством фильтрации, если она выпадает в осадок из раствора, или посредством выпаривания для восстановления соли. Степень ионизации соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

[0085] Соединения формулы 1 могут существовать в континууме твердых состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. Термин «аморфный» относится к состоянию, при котором материал не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Обычно такие материалы не дают отличительных рентгеновских дифрактограмм и, хотя они проявляют свойства твердого вещества, более формально они описаны как жидкость. При нагревании происходит изменение свойств твердого вещества на свойства жидкого, что характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка («стеклование»). Термин

«кристаллический» относится к твердой фазе, в которой материал имеет упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает отличительную рентгеновскую дифрактограмму с определенными пиками. Такие материалы при достаточном нагревании также будут проявлять свойства жидкости, но при переходе от твердого к жидкому состоянию характерно изменение фазы, обычно первого порядка («точка плавления»).

[0086] Соединения формулы 1 также могут существовать в несольватированных и сольватированных формах. Термин «сольват» описывает молекулярный комплекс, включающий в себя соединение и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя (например, этанола). Термин «гидрат» представляет собой сольват, в котором растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты включают в себя сольваты, в которых растворитель может быть замещен изотопом (например, D₂O, ацетон-*d*₆, ДМСО-*d*₆).

[0087] В настоящее время принята система классификации сольватов и гидратов органических соединений, которая проводит различие между изолированным участком, каналом и координированными ионами металлов сольватами и гидратами. См., например, K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* (1995). Сольваты и гидраты изолированных центров представляют собой те, в которых молекулы растворителя (например, воды) изолированы от прямого контакта друг с другом посредством промежуточных молекул органического соединения. В канальных сольватах молекулы растворителя находятся в решетчатых каналах, где они находятся рядом с другими молекулами растворителя. В координированных ионами металлов сольватах молекулы растворителя связаны с ионом металла.

[0088] Когда растворитель или вода тесно связаны, комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию, независимую от влажности. Тем не менее, если растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и в гигроскопических соединениях, содержание воды или растворителя будет зависеть от влажности и условий высушивания. В таких случаях, как правило, наблюдается нестехиометрия.

[0089] Соединения формулы 1 также могут существовать в виде многокомпонентных комплексов (отличных от солей и сольватов), в которых соединение (лекарственный препарат) и по меньшей мере один другой компонент присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Комплексы данного типа включают в себя клатраты (комплексы включения лекарственный препарат-хозяин) и сокристаллы. Последние обычно определяются как кристаллические комплексы нейтральных молекулярных компонентов, которые связаны друг с другом посредством нековалентных взаимодействий, но также могут представлять собой комплекс нейтральной молекулы с солью. Сокристаллы могут быть получены кристаллизацией из расплава, перекристаллизацией из растворителей или физическим измельчением компонентов вместе. См., например, O. Almarsson and M. J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) 17:1889-1896. Общий обзор многокомпонентных комплексов см. в J. K. Halebian, *J. Pharm. Sci.* (1975) 64(8):1269-88.

[0090] При воздействии подходящих условий соединения формулы 1 могут существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкий кристалл). Мезоморфное состояние находится между истинным кристаллическим состоянием и истинным жидким состоянием (расплав или раствор). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, описан как «термотропный», а мезоморфизм, возникающий в результате добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, описан как «лиотропный». Соединения, которые обладают потенциалом образовывать лиотропные мезофазы, описаны как «амфифильные» и включают в себя молекулы, которые обладают полярным ионным фрагментом (например, $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$, $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) или полярным неионным фрагментом (таким как $-\text{N}^-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$). См., например, N. H. Hartshorne and A. Stuart, *Crystals and the Polarizing Microscope* (4th ed, 1970).

[0091] Каждое соединение формулы 1 может существовать в виде полиморфов, стереоизомеров, таутомеров или их некоторой комбинации, может быть мечено изотопами, может быть получено путем введения пролекарства или образовывать метаболит после введения.

[0092] «Пролекарства» относятся к соединениям, обладающим слабой фармакологической активностью или не обладающие ею вообще, которые могут при метаболизации *in vivo* превращаться в соединения, обладающие желаемой фармакологической активностью. Пролекарства могут быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в фармакологически активных соединениях, на «про-фрагменты», как описано, например, в H. Bundgaard, *Design of Prodrugs* (1985). Примеры пролекарств включают в себя сложноэфирные, эфирные или амидные производные соединений формулы 1, содержащие карбоновую кислоту, гидроксильные или аминокислотные группы, соответственно. Дальнейшие обсуждения пролекарств см., например, в T. Higuchi and V. Stella «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», *ACS Symposium Series* 14 (1975) и E. B. Roche ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design* (1987).

[0093] «Метаболиты» относятся к соединениям, образующимся *in vivo* при введении фармакологически активных соединений. Примеры включают в себя производные гидроксиметила, гидроксильные, вторичных аминокислот, первичных аминокислот, фенола и производные карбоновой кислоты соединений формулы 1, имеющих метильную, алкоксильную, третичную амино-, вторичную амино-, фенильную и амидную группы, соответственно.

[0094] Соединения формулы 1 могут существовать в виде стереоизомеров, которые образуются в результате присутствия одного или более стереогенных центров, одной или более двойных связей или обоих. Стереоизомеры могут быть чистыми, по существу чистыми или смесями. Такие стереоизомеры могут также образовываться из солей присоединения кислот или основных солей, в которых противоион является оптически активным, например, если противоион представляет собой D-лактат или L-лизин.

[0095] Соединения формулы 1 могут существовать в виде таутомеров, которые являются изомерами, образующимися в результате таутомеризации. Таутомерная изомерия включает в себя, например, таутомерию имин-енамина, кето-енола, оксим-нитрозо и амид-

имидной кислоты.

[0096] Соединения формулы 1 могут проявлять более одного типа изомерии.

[0097] Геометрические (*цис/транс*) изомеры могут быть разделены обычными методами, такими как хроматография и фракционная кристаллизация.

[0098] Обычные методы получения или выделения соединения, имеющего конкретную стереохимическую конфигурацию, включают в себя хиральный синтез из подходящего оптически чистого прекурсора или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Альтернативно, рацемат (или рацемический прекурсор) может взаимодействовать с подходящим оптически активным соединением, например, спиртом, или в случае, если соединение формулы 1 содержит кислотный или основной фрагмент, кислотой или основанием, например, винной кислотой или 1-фенилэтиламином. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена с помощью хроматографии, фракционной кристаллизации и т. п., а соответствующий диастереоизомер превращен в соединение с необходимой стереохимической конфигурацией. Дальнейшее обсуждение методов разделения стереоизомеров см. в E. L. Eliel and S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds* (1994).

[0099] Соединения формулы 1 могут иметь изотопные вариации, в которых по меньшей мере один атом заменен атомом с тем же атомным числом, но с атомной массой, отличной от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Изотопы, подходящие для включения в соединения формулы 1, включают в себя, например, изотопы водорода, такие как ^2H и ^3H ; изотопы углерода, такие как ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C ; изотопы азота, такие как ^{13}N и ^{15}N ; изотопы кислорода, такие как ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O ; изотопы серы, такие как ^{35}S ; изотопы фтора, такие как ^{18}F ; изотопы хлора, такие как ^{36}Cl , и изотопы йода, такие как ^{123}I и ^{125}I . Применение изотопных вариантов (например, дейтерия, ^2H) может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение требуемой дозировки. Кроме того, некоторые изотопные вариации раскрытых соединений могут включать в себя радиоактивный изотоп (например, тритий, ^3H или ^{14}C), который может быть использован в исследованиях распределения лекарственного препарата и/или субстрата в тканях. Замещение позитрон-излучающими изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть применимо в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости субстратных рецепторов. Меченные изотопом соединения могут быть получены способами, аналогичными тем, которые описаны в другом месте в данном документе, с использованием подходящего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента.

[0100] Соединения формулы 1 могут быть получены с использованием методик, описанных ниже. Некоторые схемы и примеры могут опускать подробное описание общих реакций, включая окисление, восстановление и т. п., методов разделения (экстракция, выпаривание, осаждение, хроматография, фильтрация, растирание, кристаллизация и т. п.)

и аналитических процедур, которые известны специалистам в области органической химии. Подробное описание таких реакций и методов можно найти в нескольких научных трудах, включая Richard Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1999), и в многотомных сериях под редакцией Michael B. Smith and others, *Compendium of Organic Synthetic Methods* (1974 *et seq.*). Исходные материалы и реагенты могут быть получены из коммерческих источников или могут быть получены с использованием методов, описанных в литературе. В некоторых схемах реакций могут отсутствовать незначительные продукты, образующиеся в результате химических превращений (например, спирт при гидролизе сложного эфира, CO_2 при декарбоксилировании двухосновной кислоты и т. п.). Кроме того, в некоторых случаях промежуточные продукты реакции могут быть использованы на последующих стадиях без выделения или очистки (т. е. *in situ*).

[0101] В некоторых схемах реакций и примерах, приведенных ниже, определенные соединения могут быть получены с использованием защитных групп, которые предотвращают нежелательную химическую реакцию в реакционноспособных центрах. Защитные группы также могут быть использованы для повышения растворимости или другого изменения физических свойств соединения. Обсуждение стратегий защитных групп, описание материалов и способов установки и удаления защитных групп и подборку используемых защитных групп для общих функциональных групп, включая амины, карбоновые кислоты, спирты, кетоны, альдегиды и т. п., см. в T. W. Greene and P. G. Wuts, *Protecting Groups in Organic Chemistry* (1999) и P. Kocienski, *Protective Groups* (2000).

[0102] Как правило, химические трансформации, описанные в спецификации, могут проводиться с использованием по существу стехиометрических количеств реагентов, хотя для некоторых реакций может быть полезно использование избытка одного или более реагентов. Кроме того, многие из реакций, описанных в спецификации, могут проводиться при комнатной температуре (к. т.) и давлении окружающей среды, но в зависимости от кинетики реакции, выходов и т. п. некоторые реакции могут протекать при повышенных давлениях или проводиться при более высоких температурах (например, условия нагревания с обратным холодильником) или более низких температурах (например, от -78°C до 0°C). Любая ссылка в раскрытии и формуле изобретения на стехиометрический диапазон, температурный диапазон, диапазон pH и т. п., даже если специально используется слово «диапазон», также включает указанные конечные точки.

[0103] Во многих химических трансформациях могут также использоваться один или более совместимых растворителей, которые могут оказывать влияние на скорость реакции и выход. В зависимости от природы реагентов один или более растворителей могут представлять собой полярные протонные растворители (включая воду), полярные апротонные растворители, неполярные растворители или некоторые комбинации. Типичные растворители включают в себя насыщенные алифатические углеводороды (например, *n*-пентан, *n*-гексан, *n*-гептан, *n*-октан, циклогексан, метилциклогексан); ароматические углеводороды (например, бензол, толуол, ксилолы); галогенированные углеводороды (например, метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод);

алифатические спирты (например, метанол, этанол, пропан-1-ол, пропан-2-ол, бутан-1-ол, 2-метилпропан-1-ол, бутан-2-ол, 2-метилпропан-2-ол, пентан-1-ол, 3-метилбутан-1-ол, гексан-1-ол, 2-метоксиэтанол, 2-этоксиэтанол, 2-бутоксиэтанол, 2-(2-метоксиэтокси)этанол, 2-(2-этоксиэтокси)этанол, 2-(2-бутоксиэтокси)этанол); простые эфиры (например, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, дибутиловый эфир, 1,2-диметоксиэтан, 1,2-диэтоксиэтан, 1-метокси-2-(2-метоксиэтокси)этан, 1-этокси-2-(2-этоксиэтокси)этан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан); кетоны (например, ацетон, метилэтилкетон); сложные эфиры (метилацетат, этилацетат); азотсодержащие растворители (например, формамид, *N*, *N*-диметилформамид, ацетонитрил, *N*-метилпирролидон, пиридин, хинолин, нитробензол); серосодержащие растворители (например, дисульфид углерода, диметилсульфоксид, тетрагидротиофен-1,1-диоксид) и фосфорсодержащие растворители (например, гексаметилфосфорный триамид).

[0104] В приведенных ниже схемах идентификаторы заместителей (m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , X^1 , X^2 , X^3 и X^4) определены выше для формулы 1. Тем не менее, как упоминалось ранее, некоторые из исходных материалов и промежуточных соединений могут включать в себя защитные группы, которые удаляются до получения конечного продукта. В таких случаях идентификатор заместителя относится к фрагментам, определенным в формуле 1, и к таким фрагментам с соответствующими защитными группами (если явно не показано). Например, исходный материал или промежуточное соединение в схемах может включать в себя заместитель X^2 , имеющий потенциально реакционноспособную гидроксигруппу. В таких случаях X^1 может включать в себя фрагмент, например, с группой TBS или Ac, присоединенной к атому кислорода, или без нее.

[0105] На схемах A и B представлены общие способы получения соединений формулы 1. В соответствии со способом, представленным на схеме A, производное (A1) бензойной кислоты вводят в реакцию с производным (A2) аминопиперидина с получением промежуточного соединения (A3) защищенного амина пиперидина. На схеме A (и на схеме B) PG представляет собой подходящую аминозащитную группу, такую как Boc, Cbz, Bn и т. п. Реакцию можно проводить с использованием стандартных амидных связующих агентов, таких как HATU, DCC, гидрохлорид EDC, T3P и 2-хлор-1-метилпиридин-1-иума йодид, в присутствии ненуклеофильного основания (например, Et_3N , DIPEA) и одного или более совместимых растворителей (например, ACN, ДХМ, DMA, ДМФА, NMP, пиридина, ТГФ) и при температурах в диапазоне от около комнатной температуры до около 80°C. NOBt может быть использован для облегчения протекания реакции. Снятие защиты с промежуточного соединения (A3) пиперидина выполняют путем обработки концентрированной сильной кислотой, такой как 4 M HCl в диоксане, при комнатной или более низкой температуре (для удаления Boc) или путем введения в реакцию с H_2 в присутствии катализатора (например, Pd/C) и подходящего растворителя (например, MeOH) при температурах в диапазоне от около комнатной температуры до около 50°C (для удаления Cbz или Bn). Полученное промежуточное соединение (A4) пиперидина со снятой защитой вводят в реакцию с алкилбромидом (A5, R^7 =метил или этил) в присутствии

неорганического основания (например, K_2CO_3), катализатора (NaI или KI) и полярного апротонного растворителя (например, ДМФА, ACN) при повышенной температуре (до около $80^\circ C$) с получением промежуточного соединения (A6) сложного эфира. Сложный эфир (A6) затем гидролизуют путем обработки водным основанием (NaOH, LiOH) в подходящем растворителе (например, MeOH, ТГФ) при температурах в диапазоне от около $10^\circ C$ до около $80^\circ C$ с получением промежуточного соединения (A7) карбоновой кислоты.

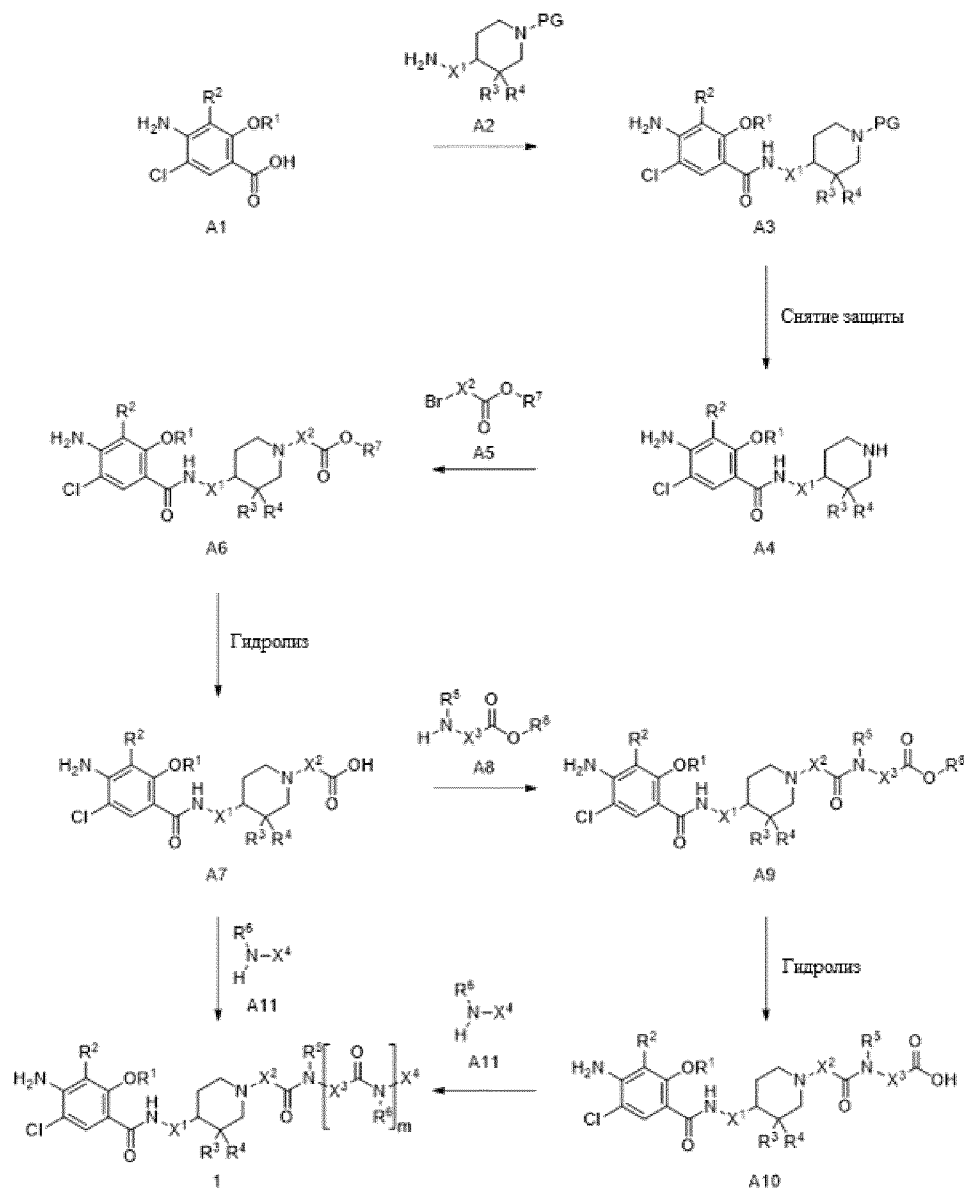


Схема А

[0106] Для соединений формулы 1, в которых m равно 1, промежуточное соединение (A7) карбоновой кислоты вводят в реакцию с амином (A8, R^8 =метил или этил) с получением промежуточного соединения (A9) сложного эфира. Последующий основной гидролиз сложного эфира (A9) дает предпоследнее промежуточное соединение (A10) карбоновой кислоты, которое вводят в реакцию с амином (A11) с получением соединения формулы 1 ($m=1$). Альтернативно, промежуточное соединение (A7) карбоновой кислоты вводят в реакцию с амином (A11) с получением соединения формулы 1, в котором m равно 0. Этапы,

используемые для получения промежуточного соединения (A9) сложного эфира и соединения формулы 1, выполняют с использованием реагентов для реакции амидного сочетания и условий, описанных выше.

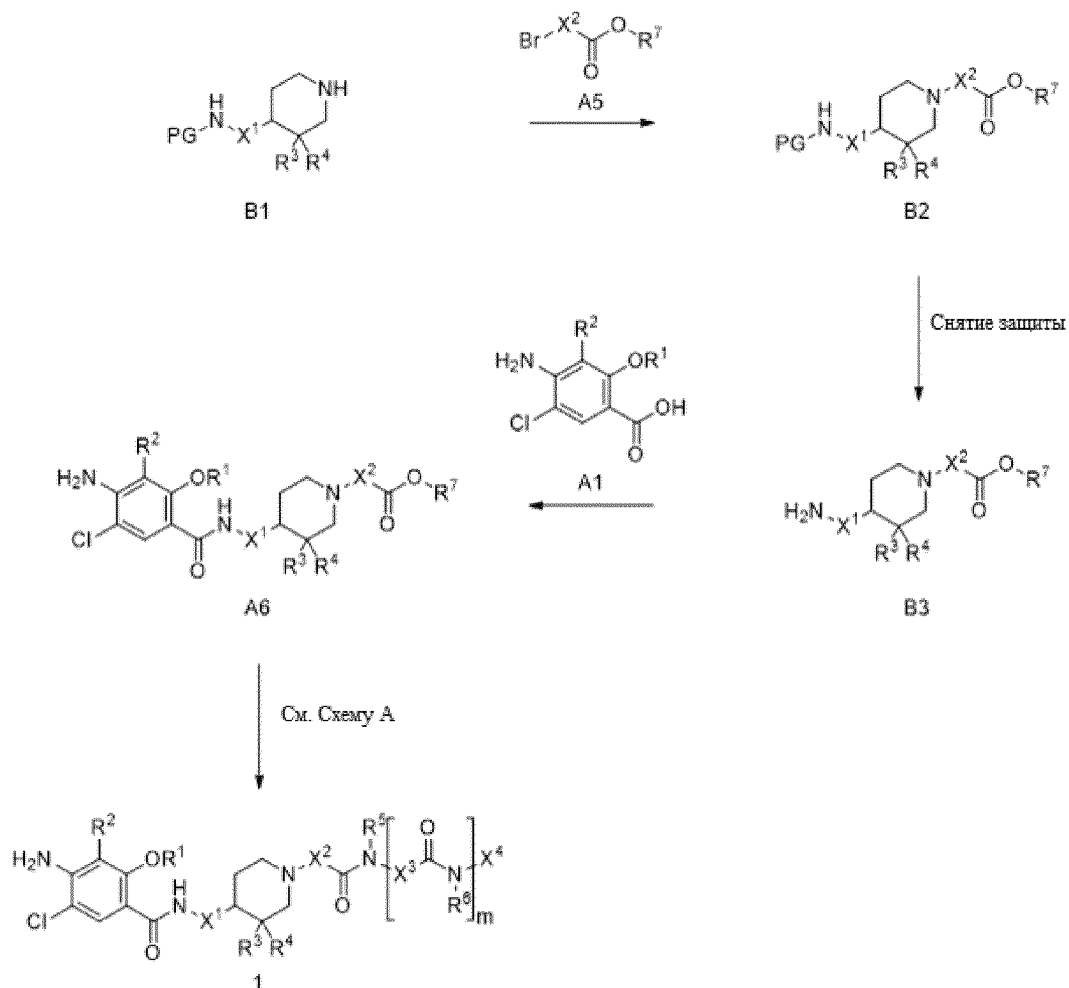


Схема В

[0107] Как видно на схеме В, порядок этапов может отличаться. В соответствии со способом, представленным на схеме В, производное (B1) пиперидина вводят в реакцию с алкилбромидом (A5) в присутствии неорганического основания (например, K_2CO_3), катализатора (NaI или KI) и полярного апротонного растворителя (например, ДМФА, АСН) при повышенной температуре (до около $80^\circ C$) с получением промежуточного соединения (B2) защищенного амином сложного эфира. Удаление аминной защитной группы дает промежуточное соединение (B3) сложного эфира со снятой защитой, которое затем вводят в реакцию с производным (A1) бензойной кислоты с получением промежуточного соединения (A6) сложного эфира. Сочетание амидов проводят с использованием реагентов и условий, описанных выше. Промежуточное соединение (A6) сложного эфира затем превращают в соединение формулы 1 с использованием способа, описанного в схеме А.

[0108] Способы, изображенные на схемах, можно варьировать по желанию. Например, защитные группы могут быть добавлены или удалены, а промежуточные соединения или продукты могут быть дополнительно проработаны, например, путем

алкилирования, ацилирования, галогенизации, гидролиза, окисления, восстановления, амидирования, сульфонирования, алкинирования, реакций кросс-сочетания, катализируемых переходными металлами, и т. п. с получением желаемого конечного продукта. Кроме того, любой промежуточный или конечный продукт, который содержит смесь стереоизомеров, может быть необязательно очищен методом хиральной колоночной хроматографии (например, сверхкритической жидкостной хроматографии) или методом дериватизации с оптически чистыми реагентами, как описано выше, с получением желаемого стереоизомера.

[0109] Соединения формулы 1, которые включают в себя соединения, названные выше, и их фармацевтически приемлемые комплексы, соли, сольваты и гидраты, должны быть оценены по их биофармацевтическим свойствам, таким как растворимость и стабильность раствора при pH, проницаемость и т. п., чтобы выбрать подходящую лекарственную форму и путь введения. Соединения, которые предназначены для фармацевтического применения, могут вводиться в виде кристаллических или аморфных продуктов и могут быть получены, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок такими способами, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, сушка распылением, сушка испарением, микроволновая сушка или радиочастотная сушка.

[0110] Соединения формулы 1 можно вводить отдельно или в комбинации друг с другом или с одним или более фармакологически активными соединениями, которые отличаются от соединений формулы 1. Как правило, одно или несколько из таких соединений вводят в виде фармацевтической композиции (состава) в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Выбор вспомогательных веществ зависит, среди прочего, от способа введения, влияния вспомогательного вещества на растворимость и стабильность, а также от природы лекарственной формы. Применимые фармацевтические композиции и способы их получения можно найти, например, в A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000).

[0111] Соединения формулы 1 можно вводить перорально. Композиции, подходящие для перорального введения, включают в себя твердые, полутвердые и жидкие системы, такие как таблетки; мягкие или твердые капсулы, содержащие мульти- или наночастицы, жидкости или порошки; пастилки, которые могут быть заполнены жидкостью; жевательные таблетки; гели; быстро диспергируемые лекарственные формы; пленки; вагинальные капсулы; спреи и буккальные или мукоадгезивные пластыри. Жидкие составы включают в себя суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие составы могут использоваться в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах (изготовленных, например, из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и обычно содержат носитель (например, воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло) и один или более эмульгирующих агентов, суспендирующих агентов или оба. Жидкие составы также могут быть получены путем восстановления твердого вещества (например, из саше).

[0112] Соединения формулы 1 также можно использовать в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как те, которые описаны в Liang and Chen, *Expert Opinion in Therapeutic Patents* (2001) 11(6):981-986.

[0113] Для таблетированных лекарственных форм в зависимости от дозы активный фармацевтический ингредиент (АФИ) может составлять от около 1 до около 80% масс. лекарственной формы или, более типично, от около 5 до около 60% масс. лекарственной формы. В дополнение к АФИ таблетки могут включать в себя один или более разрыхлителей, связующих веществ, разбавителей, поверхностно-активных веществ, веществ, способствующих скольжению, смазывающих веществ, антиоксидантов, красителей, ароматизаторов, консервантов и веществ, маскирующих вкус. Примеры разрыхлителей включают в себя натрия крахмалгликолят, карбоксиметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция, кроскармеллозу натрия, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, C₁₋₆ алкилзамещенную гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и альгинат натрия. Обычно разрыхлитель будет составлять от около 1 до около 25% масс. или от около 5 до около 20% масс. лекарственной формы.

[0114] Связующие вещества обычно используют для придания связующих качеств составу таблетки. Подходящие связующие вещества включают в себя микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, натуральные и синтетические смолы, поливинилпирролидон, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки могут также содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и двузамещенный кальция фосфат дигидрат.

[0115] Таблетки могут также включать в себя поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, а также вещества, способствующие скольжению, такие как диоксид кремния и тальк. В случае присутствия поверхностно-активные вещества могут составлять от около 0,2 до около 5% масс. таблетки, а вещества, способствующие скольжению, могут составлять от около 0,2 до около 1% масс. таблетки.

[0116] Таблетки могут также содержать смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества могут составлять от около 0,25% масс. до около 10% масс. или от около 0,5% масс. до около 3% масс. таблетки.

[0117] Смеси таблеток могут быть спрессованы напрямую или путем вальцевания с образованием таблеток. Смеси таблеток или части смесей, альтернативно, могут быть гранулированы методом влажной, сухой грануляции или грануляции из расплава, отверждены из расплава или экструдированы перед таблетированием. Если желательно, перед смешиванием один или более компонентов могут быть подвергнуты подгонке по размеру путем просеивания или измельчения или обоими методами. Готовая лекарственная форма может содержать один или более слоев и может иметь покрытие, не иметь покрытия

или быть инкапсулированной. Иллюстративные таблетки могут содержать до около 80% масс. АФИ, от около 10% масс. до около 90% масс. связующего вещества, от около 0% масс. до около 85% масс. разбавителя, от около 2% масс. до около 10% масс. разрыхлителя и от около 0,25 до около 10% масс. смазывающего вещества. Обсуждение смешивания, грануляции, измельчения, просеивания, таблетирования, нанесения покрытия, а также описание альтернативных способов приготовления лекарственных продуктов см. в A. R. Gennaro (ed.), *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (20th ed., 2000); H. A. Lieberman et al. (ed.), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1-3* (2d ed., 1990); и D. K. Parikh & C. K. Parikh, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Vol. 81* (1997).

[0118] Используемые пероральные пленки для применения человеком или в ветеринарии представляют собой гибкие водорастворимые или набухающие в воде тонкопленочные лекарственные формы, которые могут быть быстрорастворимыми или мукоадгезивными. В дополнение к АФИ типичная пленка включает в себя один или более пленкообразующих полимеров, связующих веществ, растворителей, увлажнителей, пластификаторов, стабилизаторов или эмульгаторов, модификаторов вязкости и растворителей. Другие пленочные ингредиенты могут включать в себя антиоксиданты, красители, ароматизаторы и усилители вкуса, консерванты, вещества, стимулирующие выделение слюны, охлаждающие вещества, соразтворители (в том числе масла), смягчающие вещества, наполнители, противовспенивающие вещества, поверхностно-активные вещества и вещества, маскирующие вкус. Некоторые компоненты состава могут выполнять более одной функции.

[0119] Помимо требований к дозированию, количество АФИ в пленке может зависеть от ее растворимости. В случае растворимости в воде АФИ обычно составляет от около 1 до около 80% масс. нерастворяющихся компонентов (растворенных веществ) в пленке или от около 20 до около 50% масс. растворенных веществ в пленке. Менее растворимый АФИ может составлять большую долю композиции, обычно до около 88% масс. нерастворяющихся компонентов в пленке.

[0120] Пленкообразующий полимер может быть выбран из природных полисахаридов, белков или синтетических гидроколлоидов и обычно составляет от около 0,01 до около 99% масс. или от около 30 до около 80% масс. пленки.

[0121] Пленочные лекарственные формы обычно готовят методом сушки испарением тонких водных пленок, нанесенных на отслаиваемую подложку или бумагу, который можно проводить в сушильной печи или туннеле (например, в комбинированном устройстве для сушки покрытия), в оборудовании для лиофилизации или в вакуумной печи.

[0122] Применимые твердые составы для перорального введения могут включать в себя составы с немедленным высвобождением и составы с модифицированным высвобождением. Составы с модифицированным высвобождением включают в себя отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, целевое и запрограммированное высвобождение. Общее описание подходящих составов с модифицированным высвобождением см. в патенте США № 6106864. Подробнее о других применяемых

технологиях высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические частицы и частицы с покрытием см. в Verma et al, *Pharmaceutical Technology On-line* (2001) 25(2):1-14.

[0123] Для улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности или стабильности соединения формулы 1 могут быть скомбинированы с растворимыми макромолекулярными веществами, включая циклодекстрин и его производные и полиэтиленгликольсодержащие полимеры. Например, комплексы АФИ-циклодекстрин, как правило, применимы для большинства лекарственных форм и путей введения. Можно использовать как комплексы включения, так и невключения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с АФИ циклодекстрин можно использовать в качестве вспомогательной добавки, то есть в качестве носителя, разбавителя или солюбилизатора. Альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины обычно используются для этих целей. См., например, WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148.

[0124] Как отмечено выше, одно или более соединений формулы 1, включая соединения, конкретно названные выше, и их фармацевтически активные комплексы, соли, сольваты и гидраты, можно комбинировать друг с другом или с одним или более другими фармацевтически активными соединениями для лечения различных заболеваний, патологических состояний и нарушений. В таких случаях активные соединения могут быть скомбинированы в одной лекарственной форме, как описано выше, или могут поставляться в форме набора, который подходит для совместного введения композиций. Набор включает в себя (1) две или более различных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы 1; и (2) устройство для раздельного хранения двух фармацевтических композиций, такое как разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является известная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток или капсул. Набор подходит для введения различных типов лекарственных форм (например, пероральных и парентеральных) или для введения различных фармацевтических композиций с раздельными интервалами дозирования, или для титрования различных фармацевтических композиций относительно друг друга. Для облегчения соблюдения пациентом режима лечения набор, как правило, содержит инструкции по введению и может быть снабжен памяткой.

[0125] Для введения человеку общая суточная доза заявленных и описанных соединений обычно находится в диапазоне от около 0,1 мг до около 3000 мг. Общая суточная доза может быть введена в виде разовой или разделенной дозы и по усмотрению врача может выходить за пределы типичных диапазонов, приведенных выше. Хотя эти дозы основаны на среднестатистическом человеке, имеющем массу тела от около 60 кг до около 70 кг, врач сможет определить подходящую дозу для пациента (например, младенца), масса которого выходит за пределы данного диапазона массы тела.

[0126] Как отмечено выше, соединения формулы 1 могут быть использованы для лечения заболеваний, нарушений и патологических состояний, при которых показана активация 5-HT₄R. Такие заболевания, нарушения и патологические состояния в целом

относятся к любому нездоровому или аномальному состоянию субъекта, для которого ингибирование 5-HT₄R обеспечивает терапевтический эффект. Более конкретно, такие заболевания, нарушения или патологические состояния представляют собой заболевания, нарушения или патологические состояния перистальтики желудочно-кишечного тракта или заболевания, нарушения или патологические состояния, которые связаны с повреждением эпителия ЖКТ. Такие заболевания, нарушения или патологические состояния включают в себя хронический идиопатический запор, атонический запор, опиоид-индуцированный запор, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, непереносимость энтерального питания, послеоперационную кишечную непроходимость, послеоперационную дисфункцию желудочно-кишечного тракта, диабетический гастропарез, идиопатический гастропарез, функциональную боль в желудке, хроническую псевдонепроходимость кишечника, болезнь Гиршпрунга, целиакию и синдром короткой кишки.

[0127] Заявленные и описанные соединения могут быть скомбинированы с одним или более другими фармакологически активными соединениями или препаратами для лечения одного или более заболеваний, нарушений или патологических состояний, для которых показано 5-HT₄R. Потенциально пригодные комбинации включают в себя соединение формулы 1 в комбинации с противовоспалительными агентами, включая стероиды; прокинетическими агентами, противодиарейными средствами, просекреторными препаратами, антибиотиками, трициклическими антидепрессантами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRI), габапентиноидами. Соединения формулы 1 также могут быть скомбинированы с одобренными препаратами от язвенного колита или болезни Крона. Такие комбинации могут оказывать значительные терапевтические эффекты, включая меньшее количество побочных эффектов, улучшенную способность к лечению необеспеченных слоев населения или синергетическую активность.

[0128] БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

[0129] Активность соединений формулы 1 можно определить с использованием различных способов, включая способы *in vitro* и *in vivo*. Способность иллюстративных соединений активировать 5-HT₄(b)-рецептор можно определить с помощью следующего анализа.

[0130] Клетки яичника китайского хомячка (CHO-K1), сверхэкспрессирующие полноразмерный 5-HT₄(b)-рецептор человека с N-концевой меткой FLAG (Multispan Inc, Хейворд, штат Калифорния), культивируют в соответствии с протоколом производителя в 1:1 DMEM/F12 (Thermo Fisher, Уолтем, штат Массачусетс) с 10% фетальной бычьей сывороткой (GE Healthcare, Питтсбург, штат Пенсильвания) и 10 мкг/мл пуромидина (Thermo Fisher, Уолтем, штат Массачусетс) и хранят в виде замороженных аликвот для использования в качестве готовых к анализу клеток. В день анализа клетки вынимают из морозильной камеры, дважды промывают в 1x буфере Кребса-Рингера (Zenbio, Research Triangle Park, штат Северная Каролина) и повторно суспендируют до концентрации 4×10^6 клеток/мл в 1x буфере Кребса-Рингера. Исследуемое соединение (50 нл) в 100% ДМСО

разливают с помощью акустического дозатора в белые 384-луночные полипропиленовые планшеты малого объема (Corning, Тьюксбери, штат Массачусетс) с последующим добавлением 4×10^4 клеток на лунку общим объемом 10 мкл. Клетки инкубируют с исследуемым соединением в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте и измеряют накопление цАМФ с использованием набора для анализа цАМФ Cisbio HiRange (Бедфорд, штат Массачусетс) в соответствии с протоколом производителя. Антитело к цАМФ и реагенты для мечения d2-цАМФ, разведенные в буфере для лизиса/детектирования, инкубируют в темноте в течение 1 часа и результаты измеряют на планшет-ридере Pherastar (BMG Labtech, Ортенберг, Германия). Данные нормализованы с использованием 1 мкМ 5-НТ (Sigma Aldrich, Сент-Луис, штат Миссури) как 100% активности и одного ДМСО как 0% активности.

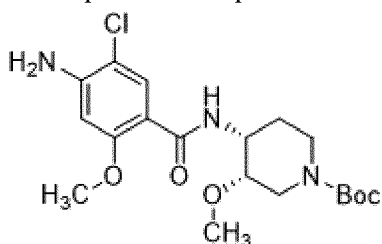
ПРИМЕРЫ

[0131] Следующие примеры предназначены для иллюстрации и не являются ограничивающими и представляют конкретные варианты осуществления настоящего изобретения.

[0132] Спектры ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) были получены для многих соединений, представленных в следующих примерах. Характерные химические сдвиги (δ) приведены в миллионных долях в сторону слабого поля от тетраметилсилана с использованием обычных сокращений для обозначения основных пиков, включая с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет) и уш. (уширенный). Для широко используемых растворителей используются следующие сокращения: CDCl_3 (дейтерохлороформ), $\text{DMSO}-d_6$ (дейтеродиметилсульфоксид), CD_3OD (дейтерометанол), CD_3CN (дейтероацетонитрил) и $\text{THF}-d_8$ (дейтеротетрагидрофуран). Масс-спектры (m/z для $[\text{M}+\text{H}]^+$) регистрировали с использованием или масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением (МС-ИЭР), или химической ионизацией при атмосферном давлении (МС-ХИАД).

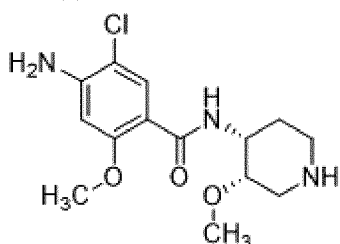
[0133] Там, где указано, продукты определенных препаратов и примеров очищают с помощью массозависимой ВЭЖХ, флэш-хроматографии, препаративной ТСХ или СФХ. Хроматографию с обращенной фазой обычно проводят на колонке (например, Gemini™ 5 мкм C18 110Å, Axia™, 30×75 мм, 5 мкм) в кислотных условиях («кислотный режим») с элюированием ACN и водными подвижными фазами, содержащими 0,035% и 0,05% трифторуксусной кислоты (TFA), соответственно, или в основных условиях («основной режим») с элюированием водой и 20/80 (об./об.) водной/ацетонитрильной подвижными фазами, обе из которых содержат 10 мМ NH_4HCO_3 . Препаративная ТСХ обычно проводится на планшетах с силикагелем 60 F₂₅₄. Для препаратов и в примерах можно использовать СФХ для разделения энантиомеров. После выделения с помощью хроматографии растворитель удаляют и продукт получают путем сушки в центробежном испарителе (например, GeneVac™), роторном испарителе, вакуумированной колбе и т. п. Реакции в инертной (например, азоте) или реакционноспособной (например, H_2) атмосфере обычно проводят при давлении приблизительно 1 атмосфера (14,7 фунт/кв. дюйм).

[0134] ПРЕПАРАТ 1: *трет*-бутил (3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлорметоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат



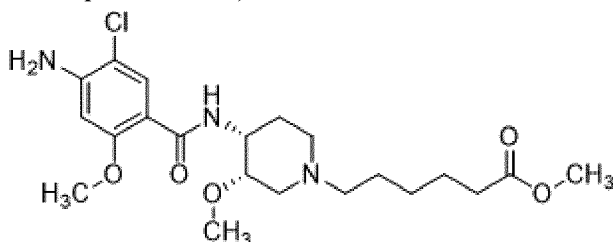
[0135] К раствору 4-амино-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты (5 г, 24,80 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли НАТУ (18,86 г, 49,60 ммоль) и DIPEA (9,62 г, 74,40 ммоль, 12,96 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли *трет*-бутил (3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат (5,83 г, 25,30 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, а затем концентрировали для удаления большей части ДМФА, разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали H₂O (500 мл x 3), затем солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (11,4 г, неочищенное). МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 414,3.

[0136] ПРЕПАРАТ 2: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)бензамид



[0137] К раствору *трет*-бутил (3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлорметоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-карбоксилата (11,4 г, 25,62 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли HCl в диоксане (4М, 120 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (9,5 г, неочищенное). МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 314,0.

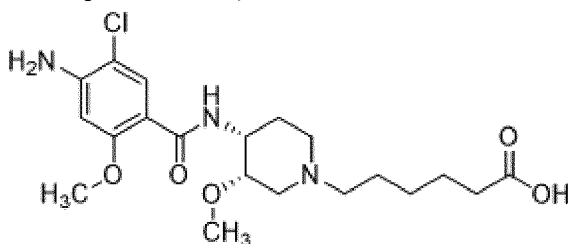
[0138] ПРЕПАРАТ 3: метил 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноат



[0139] К раствору 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)бензамида (5 г, 14,28 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли K₂CO₃ (3,95 г, 28,55 ммоль),

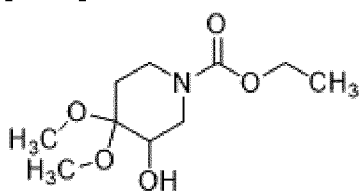
метил 6-бромгексаноат (4,48 г, 21,41 ммоль) и NaI (214 мг, 1,43 ммоль) при 15°C. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали при 80°C в течение 2 часов, а затем разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали H₂O (300 мл x 3), затем соевым раствором (300 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (30:1-10:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=10:1, R_f=0,06). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла желтого цвета (5,8 г). МС-ИЭР m/z [M+H]⁺ 442,3.

[0140] ПРЕПАРАТ 4: 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексановая кислота



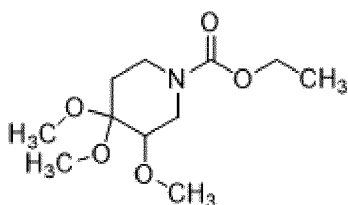
[0141] К раствору метил 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата (5,8 г, 13,12 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляли раствор NaOH (1,57 г, 39,37 ммоль) в H₂O (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 0,5 часа. ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) показала, что исходный материал был израсходован и образовалось одно новое большое пятно (R_f=0). Реакционную смесь доводили до pH 7 с помощью 1 М HCl, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (7,5 г, неочищенное). МС-ИЭР m/z [M+H]⁺ 428,2.

[0142] ПРЕПАРАТ 5: этил 3-гидрокси-4,4-диметоксипиперидин-1-карбоксилат



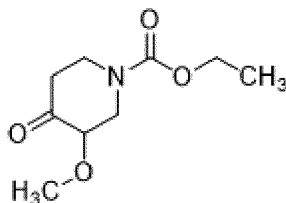
[0143] К раствору KOH (245,8 г, 4,38 моль) в MeOH (1050 мл) добавляли этил 4-оксипиперидин-1-карбоксилат (250 г, 1,46 моль, 219,3 мл) при 0-10°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли I₂ (407,7 г, 1,61 моль, 323,58 мл) при 0°C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=2:1) показала, что исходный материал (R_f=0,40) был израсходован и образовалось большое пятно (R_f=0,20). Остаток растворяли в H₂O (1,5 л) и экстрагировали EtOAc (1,5 л x 4). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (205 г, неочищенное).

[0144] ПРЕПАРАТ 6: этил 3,4,4-триметоксипиперидин-1-карбоксилат



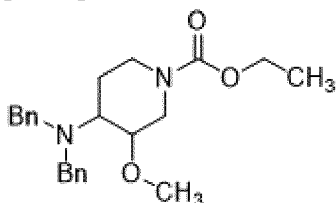
[0145] К раствору этил 3-гидрокси-4,4-диметоксипиперидин-1-карбоксилата (205 г, 879 ммоль) в ТГФ (1,25 л) добавляли NaH (70,3 г, 1,76 моль, чистота 60%) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем по каплям добавляли MeI (374,2 г, 2,64 моль, 164,13 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=2:1) показала, что исходный материал ($R_f=0,20$) был израсходован и образовалось большое пятно ($R_f=0,50$). Смесь выливали в насыщенный водн. NH₄Cl (4 л) и экстрагировали EtOAc (1 л x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (800 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (10:1-3:1, $R_f=0,50$) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (190 г, неочищенное). МС-ИЭР m/z [M+H]⁺ 248,1.

[0146] ПРЕПАРАТ 7: этил 3-метокси-4-оксопиперидин-1-карбоксилат



[0147] К раствору этил 3,4,4-триметоксипиперидин-1-карбоксилата (190 г, 768 ммоль) в ТГФ (760 мл) добавляли H₂SO₄ (0,9 М, 853,71 мл) (0,9 М в воде) при 10-20°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов, а затем доводили до pH 7-8 насыщенным водн. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2,5 л x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (8:1-0:1, $R_f=0,15$) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (165 г, неочищенное).

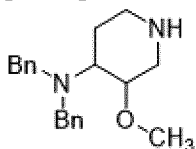
[0148] ПРЕПАРАТ 8: этил 4-(дибензиламино)-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат



[0149] К раствору этил 3-метокси-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (165 г, 820 ммоль) в ДХМ (1500 мл) добавляли дибензиламин (161,77 г, 820,00 ммоль, 157,05 мл) и HOAc (9,85 г, 164 ммоль, 9,38 мл) при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 3 часов добавляли NaBH(OAc)₃ (260,69 г, 1,23 моль) и смесь перемешивали при 25°C в

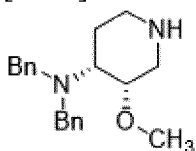
течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=2:1) показала, что исходный материал ($R_f=0,15$) был израсходован и образовалось два новых пятна ($R_f=0,30, 0,38$). Реакционную смесь доводили до pH 7-8 насыщенным водн. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (500 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме, а полученный осадок очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (10:1-2:1, $R_f=0,30, 0,38$) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (208,5 г, неочищенное).

[0150] ПРЕПАРАТ 9: *N, N*-дибензил-3-метоксипиперидин-4-амин



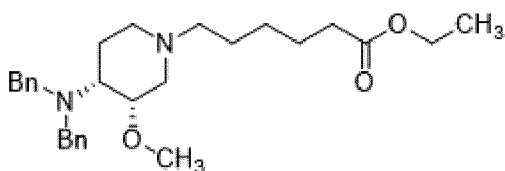
[0151] Раствор этил 4-(дибензиламино)-3-метоксипиперидин-1-карбоксилата (417 г, 1,09 моль) и NaOH (436,05 г, 10,90 моль) в этаноле (2 л) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=2:1) показала, что исходный материал ($R_f=0,30, 0,38$) был израсходован и образовалось большое пятно ($R_f=0,00$). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, а полученный осадок растворяли в воде (1,5 л) и экстрагировали ДХМ (1 л). Органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением петролейного эфира/EtOAc (1:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1, $R_f=0,20$). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла желтого цвета (70,0 г, выход 20,6%, чистота 99,7%). МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311,1.

[0152] ПРЕПАРАТ 10: (3*S*,4*R*)-*N, N*-дибензил-3-метоксипиперидин-4-амин



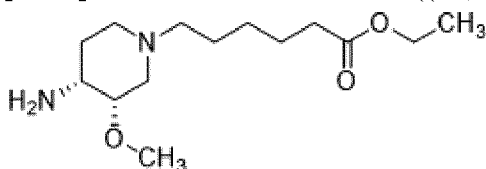
[0153] Стереизомеры *N, N*-дибензил-3-метоксипиперидин-4-амин (70,0 г, 224,82 ммоль) разделяли с помощью СФХ (система препаративной СФХ Thar 350 (СФХ-19); колонка: ChiralPak AD, 300 × 50 мм ID, 10 мкм; подвижная фаза: CO_2 (А) и IPA (В) (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$); градиент: В 30%, скорость потока: 240 мл/мин; обратное давление: 100 бар; температура колонки: 38°C; длина волны: 220 нм; время цикла: ~2 мин; объем введения: 4,2 мл). Фракции, содержащие желаемый стереоизомер, сушили на роторном испарителе при 40°C с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (19,3 г, выход 27,6%, чистота 100%).

[0154] ПРЕПАРАТ 11: этил 6-((3*S*,4*R*)-4-(дибензиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноат



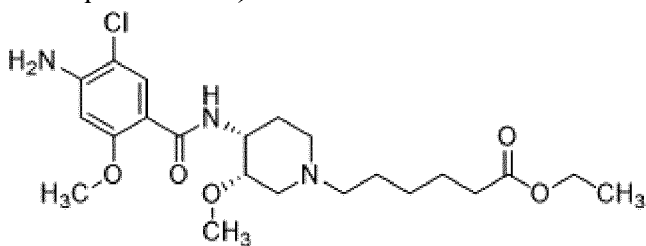
[0155] Раствор (3*S*,4*R*)-*N*, *N*-дибензил-3-метоксипиперидин-4-амина (9,65 г, 31,09 ммоль), этил 6-бромгексаноата (8,32 г, 37,30 ммоль, 6,61 мл), KI (516,03 мг, 3,11 ммоль) и K₂CO₃ (6,44 г, 46,63 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь затем выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (Phenomenex Synergi Max-RP, 250×50 мм, 10 мкм) с применением градиента (15%-45%) ACN/воды (0,225% муравьиная кислота) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (7,25 г, выход 49,3%, чистота 95,7%). МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 453,3.

[0156] ПРЕПАРАТ 12: этил 6-((3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноат



[0157] Раствор этил 6-((3*S*,4*R*)-4-(дибензиламино)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата (14,5 г, 30,66 ммоль), Pd/C (4,5 г, 10%) в MeOH (150 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 2 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) показала, что исходный материал (*R_f*=0,24) был израсходован и образовалось новое пятно (*R_f*=0,03). Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (8,20 г, неочищенное).

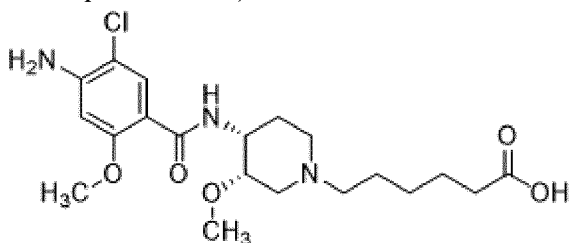
[0158] ПРЕПАРАТ 13: этил 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноат



[0159] Раствор этил 6-((3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата (7,20 г, 26,43 ммоль), 4-амино-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты (5,33 г, 26,43 ммоль), НАТУ (10,05 г, 26,43 ммоль) и DIPEA (5,12 г, 39,65 ммоль, 6,91 мл) в ДМФА (70 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 часа. ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) показала, что исходный материал (*R_f*=0,03) был израсходован и образовалось новое пятно (*R_f*=0,25). Реакционную смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией

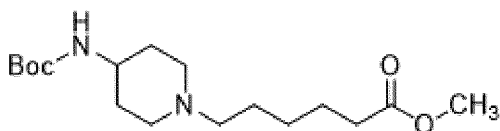
(SiO₂) с применением градиента ДХМ/МеОН (20:1-10:1). Полученное твердое вещество коричневого цвета растирали в петролейном эфире/изопропиловом эфире (3:1, 40 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (9,80 г, выход 74,4%, чистота 91,6%). МС-ИЭР m/z [M+H]⁺ 456,3.

[0160] ПРЕПАРАТ 14: 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексановая кислота



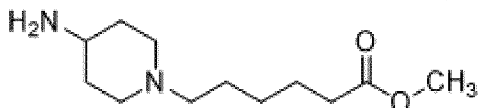
[0161] Раствор этил 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата (10,0 г, 21,93 ммоль) и LiOH·H₂O (3,68 г, 87,72 ммоль) в ТГФ (60 мл) и МеОН (30 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 часа. ТСХ (ДХМ/МеОН=10:1) показала, что исходный материал (R_f=0,25) был израсходован и образовалось новое пятно (R_f=0,00). Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением соли лития указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (11,8 г, неочищенное).

[0162] ПРЕПАРАТ 15: метил 6-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)гексаноат



Смесь *трет*-бутилпиперидин-4-илкарбамата (5 г, 24,97 ммоль), метил 6-бромгексаноата (5 г, 23,91 ммоль) и K₂CO₃ (5,00 г, 36,18 ммоль) в ACN (50 мл) перемешивали при 15°C в течение 12 часов, а затем концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (30:1-3:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1, R_f=0,15). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (3,7 г, 47%). МС-ИЭР m/z [M+H]⁺ 329,2.

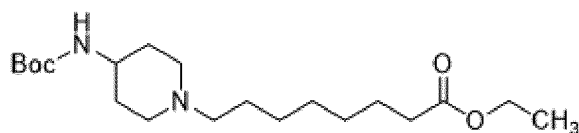
[0163] ПРЕПАРАТ 16: метил 6-(4-аминопиперидин-1-ил)гексаноат



[0164] К раствору метил 6-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)гексаноата (3,7 г, 11,27 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (30 мл) при 10°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 12 часов, а затем концентрировали с получением соли HCl указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества

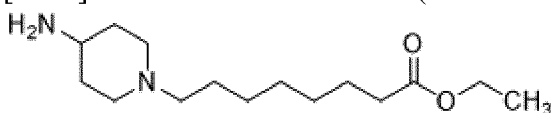
желтого цвета (3,4 г, неочищенное, 2 HCl). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 11,00-10,78 (м, 1H), 8,60-8,47 (м, 3H), 3,59 (с, 3H), 3,75-3,70 (м, 2H), 3,30-3,17 (м, 1H), 3,05-2,80 (м, 4H), 2,33 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,20-2,18 (м, 2H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,80-1,63 (м, 2H), 1,60-1,44 (м, 2H), 1,37-1,15 (м, 3H).

[0165] ПРЕПАРАТ 17: этил 8-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)октаноат



[0166] Смесь *трет*-бутилпиперидин-4-илкарбамата (5 г, 24,97 ммоль), этил 8-бромоктаноата (5,02 г, 19,98 ммоль) и K_2CO_3 (5,18 г, 37,46 ммоль) и NaI (187,11 мг, 1,25 ммоль) в ДМФА (40 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=3:1) показала, что исходный материал был израсходован и образовалось одно новое большое пятно ($R_f=0,01$). Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали H_2O (200 мл x 3), затем соевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (30:1-0:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1, $R_f=0,05$). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета (7,2 г, 78%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 6,72 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,07-4,01 (м, 2H), 3,20 (с, 1H), 2,75 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,52 (с, 1H), 2,30-2,10 (м, 4H), 1,83 (т, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,65 (д, 2H), 1,55-1,45 (м, 2H), 1,43-1,33 (м, 10H), 1,33-1,30 (м, 2H), 1,28-1,20 (м, 6H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

[0167] ПРЕПАРАТ 18: этил 8-(4-аминопиперидин-1-ил)октаноат



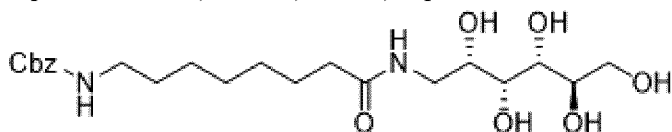
[0168] К раствору этил 8-(4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)октаноата (7,2 г, 19,43 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (30 мл) при 0°C. Смесь нагревали до 15°C и перемешивали при 15°C в течение 12 часов. ТСХ (EtOAc) показала, что исходный материал был израсходован и образовалось одно новое большое пятно ($R_f=0$). Реакционную смесь концентрировали с получением соли HCl указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (6,3 г, 94%, 2 HCl). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 10,82 (с, 1H), 8,65-8,51 (м, 3H), 4,06-3,90 (м, 2H), 3,50-3,46 (м, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,10-2,80 (м, 4H), 2,26 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,24-1,85 (м, 4H), 1,71 (с, 2H), 1,60-1,35 (м, 2H), 1,32-1,14 (м, 9H).

[0169] ПРЕПАРАТ 19: 8-(((бензилокси)карбонил)амино)октановая кислота



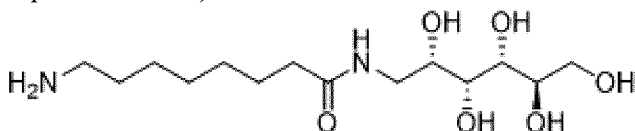
[0170] К перемешиваемой суспензии 8-аминооктановой кислоты (8,1 г, 50,87 ммоль) и K_2CO_3 (14,06 г, 101,74 ммоль) в ТГФ (240 мл) медленно добавляли бензил хлорформат (9,55 г, 55,96 ммоль, 7,96 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ТСХ (EtOAc) показала, что было обнаружено желаемое соединение ($R_f=0,25$). Реакционную смесь гасили H_2O (400 мл) и экстрагировали МТВЕ (400 мл). Органический слой промывали H_2O (250 мл) и органический слой отбрасывали. Водную фазу доводили до pH 2 добавлением 1 N HCl, а затем экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (9,78 г, выход 49,8%, чистота 76,2%).

[0171] ПРЕПАРАТ 20: бензил (8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)карбамат



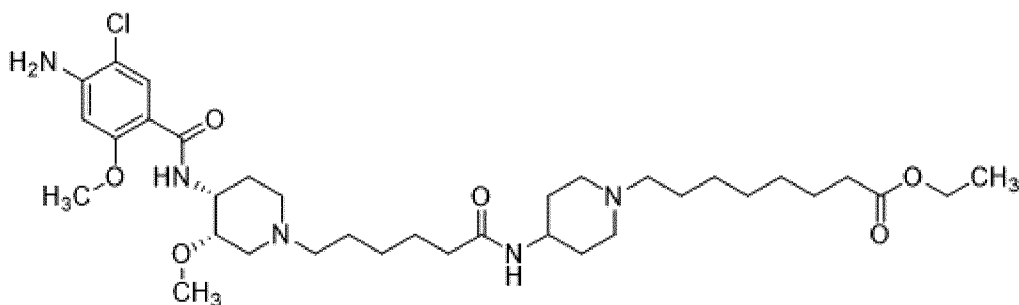
[0172] Смесь 8-(((бензилокси)карбонил)амино)октановой кислоты (10,4 г, 35,45 ммоль), (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-аминогексана-1,2,3,4,5-пентаола (7,07 г, 39,00 ммоль), НАТУ (20,22 г, 53,18 ммоль) и DIPEA (6,87 г, 53,18 ммоль, 9,26 мл) в ДМФА (300 мл) перемешивали при 15°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили H_2O (30 мл), концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ (основный режим) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (7,3 г, выход 32%, чистота 71,3%). МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 457,3.

[0173] ПРЕПАРАТ 21: 8-амино-*N*-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида



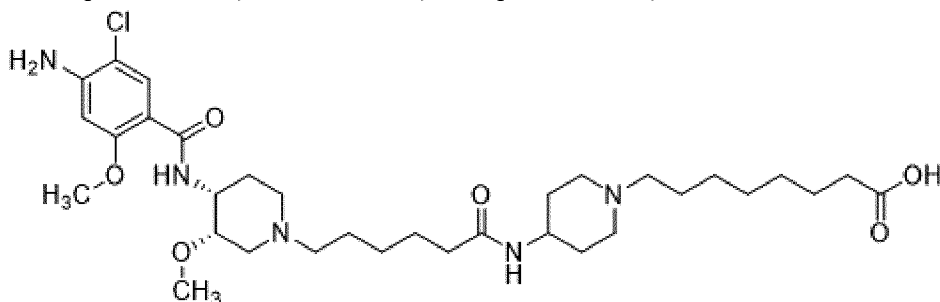
[0174] Раствор бензил (8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)карбамата (21,95 г, 34,28 ммоль), Pd/C (4,5 г, 10%) в MeOH (80 мл) и ДМФА (8 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (15,5 г, неочищенное). МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 323,2.

[0175] ПРЕПАРАТ 22: этил 8-(4-(6-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октаноат



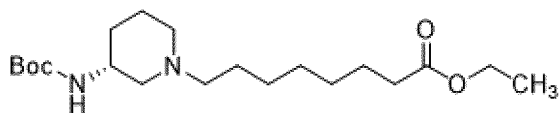
[0176] К раствору 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексановой кислоты (7,5 г, 17,53 ммоль, препарат 14) в ДМФА (100 мл) добавляли НАТУ (10,66 г, 28,04 ммоль), DIPEA (7,42 г, 57,41 ммоль, 10 мл) при 15°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли этил 8-(4-аминопиперидин-1-ил)октаноат гидрохлорид (5,78 г, 16,84 ммоль) и смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов. Реакционную смесь затем концентрировали для удаления большей части ДМФА, разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали H₂O (400 мл x 3), затем солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (5:1-1:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1, R_f=0,08). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла желтого цвета (4 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 8,08 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,78-7,72 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,10-3,90 (м, 4H), 3,85 (с, 3H), 3,50-3,33 (м, 5H), 3,00 (с, 3H), 2,40-2,15 (м, 8H), 2,04 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,85-1,55 (м, 4H), 1,54-1,26 (м, 11H), 1,26-1,10 (м, 13H).

[0177] ПРЕПАРАТ 23: 8-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановая кислота



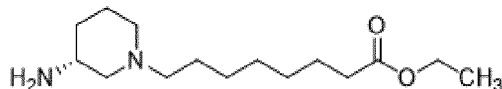
[0178] К раствору этил 8-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октаноата (3,8 г, 5,59 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли раствор NaOH (665,00 мг, 16,63 ммоль) в H₂O (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 40°C в течение 0,5 часа, а затем доводили до pH 7 с помощью 1 М HCl и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5 г, неочищенное). МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 652,4.

[0179] ПРЕПАРАТ 24: этил (*R*)-8-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)октаноат



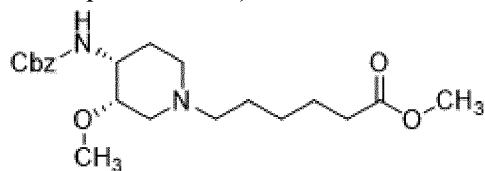
[0180] Смесь *tert*-бутил (*R*)-пиперидин-3-илкарбамата (1,00 г, 4,99 ммоль), этил 8-бромоктаноата (1,11 г, 4,42 ммоль) и K_2CO_3 (924,05 мг, 6,69 ммоль) в АСН (20 мл) перемешивали при 15°C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1) показала, что исходный материал был израсходован и образовалось одно новое большое пятно ($R_f=0,11$). Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (30:1-1:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1, $R_f=0,11$). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла желтого цвета (1,5 г, 92%). 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м. д. 4,98 (с, 1H), 4,16-4,10 (м, 2H), 3,73 (с, 1H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 5H), 1,62-1,55 (м, 6H), 1,55-1,35 (м, 9H), 1,34-1,30 (м, 1H), 1,27-1,15 (м, 9H); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 371,3.

[0181] ПРЕПАРАТ 25: этил (*R*)-8-(3-аминопиперидин-1-ил)октаноат



[0182] К раствору этил (*R*)-8-(3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)октаноата (1,5 г, 4,05 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (20 мл) при 10°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1) показала, что исходный материал был израсходован и образовалось одно новое большое пятно ($R_f=0$). Реакционную смесь концентрировали с получением соли HCl указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,4 г, неочищенное, 2 HCl). 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ м. д. 8,68-8,61 (м, 3H), 4,07-4,01 (м, 2H), 3,70-3,66 (м, 3H), 3,06 (с, 2H), 2,94-2,68 (м, 2H), 2,27 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,91-1,90 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,60-1,45 (м, 3H), 1,30-1,22 (м, 7H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

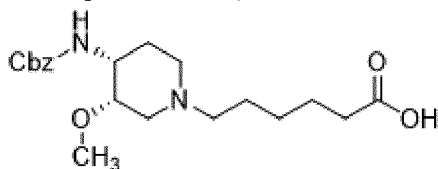
[0183] ПРЕПАРАТ 26: метил 6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноат



[0184] Смесь бензил ((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)карбамат гидрохлорида (1 г, 3,32 ммоль), метил 6-бромгексаноата (764,64 мг, 3,66 ммоль), K_2CO_3 (1,15 г, 8,31 ммоль), NaI (249,18 мг, 1,66 ммоль, 0,5 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1, $R_f=0,58$) показала, что исходный материал был полностью израсходован. Реакционную смесь промывали водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением петролейного эфира/EtOAc (0:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде

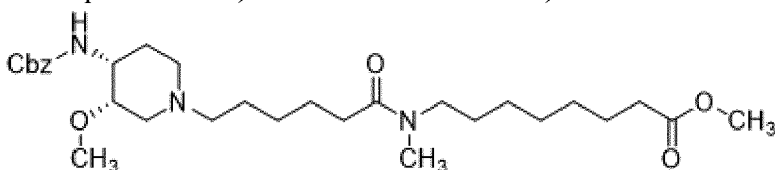
масла желтого цвета (1,25 г, 95,8%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 7,38-7,32 (м, 5H), 5,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,69 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,11 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,89 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 2,40-2,29 (м, 4H), 2,18-2,05 (м, 2H), 1,85-1,21 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H), 1,56-1,48 (м, 2H), 1,35-1,30 (м, 2H).

[0185] ПРЕПАРАТ 27: 6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексановая кислота



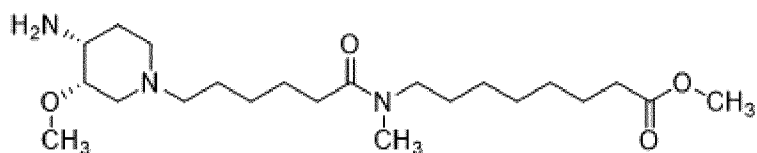
[0186] К раствору метил 6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексаноата (0,82 г, 2,09 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли раствор NaOH (250,69 мг, 6,27 ммоль) в H_2O (5 мл) при 10°C. Смесь нагревали до 45°C, перемешивали в течение 2 часов, а затем концентрировали для удаления MeOH. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и промывали EtOAc (30 мл x 2). Водный слой доводили до pH 5 с помощью 1 М HCl, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1 г, неочищенное). МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,2.

[0187] ПРЕПАРАТ 28: метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)октаноат



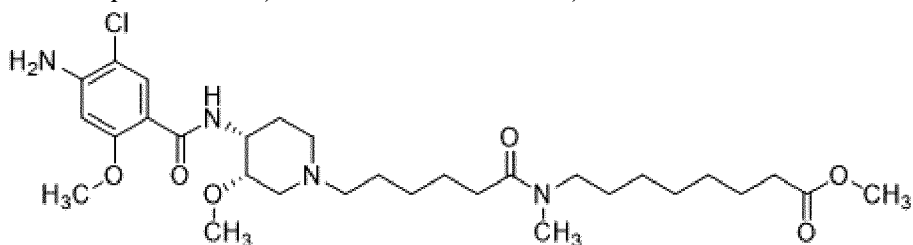
[0188] К раствору 6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексановой кислоты (500 мг, 1,32 ммоль) и метил 8-(метиламино)октаноат гидрохлорида (443,39 мг, 1,98 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли НАТУ (1,00 г, 2,64 ммоль) и DIPEA (853,74 мг, 6,61 ммоль, 1,15 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1, I_2) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось новое пятно. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали H_2O (50 мл x 3) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением градиента ДХМ/MeOH (200:1-10:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1, I_2 , $R_f=0,24$). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла желтого цвета (300 мг, выход 36,2%, чистота 87,3%).

[0189] ПРЕПАРАТ 29: метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)октаноат



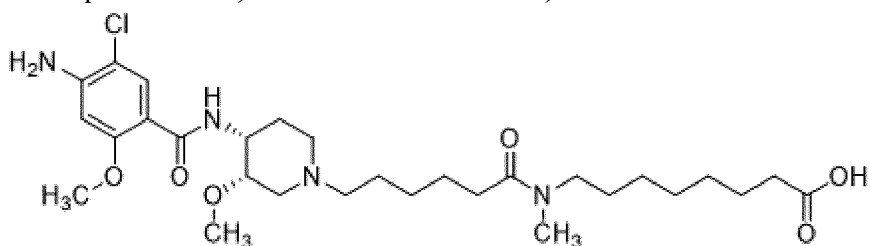
[0190] К раствору метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)октаноата (280 мг, 511,21 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (511,21 мкмоль, 15%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 50°C в течение 2 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось новое пятно. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в вакууме с получением натриевой соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (140 мг, 66,2%).

[0191] ПРЕПАРАТ 30: метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)октаноат



[0192] К смеси метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)октаноата (140 мг, 338,50 мкмоль) и 4-амино-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты (75,07 мг, 372,35 мкмоль) в ДМФА (10 мл) добавляли HATU (257,41 мг, 676,99 мкмоль) и DIPEA (218,74 мг, 1,69 ммоль, 294,79 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1, I₂) показала, что исходный материал был израсходован и образовались новые пятна. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл x 3) и солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле с применением градиента ДХМ/MeOH (200:1-10:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1, I₂, R_f=0,51). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла желтого цвета (85 мг, выход 41%, чистота 97%). МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 597,5.

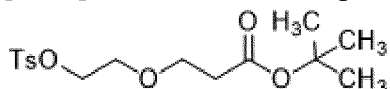
[0193] ПРЕПАРАТ 31: 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)октановая кислота



[0194] К смеси метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-

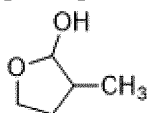
метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)октаноата (85,00 мг, 138,06 мкмоль) в MeOH (5 мл) и H₂O (1 мл) добавляли NaOH (11,05 мг, 276,13 мкмоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1, I₂) показала, что исходный материал был в основном израсходован и образовалось новое пятно. Смесь концентрировали в вакууме, доводили до pH 7 с помощью 1N HCl, а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (92 мг, неочищенное). МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 583,5.

[0195] ПРЕПАРАТ 32: *трет*-бутил 3-(2-(тозилокси)этокси)пропаноат



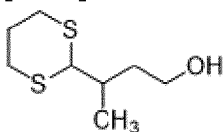
[0196] К раствору *трет*-бутил 3-(2-гидроксиэтокси)пропаноата (1,8 г, 9,46 ммоль) в ДХМ (18 мл) добавляли тозилхлорид (1,84 г, 9,65 ммоль) и Et₃N (2,87 г, 28,39 ммоль, 3,95 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=3:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовались новые пятна. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (SiO₂) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (50/1-1:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (2,8 г, 86%). ¹H ЯМР (DMCO-*d*₆) δ м. д. 7,78 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,34 (д, *J*=8 Гц, 2H), 4,13 (т, *J*=4,8 Гц, 2H), 3,76-3,62 (м, 4H), 2,53-2,49 (м, 3H), 2,45-2,38 (м, 2H), 1,66-1,40 (м, 9H); МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 345,1.

[0197] ПРЕПАРАТ 33: 3-метилтетрагидрофуран-2-ол



[0198] К перемешиваемому раствору 3-метилдигидрофуран-2(3*H*)-она (14 г, 139,84 ммоль, 13,21 мл) в ДХМ (250 мл) при -78°C по каплям добавляли DIBAL-H (1,0 М, 167,81 мл) в течение 1,5 часов. Раствор перемешивали при -78°C в течение 1,0 часа. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=3:1) показала, что образовалось новое пятно. Затем добавляли раствор натрия тартрат дигидрата (96,52 г, 419,52 ммоль, 144,06 мл) в воде (50 мл) и ДХМ (200 мл) и полученную смесь перемешивали при 10°C в течение 10 минут. Водный слой отделяли и экстрагировали ДХМ (200 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (14,5 г, неочищенное). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 5,19 (т, *J*=3,2 Гц, 1 H), 3,91-3,73 (м, 2 H), 2,44 (д, *J*=3,2 Гц, 2 H), 2,15-2,10 (м, 1 H), 1,03 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H).

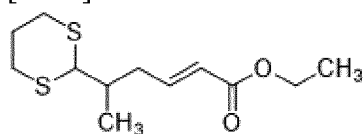
[0199] ПРЕПАРАТ 34: 3-(1,3-дитиан-2-ил)бутан-1-ол



[0200] К перемешиваемому раствору 3-метилтетрагидрофуран-2-ола (14,5 г, 141,97 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C добавляли молекулярные сита 4Å (10,00 г) и пропан-1,3-

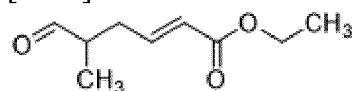
дитиол (16,13 г, 149,07 ммоль, 14,94 мл). Затем добавляли трифторметансульфоновую кислоту (8,52 г, 56,79 ммоль, 5,01 мл) и реакционную смесь оставляли нагреваться до 15°C и перемешивали при 15°C в течение 16 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1) показала, что образовалось желаемое соединение. Смесь фильтровали, а осадок на фильтре промывали ДХМ (200 мл). Фильтрат и промывную жидкость обрабатывали насыщенным водн. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали ДХМ (200 мл x 4). Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (20:1-10:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла бело-желтого цвета (5,1 г, 19%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 4,20 (д, *J*=4,0 Гц, 1 H), 3,81-3,69 (м, 2 H), 2,94-2,88 (м, 4 H), 2,13-2,10 (м, 2 H), 1,94-1,90 (м, 2 H), 1,65-1,61 (м, 1 H), 1,45 (с, 1 H), 1,14 (д, *J*=6,8 Гц, 3 H).

[0201] ПРЕПАРАТ 35: этил (*E*)-5-(1,3-дитиан-2-ил)гекс-2-еноат



[0202] К раствору 3-(1,3-дитиан-2-ил)бутан-1-ола (4,0 г, 20,80 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли ДМСО (16,25 г, 208,00 ммоль, 16,25 мл) и Et₃N (15,57 г, 153,92 ммоль, 21,42 мл) при перемешивании в течение 10-минутного периода. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли SO₃·Py (15,99 г, 100,46 ммоль) при перемешивании в течение 20 минут. Смесь затем перемешивали при 15°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Затем добавляли этил 2-(трифенил-λ⁵-фосфанилиден)ацетат (14,49 г, 41,60 ммоль) при перемешивании и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 14 часов в атмосфере N₂. ЖХМС показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовался желаемый продукт. Реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaCl (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (20:1-4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (3,7 г, 68%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 9,62 (с, 1 H), 6,98-6,87 (м, 1 H), 6,98-6,87 (м, 1 H), 5,9 (дт, *J*=15,6 Гц, *J*=1,2 Гц, 1 H), 4,26-4,13 (м, 2 H), 2,68-2,55 (м, 2 H), 2,29-2,25 (м, 2 H), 1,3 (т, *J*=7,2 Гц, 3 H), 1,17 (д, *J*=8,0 Гц, 3 H).

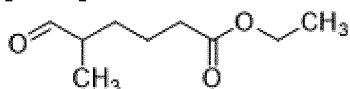
[0203] ПРЕПАРАТ 36: этил (*E*)-5-метил-6-оксогекс-2-еноат



[0204] К перемешиваемому раствору этил (*E*)-5-(1,3-дитиан-2-ил)гекс-2-еноата (4,6 г, 17,66 ммоль) в ACN (60 мл) и H₂O (15 мл) при 15°C добавляли CaCO₃ (5,30 г, 52,99 ммоль) и CH₃I (25,07 г, 176,64 ммоль, 11,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 17 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=5:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось много новых пятен. Реакционную смесь

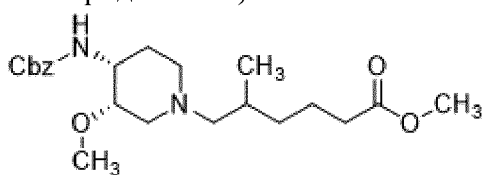
фильтровали, а осадок на фильтре промывали EtOAc (50 мл x 3). Фильтрат и промывную жидкость объединяли, обрабатывали водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (60:1-6:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (2,0 г, 67%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 9,62 (с, 1 H), 6,98-6,87 (м, 1 H), 6,98-6,87 (м, 1 H), 5,9 (дт, $J=15,6$ Гц, $J=1,2$ Гц, 1 H), 4,26-4,13 (м, 2 H), 2,68-2,55 (м, 2 H), 2,29-2,25 (м, 2 H), 1,3 (т, $J=7,2$ Гц, 3 H), 1,17 (д, $J=8,0$ Гц, 3 H).

[0205] ПРЕПАРАТ 37: этил 5-метил-6-оксогексаноат



[0206] К раствору этил (*E*)-5-метил-6-оксогекс-2-еноата (1,2 г, 7,05 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10%) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 15°C в течение 24 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=3:1) показала, что исходный материал присутствовал и образовалось одно новое пятно. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 15°C в течение дополнительных 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=3:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (1,1 г, неочищенное). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 9,64 (с, 1 H), 4,17-4,12 (м, 2 H), 2,36-2,32 (м, 2 H), 1,77-1,67 (м, 3 H), 1,45-1,37 (м, 1 H), 1,29-1,25 (м, 3 H), 2,23 (с, 6 H), 1,13 (д, $J=7,2$ Гц, 3 H).

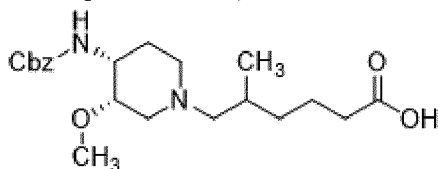
[0207] ПРЕПАРАТ 38: метил 6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексаноат



[0208] К раствору бензил ((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)карбамат гидрохлорида (100 мг, 332,47 мкмоль) в DCE (2 мл) добавляли HOAc (19,97 мг, 332,47 мкмоль, 19,01 мкл), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (211,39 мг, 997,41 мкмоль) и этил 5-метил-6-оксогексаноат (78,89 мг, 498,70 мкмоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . ЖХМС показала, что бензил ((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)карбамат был полностью израсходован и образовался желаемый продукт. Реакционную смесь охлаждали до 15°C и доводили до pH 9 с помощью насыщенного водн. NaHCO_3 . Смесь затем экстрагировали EtOAc (15 мл x 3), а объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaCl (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента ДХМ/MeOH (50:1-20:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде

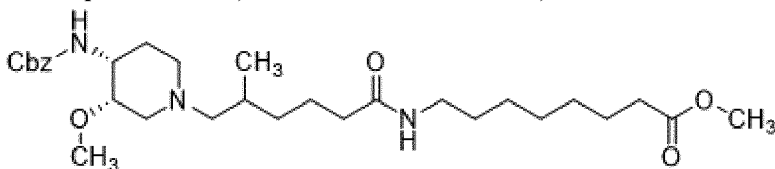
бесцветного масла (110 мг, 81,4%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 7,37-7,36 (м, 4 H), 7,33-7,30 (м, 1 H), 6,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1 H), 5,03 (с, 2 H), 3,66 (с, 1 H), 3,33 (с, 6 H), 2,74 (с, 1 H), 2,27-2,24 (м, 2 H), 2,11-2,06 (м, 4 H), 1,60-1,49 (м, 7 H), 1,04-1,01 (м, 1 H), 1,18 (дд, $J=6,8$ Гц, $J=2,8$ Гц, 3 H).

[0209] ПРЕПАРАТ 39: 6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексановая кислота



[0210] К раствору метил 6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексаноата (110 мг, 270,59 мкмоль) в ТГФ (3 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (45,42 мг, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 14 часов. ЖХМС показала, что присутствовало около 4% исходного материала и образовался желаемый продукт. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде (10 мл) и доводили до pH 10 с помощью 1 N NaOH. Затем смесь экстрагировали EtOAc (10 мл x 3) и водную фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (110 мг, неочищенное). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 7,30-7,25 (м, 5 H), 7,12-7,10 (м, 1 H), 5,14 (д, $J=8,4$ Гц, 1 H), 5,03 (с, 2 H), 3,67 (с, 1 H), 3,33 (с, 1 H), 3,28 (с, 3 H), 2,86 (с, 1 H), 2,60 (с, 1 H), 2,29 (с, 2 H), 1,62-1,50 (м, 7 H), 1,22-1,10 (м, 4 H), 0,85-0,82 (м, 3 H); МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393,3.

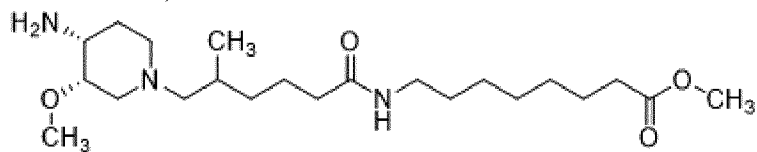
[0211] ПРЕПАРАТ 40: метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексанамидо)октаноат



[0212] Смесь 6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексановой кислоты (590 мг, 1,50 ммоль), метил 8-аминооктаноата (346,77 мг, 1,65 ммоль, HCl), DIPEA (582,85 мг, 4,51 ммоль, 785,51 мкл), EDCI (576,34 мг, 3,01 ммоль) и HOBT (406,24 мг, 3,01 ммоль) в ДМФА (6 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем перемешивали при 15°C в течение 14 часов в атмосфере N_2 . ЖХМС показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовался желаемый продукт. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaCl (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (20:1-1:6) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла красного цвета (400 мг, 48,6%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 7,30-7,24 (м, 5 H), 5,11 (с, 1 H), 5,03 (с, 2 H), 3,65 (с, 1 H), 3,59 (с, 3 H), 3,28 (д, $J=3,2$ Гц, 1 H), 3,25 (с, 3 H), 3,18-3,15 (м, 2 H), 2,85 (с, 1 H), 2,65 (с, 1 H), 2,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1 H), 2,21-

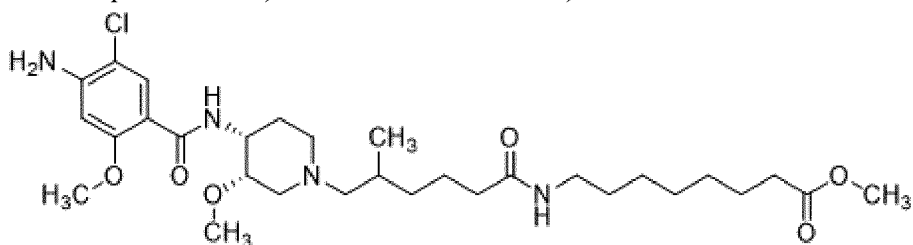
2,05 (м, 4 H), 1,97 (с, 2 H), 1,56-1,41 (м, 10 H), 1,24-1,19 (м, 8 H), 0,82 (т, $J=6,8$ Гц, 3 H); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 549,5.

[0213] ПРЕПАРАТ 41: метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексанамидо)октаноат



[0214] К раствору метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексанамидо)октаноата (400 мг, 730,29 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 10%) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали и продували H_2 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов/кв. дюйм) при 15°C в течение 5 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось одно новое основное пятно. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр, а фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (300 мг, 99,3%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ м. д. 5,56-5,49 (м, 1 H), 3,60 (с, 3 H), 3,42 (с, 1 H), 3,32 (с, 3 H), 3,22 (т, $J=3,2$ Гц, 1 H), 3,17-3,15 (м, 2 H), 2,89 (с, 1 H), 2,62 (с, 1 H), 2,44 (с, 1 H), 2,23 (т, $J=7,6$ Гц, 2 H), 2,09-2,06 (м, 6 H), 1,62-1,58 (м, 7 H), 1,44-1,35 (м, 3 H), 1,25-1,23 (м, 6 H), 1,10-0,99 (м, 1 H), 0,83-0,80 (м, 3 H); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 414,3.

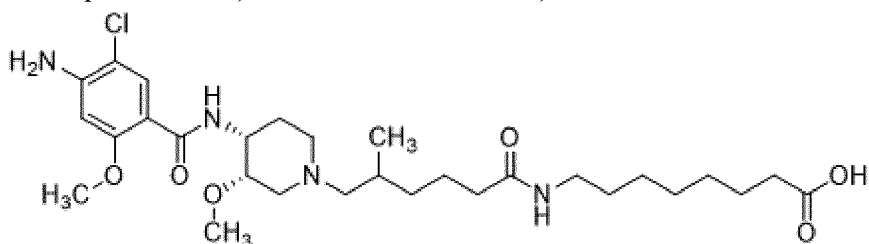
[0215] ПРЕПАРАТ 42: метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексанамидо)октаноат



[0216] Смесь метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексанамидо)октаноата (250 мг, 604,46 мкмоль), 4-амино-5-хлор-2-метоксибензойной кислоты (134,05 мг, 664,91 мкмоль), DIPEA (234,37 мг, 1,81 ммоль, 315,86 мкл), EDCI (173,81 мг, 906,69 мкмоль) и HOBt (122,51 мг, 906,69 мкмоль) в ДМФА (2 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем перемешивали при 15°C в течение 14 часов в атмосфере N_2 . ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось много новых пятен. Реакционную смесь гасили водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaCl (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO_2) с применением ДХМ/MeOH (10/1). Указанное в заголовке соединение получали в виде бесцветного масла (190 мг, 52,6%). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ м. д. 8,09 (д, $J=4,4$ Гц, 1 H), 8,03 (с, 1 H), 6,23 (с, 1 H), 5,48 (с, 1 H), 4,30 (с, 2 H), 4,13 (с, 1 H), 3,82 (с, 3 H), 3,59 (с, 3 H), 3,35 (с, 4 H), 3,18-3,13 (м, 2 H), 2,89-2,81 (м, 1 H), 2,61 (с, 1 H),

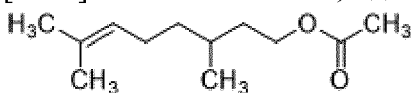
2,22 (т, $J=7,2$ Гц, 2 Н), 2,10-2,07 (м, 6 Н), 1,73-1,62 (м, 4 Н), 1,42-1,40 (м, 3 Н), 1,24-1,20 (м, 7 Н), 1,06 (с, 1 Н), 0,86-0,82 (м, 3 Н); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 597,3.

[0217] ПРЕПАРАТ 43: 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксиперидин-1-ил)-5-метилгексанамидо)октановая кислота



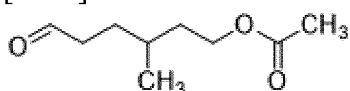
[0218] К раствору метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксиперидин-1-ил)-5-метилгексанамидо)октаноата (230 мг, 385,14 мкмоль) в MeOH (3 мл) и H₂O (1 мл) добавляли NaOH (61,62 мг, 1,54 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 14 часов. ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось новое пятно. Реакционную смесь доводили до pH 7 с помощью 1N HCl, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы белого цвета (200 мг, 89,1%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 8,09 (д, $J=7,6$ Гц, 1 Н), 7,74 (с, 2 Н), 6,53 (с, 1 Н), 5,99 (с, 2 Н), 4,01 (с, 1 Н), 3,87 (с, 3 Н), 3,37 (с, 3 Н), 3,01 (д, $J=6,0$ Гц, 2 Н), 2,77 (с, 1 Н), 2,16-2,03 (м, 9 Н), 1,71-1,47 (м, 11 Н), 1,25 (с, 7 Н), 0,99 (с, 1 Н), 0,84 (с, 3 Н); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 583,3.

[0219] ПРЕПАРАТ 44: 3,7-диметилокт-6-ен-1-илацетат



[0220] К раствору 3,7-диметилокт-6-ен-1-ола (10 г, 63,99 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли DIPEA (24,81 г, 191,98 ммоль, 33,44 мл) и Ac₂O (7,19 г, 70,39 ммоль, 6,59 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=10:1, R_f=0,79) показала, что исходный материал израсходован и было обнаружено одно новое большое пятно с более низкой полярностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (SiO₂) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (1:0-100:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (12 г, 95%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 5,06-5,10 (м, 1Н), 4,06-4,13 (м, 2Н), 2,03 (с, 3Н), 1,68-1,95 (м, 2Н), 1,64-1,65 (м, 1Н), 1,53-1,60 (м, 4Н), 1,44-1,45 (м, 3Н), 1,34-1,42 (м, 1Н), 1,17-1,19 (м, 2Н), 0,92-1,17 (д, 1Н), 0,90 (д, 3Н).

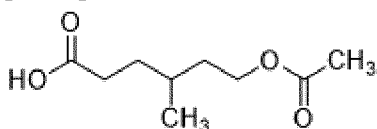
[0221] ПРЕПАРАТ 45: 3-метил-6-оксогексилацетат



[0222] Раствор 3,7-диметилокт-6-ен-1-илацетата (6 г, 30,26 ммоль) в ДХМ (50 мл) продували озоном при -78°C в течение 30 минут, а затем O₂, пока в отходящем газе не переставал наблюдаться озон. Затем добавляли Me₂S (10,63 г, 171,08 ммоль, 12,57 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=5:1, R_f

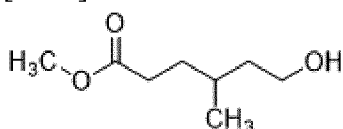
=0,4) показала, что исходный материал был израсходован и было обнаружено одно новое большое пятно с более высокой полярностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/ EtOAc (10:1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (4,6 г, 88%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 9,68-9,73 (м, 1H), 3,99-4,07 (м, 2H), 2,28-2,47 (м, 2H), 1,97 (с, 3H), 1,56-1,67 (м, 2H), 1,49-1,55 (м, 1H), 1,37-1,47 (м, 2H), 0,86 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 0,84 (уш с, 1H).

[0223] ПРЕПАРАТ 46: 6-ацетокси-4-метилгексановая кислота



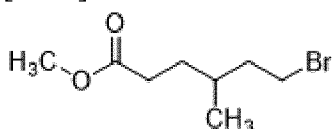
[0224] К раствору 3-метил-6-оксогексилацетата (4,6 г, 26,71 ммоль), ТЕМПО (336,02 мг, 2,14 ммоль) и NaH_2PO_4 (16,02 г, 133,55 ммоль) в H_2O (15 мл) и ACN (40 мл) добавляли раствор NaClO (1,99 г, 1,34 ммоль, 1,64 мл, чистота 5%) и хлорита натрия (3,62 г, 40,06 ммоль) в H_2O (10 мл) при 35°C . Смесь перемешивали при 35°C в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}=3:1$, $R_f=0,02$) показала, что исходный материал был почти полностью израсходован и образовался один продукт. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором Na_2SO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (3,7 г, 74%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 11,00 (уш с, 1H), 4,00-4,18 (м, 2H), 2,24-2,50 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,41-1,73 (м, 5H), 0,92 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

[0225] ПРЕПАРАТ 47: метил 6-гидрокси-4-метилгексаноат



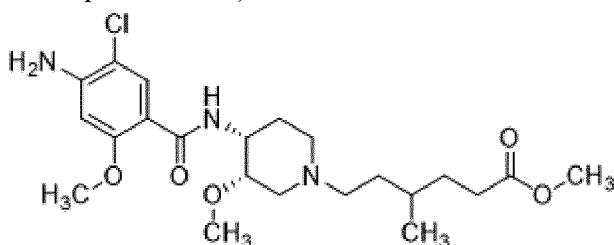
[0226] К раствору 6-ацетокси-4-метилгексановой кислоты (3,7 г, 19,66 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли концентрированную H_2SO_4 (7,31 г, 73,07 ммоль, 4 мл, 98%). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/ $\text{EtOAc}=3:1$, $R_f=0,19$) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (2,5 г, 79%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 3,99-4,30 (м, 2H), 3,61-3,76 (м, 2H), 3,61-3,76 (м, 1H), 3,47 (с, 1H), 2,18-2,42 (м, 2H), 1,38-1,71 (м, 5H), 0,90 (дд, $J=6,0$ Гц, $J=2,8$ Гц, 3H).

[0227] ПРЕПАРАТ 48: метил 6-бром-4-метилгексаноат



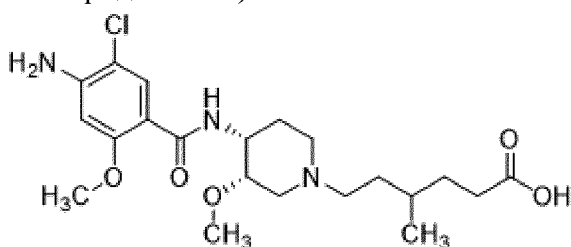
[0228] К раствору метил 6-гидрокси-4-метилгексаноата (2,5 г, 15,60 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли CBr_4 (6,21 г, 18,73 ммоль) и PPh_3 (4,91 г, 18,73 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc =5:1, R_f =0,57) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось два новых пятна. Реакционную смесь разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/ EtOAc (10/1-5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (1 г, 29%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 3,67 (с, 2H), 3,66 (уш с, 1H), 3,35-3,52 (м, 2H), 2,23-2,40 (м, 2H), 1,81-1,92 (м, 1H), 1,64-1,73 (м, 3H), 1,43-1,52 (м, 1H), 0,90-0,93 (м, 3H).

[0229] ПРЕПАРАТ 49: метил 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метилгексаноат



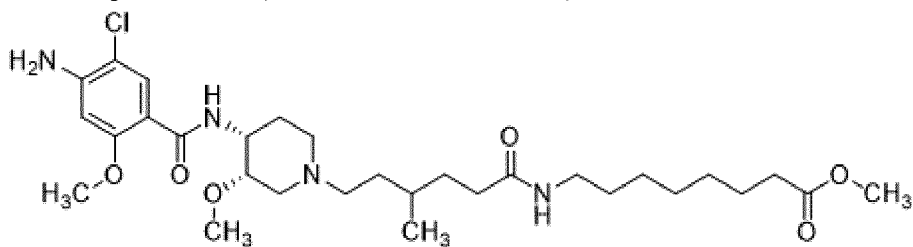
[0230] К раствору 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)бензамида (1,07 г, 3,06 ммоль, HCl) и метил 6-бром-4-метилгексаноата (0,8 г, 3,59 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли K_2CO_3 (2,12 г, 15,32 ммоль) и NaI (4,59 мг, 30,65 мкмоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов, а затем разбавляли H_2O (60 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (150 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента ДХМ/ MeOH (1:0-20:1, R_f =0,25) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (1,01 г, 72,3%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ м. д. 8,19 (уш д, J =8,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,19 (уш с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,44-3,47 (м, 1H), 3,43-3,45 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,00-3,14 (м, 1H), 2,96 (с, 4H), 2,73-2,86 (м, 1H), 2,30-2,38 (м, 2H), 2,11-2,29 (м, 3H), 2,10-2,55 (м, 2H), 1,80-1,96 (м, 2H), 1,63-1,76 (м, 1H), 1,28-1,57 (м, 4H), 0,91 (д, J =6,0 Гц, 3H); МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,2.

[0231] ПРЕПАРАТ 50: 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метилгексановая кислота



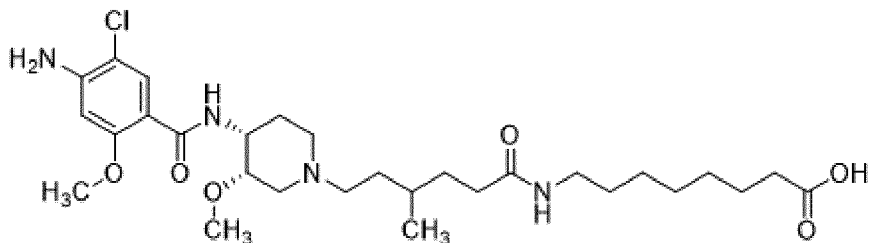
[0232] К раствору метил 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метилгексаноата (1 г, 2,19 ммоль) в ТГФ (18 мл), H₂O (6 мл) и MeOH (6 мл) добавляли LiOH·H₂O (276,09 мг, 6,58 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 12 часов, а затем доводили до pH 7 с помощью 1 М HCl и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (1,4 г, неочищенное). МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 442,2.

[0233] ПРЕПАРАТ 51: метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метилгексанамидо)октаноат



[0234] К раствору 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метилгексановой кислоты (1,3 г, 2,94 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли EDCI (845,84 мг, 4,41 ммоль), HOBT (596,20 мг, 4,41 ммоль), DIPEA (1,14 г, 8,82 ммоль, 1,54 мл) и метил 8-аминооктаноат (690,90 мг, 3,29 ммоль, HCl). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов, а затем разбавляли H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (SiO₂, ДХМ/MeOH=10:1, R_f=0,26), а затем препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C-18, 250×50 мм, 10 мкм) с применением градиента (25-50%) ACN/воды (0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла красного цвета (600 мг, 34,2%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 8,48 (уш д, *J*=6,4 Гц, 1H), 8,26 (уш с, 2H), 8,00 (с, 1H), 6,79 (уш с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,43 (уш с, 1H), 3,84-3,97 (м, 4H), 3,63-3,67 (м, 4H), 3,45-3,50 (м, 1H), 3,25 (уш д, *J*=5,6 Гц, 3H), 3,00 (уш с, 2H), 2,31 (уш т, *J*=7,2 Гц, 8H), 2,07-2,45 (м, 1H), 1,68 (уш д, *J*=7,2 Гц, 9H), 1,32 (уш с, 8H), 0,94 (уш д, *J*=6,0 Гц, 3H); МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 597,3.

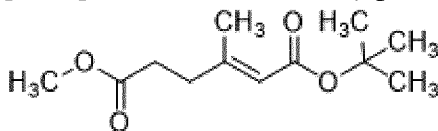
[0235] ПРЕПАРАТ 52: 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метилгексанамидо)октановая кислота



[0236] К раствору метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метилгексанамидо)октаноата (600 мг, 1,00 ммоль) в ТГФ (12 мл), H₂O (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (126,48 мг, 3,01 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 12 часов. ЖХМС показала присутствие исходного

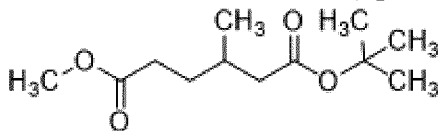
материала. Добавляли NaOH (160,74 мг, 4,02 ммоль) и смесь перемешивали при 35°C в течение 2 часов. ЖХМС показала, что исходный материал был полностью израсходован и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Реакционную смесь доводили до pH 7 с помощью 1 М HCl, концентрировали при пониженном давлении и дистиллировали с толуолом для удаления воды. Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (600 мг, неочищенное), которое использовали без дальнейшей очистки. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 583,3.

[0237] ПРЕПАРАТ 53: 1-(*трет*-бутил) 6-метил (*E*)-3-метилгекс-2-ендиоат



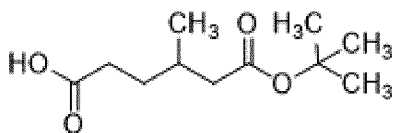
[0238] К раствору *трет*-бутил 2-(диметоксифосфорил)ацетата (19,92 г, 88,87 ммоль, 17,63 мл) в ТГФ (30 мл) добавляли NaN (3,84 г, 95,98 ммоль, 60%) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 30 минут. Затем добавляли раствор метил 4-оксопентаноата (9,6 г, 73,77 ммоль, 9,14 мл) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивали при 15°C в течение 4 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=3:1, R_f =0,5) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось новое пятно. Реакционную смесь затем разбавляли H₂O (100 мл x 3) при 0°C и экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (18 г, выход 83%, чистота 93,9%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 5,57-5,54 (м, 1H), 3,67-3,62 (м, 3H), 2,82-2,80 (м, 1H), 2,46-2,36 (м, 3H), 2,07 (д, J =0,8 Гц, 2H), 1,81 (д, J =1,2 Гц, 1H), 1,47-1,36 (м, 9H); МС-ИЭР m/z $[M+23]^+$ 251,2.

[0239] ПРЕПАРАТ 54: 1-(*трет*-бутил) 6-метил 3-метилгександиоат



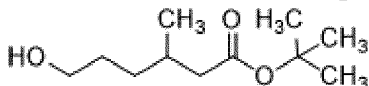
[0240] К раствору 1-(*трет*-бутил) 6-метил (*E*)-3-метилгекс-2-ендиоата (18 г, 74,04 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли Pd/C (1 г, 60%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали в вакууме и продували H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при 15°C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=10:1, R_f =0,5) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось новое пятно. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (17 г, 100%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 3,64 (с, 3H), 2,32-2,28 (м, 2H), 2,26-2,20 (м, 1H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,99-1,80 (м, 1H), 1,70-1,66 (м, 1H), 1,53-1,49 (м, 1H), 1,42-1,38 (м, 9H), 0,92 (д, J =6,8 Гц, 3H); МС-ИЭР m/z $[M+23]^+$ 253,1.

[0241] ПРЕПАРАТ 55: 6-(*трет*-бутокси)-4-метил-6-оксогексановая кислота



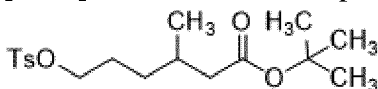
[0242] Раствор 1-(*трет*-бутил) 6-метил 3-метилгександиоата (17 г, 73,82 ммоль) в ТГФ (170 мл) добавляли к раствору LiOH·H₂O (3,25 г, 77,51 ммоль) в H₂O (10 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 6 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=3:1, R_f=0,15) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовались новые пятна. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (1000 мл x 3). Органические слои откладывали, а водную фазу подкисляли до pH 4 с помощью 1 М HCl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 4). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного масла желтого цвета (14,8 г, 92,7%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 11,18 (с, 1H), 2,44-2,31 (м, 2H), 2,23-2,18 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,74-1,67 (м, 1H), 1,56-1,53 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 0,95 (д, J=6,4 Гц, 3H); МС-ИЭР m/z [M-55]⁺ 161,1.

[0243] ПРЕПАРАТ 56: *трет*-бутил 6-гидрокси-3-метилгексаноат



[0244] К раствору 6-(*трет*-бутоксид)-4-метил-6-оксгексановой кислоты (14,8 г, 68,43 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли ВН₃·ТГФ (1 М, 136,86 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов, а затем при 15°C в течение дополнительных 10 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=3:1, R_f=0,40) показала, что исходный материал был полностью израсходован и образовалось основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (12,87 г, выход 92,97%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ м. д. 3,78-3,71 (м, 2H), 3,63 (с, 1H), 2,23-2,18 (м, 1H), 2,07-1,89 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 2H), 1,44-1,40 (м, 9H), 1,39-1,33 (м, 1H), 1,25 (с, 1H), 0,95-0,92 (м, 3H).

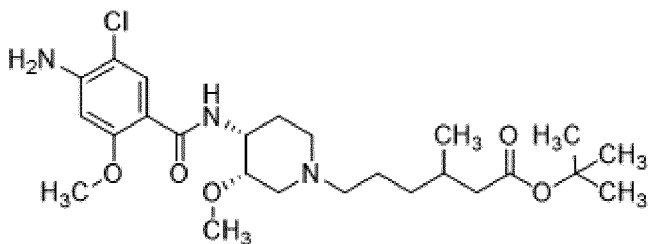
[0245] ПРЕПАРАТ 57: *трет*-бутил 3-метил-6-(тозилокси)гексаноат



[0246] К раствору *трет*-бутил 6-гидрокси-3-метилгексаноата (12,87 г, 63,62 ммоль) в ДХМ (120 мл) добавляли тозилхлорид (12,13 г, 63,62 ммоль), DMAP (7,77 г, 63,62 ммоль) и DIPEA (24,67 г, 190,86 ммоль, 33,25 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 10°C в течение 6 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=5:1, R_f=0,6) показала, что исходный материал был почти полностью израсходован и образовались новые пятна. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (SiO₂) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (50/1-10:1) с получением указанного

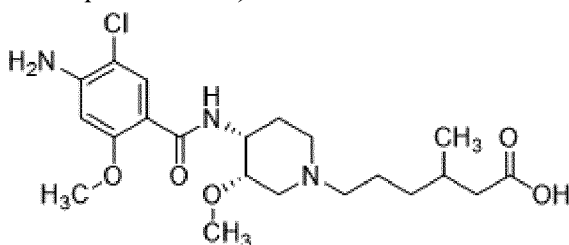
в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (1,3 г, 5,73%). МС-ИЭР m/z $[M+23]^+$ 379,2.

[0247] ПРЕПАРАТ 58: *трет*-бутил 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-3-метилгексаноат



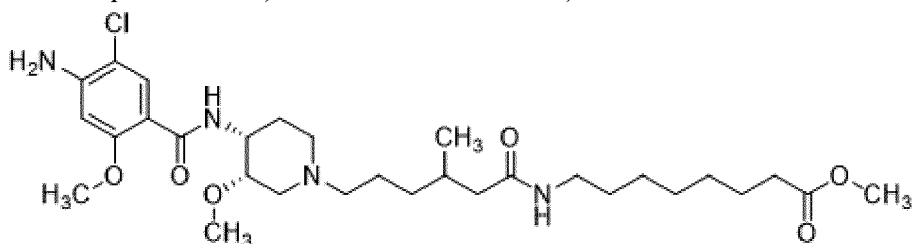
[0248] К раствору 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)бензамида (1,30 г, 3,70 ммоль, HCl) и *трет*-бутил 3-метил-6-(тозилокси)гексаноата (1,2 г, 3,37 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли K_2CO_3 (930,48 мг, 6,73 ммоль) и NaI (50,46 мг, 336,63 мкмоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, а затем разбавляли H_2O (80 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 4). Объединенные органические слои промывали H_2O (150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (100:1-0:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1, $R_f=0,4$). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла желтого цвета (576 мг, выход 32,0%, чистота 93,16%). МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 498,2.

[0249] ПРЕПАРАТ 59: 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-3-метилгексановая кислота



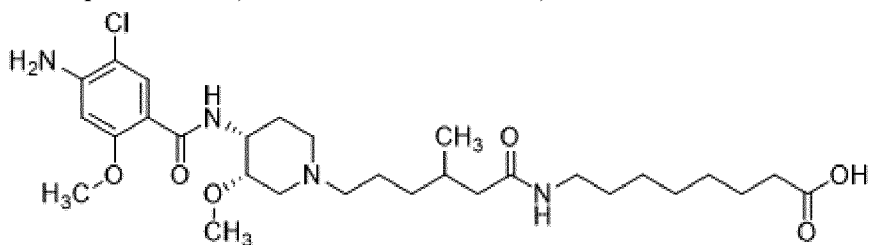
[0250] К раствору *трет*-бутил 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-3-метилгексаноата (450 мг, 841,72 мкмоль) в ДХМ (15 мл) добавляли TFA (1,54 г, 13,51 ммоль, 1 мл) при 15°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 часов, а затем концентрировали с получением соли TFA указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (650 мг, неочищенное). МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 442,2.

[0251] ПРЕПАРАТ 60: метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-3-метилгексанамидо)октаноат



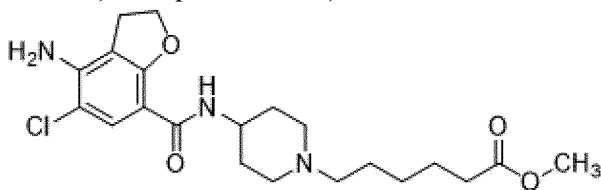
[0252] К раствору 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-3-метилгексановой кислоты (600 мг, 1,08 ммоль, TFA) в ДМФА (15 мл) добавляли HATU (820,68 мг, 2,16 ммоль) и DIPEA (418,43 мг, 3,24 ммоль, 563,93 мкл) при 15°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 15 минут, в течение которых добавляли метил 8-аминооктаноат (294,22 мг, 1,40 ммоль, HCl). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов, а затем разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывали H₂O (200 мл x 3), затем соевым раствором (250 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (5:1-0:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (ДХМ/MeOH=20:1, R_f=0,35). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (700 мг, чистота 86%). МС-ИЭР m/z [M+H]⁺ 597,5.

[0253] ПРЕПАРАТ 61: 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-3-метилгексанамидо)октановая кислота



[0254] К раствору метил 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-3-метилгексанамидо)октаноата (600 мг, 1,00 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли раствор NaOH (80,37 мг, 2,01 ммоль) в H₂O (2 мл) при 10°C. Смесь нагревали до 40°C в течение 1 часа. Реакционную смесь доводили до pH 7 с помощью 1N HCl, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (750 мг, неочищенное). МС-ИЭР m/z [M+H]⁺ 583,3.

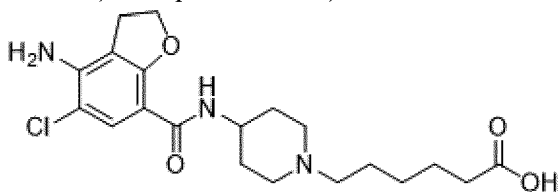
[0255] ПРЕПАРАТ 62: метил 6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексаноат



[0256] Смесь метил 6-(4-аминопиперидин-1-ил)гексаноат дигидрохлорида (3,4 г, 11,29 ммоль), 4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоновой кислоты (2,4 г, 11,24 ммоль), DIPEA (5,81 г, 44,94 ммоль, 7,83 мл) и HATU (6,41 г, 16,85 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 30°C в течение 12 часов. ТСХ (EtOH/EtOAc=1:1) показала, что метил 6-(4-аминопиперидин-1-ил)гексаноат был израсходован и образовалось одно новое большое пятно (R_f=0,39). Смесь разбавляли H₂O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и растирали в EtOAc (20 мл). Указанное в заголовке соединение

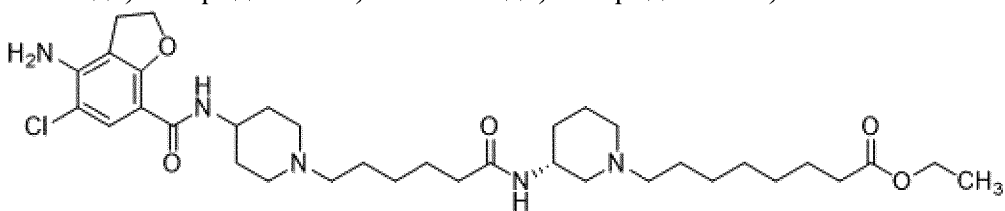
получали в виде твердого вещества желтого цвета (3,83 г, выход 70,8%, чистота 88%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 7,45 (с, 1H), 7,31 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 4,73 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,94 (с, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,23-3,00 (м, 3H), 2,95-2,70 (м, 4H), 2,32 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,99 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 1,82-1,45 (м, 6H), 1,35-1,18 (м, 2H); МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,2.

[0257] ПРЕПАРАТ 63: 6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексановая кислота



[0258] К смеси метил 6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексаноата (3,6 г, 7,47 ммоль), растворенного в MeOH (30 мл), добавляли NaOH (1,20 г, 29,89 ммоль) в H_2O (10 мл) при 10°C . Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 12 часов. ТСХ ($\text{EtOH/EtOAc}=1:1$) показала, что метил 6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексаноат был израсходован и образовалось одно новое большое пятно ($R_f=0$). Реакционную смесь концентрировали для удаления MeOH, разбавляли H_2O (40 мл) и промывали EtOAc (30 мл x 2). Водный слой доводили до pH 7 с помощью 1 М HCl до pH=7. Полученный осадок собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,7 г, выход 80%, чистота 91%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 7,46 (с, 1H), 7,27 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,86 (с, 2H), 4,73 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,03 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 2,78-2,63 (м, 2H), 2,24-2,21 (м, 4H), 2,16 (т, $J=9,6$ Гц, 2H), 1,84-1,72 (м, 2H), 1,49-1,25 (м, 8H).

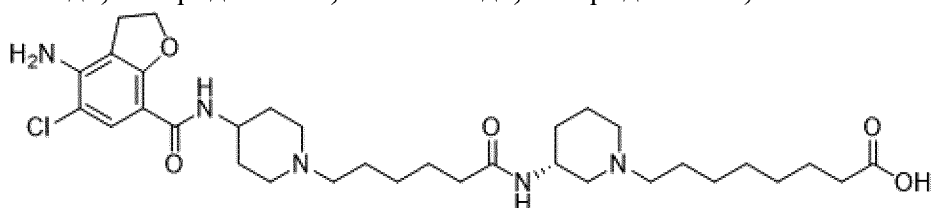
[0259] ПРЕПАРАТ 64: этил (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октаноат



[0260] Смесь 6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексановой кислоты (400 мг, 888,01 мкмоль, полученной в соответствии с получением ПРЕПАРАТА 63), этил (*R*)-8-(3-аминопиперидин-1-ил)октаноат гидрохлорида (286,69 мг, 1,06 ммоль, 2 HCl, полученного в соответствии с получением ПРЕПАРАТА 25), DIPEA (459,06 мг, 3,55 ммоль, 618,69 мкл), HATU (364,00 мг, 957,32 мкмоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. ЖХМС показала, что этил (*R*)-8-(3-аминопиперидин-1-ил)октаноат был полностью израсходован и была обнаружена желаемая МС. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Органические слои объединяли, промывали H_2O (200

мл х 3), затем соевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента EtOAc/EtOAc (50:1-1:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (EtOAc/EtOAc =1:1, R_f =0,06). Указанное в заголовке соединение получали в виде масла желтого цвета (400 мг, 68,0%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 7,86 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,78 (т, J =8,4 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,00-3,82 (м, 2H), 3,07 (т, J =8,8 Гц, 2H), 2,95-2,79 (м, 2H), 2,60-2,35 (м, 4H), 2,32-2,10 (м, 9H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,68-1,40 (м, 14H), 1,39-1,24 (м, 14H); МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 662,6.

[0261] ПРЕПАРАТ 65: (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановая кислота



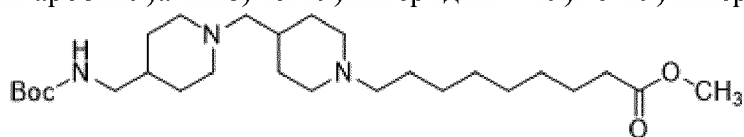
[0262] К смеси этил (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октаноата (350 мг, 528,46 мкмоль) в H_2O (3 мл) и MeOH (10 мл) добавляли NaOH (42,27 мг, 1,06 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа, а затем концентрировали для удаления растворителей. Остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл х 2). Водный слой доводили до pH 7 с помощью 1 М HCl , а затем концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (480 мг, неочищенное). МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 634,4.

[0263] ПРЕПАРАТ 66: метил 9-бромнонаноат



[0264] К раствору 9-бромнонановой кислоты (1 г, 4,22 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли SOCl_2 (1,51 г, 12,65 ммоль, 917,74 мкл) при 0°C . Раствор перемешивали при 80°C в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир/ EtOAc =3:1) показала, что исходный материал был израсходован и образовалось одно новое большое пятно (R_f =0,67). Реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 3,67 (с, 3H), 3,41 (т, J =6,8 Гц, 2H), 2,31 (т, J =7,6 Гц, 2H), 1,88-1,83 (м, 2H), 1,63 (т, J =6,8 Гц, 2H), 1,45-1,32 (м, 8H).

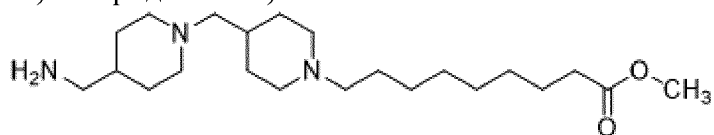
[0265] ПРЕПАРАТ 67: метил 9-(4-(((4-((метилпиперидин-1-ил)метил)карбамат)амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонаноат



[0266] Смесь *трет*-бутил ((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)метил)карбамата (500 мг, 1,61 ммоль), метил 9-бромнонаноата (403,20 мг, 1,61 ммоль),

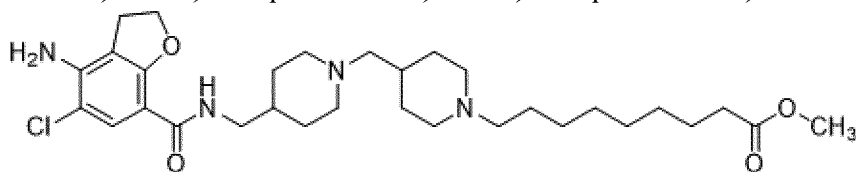
K_2CO_3 (443,73 мг, 3,21 ммоль) и NaI (12,03 мг, 80,27 мкмоль) в ДМФА (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=3:1) показала, что *трет*-бутил ((1-(пиперидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)метил)карбамат был израсходован и образовалось одно новое большое пятно ($R_f=0$). Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали H_2O (20 мл x 3), затем соевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/EtOAc (30:1-0:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=0:1, $R_f=0,05$). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (330 мг, 42,7%). 1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ м. д. 6,80 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,85-2,68 (м, 6H), 2,28 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,19 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,04 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,82-1,71 (м, 5H), 1,63-1,46 (м, 6H), 1,44-1,38 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 1,24 (с, 9H), 1,12-0,96 (м, 4H); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 482,4.

[0267] ПРЕПАРАТ 68: метил 9-(4-((4-(аминометил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонаноат



[0268] К раствору метил 9-(4-((4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонаноата (330 мг, 685,06 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл) при 0°C. Смесь нагревали до 15°C и перемешивали в течение 1 часа. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1) показала, что исходный материал был израсходован и образовалось одно новое большое пятно ($R_f=0$). Реакционную смесь концентрировали с получением соли HCl указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (360 мг, неочищенное, 3 HCl). 1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ м. д. 10,60-10,49 (м, 2H), 8,20 (с, 3H), 3,63-3,56 (м, 6H), 3,47-3,40 (м, 3H), 3,21-3,0 (м, 2H), 2,95-2,78 (м, 6H), 2,75-2,60 (м, 2H), 2,29 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,15-1,85 (м, 5H), 1,80-1,40 (м, 9H), 1,26 (с, 8H).

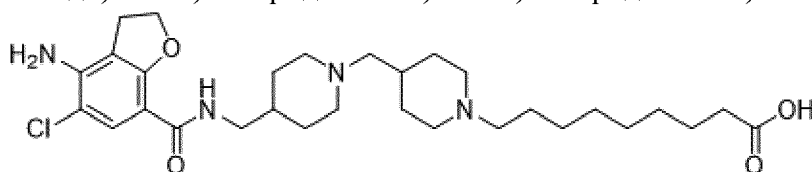
[0269] ПРЕПАРАТ 69: метил 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонаноат



[0270] Смесь метил 9-(4-((4-(аминометил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонаноата (157,94 мг, 739,34 мкмоль), 4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоновой кислоты (330 мг, 672,13 мкмоль), HATU (384 мг, 1,01 ммоль) и DIPEA (694,94 мг, 5,38 ммоль, 936,58 мкл) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 15°C в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 2).

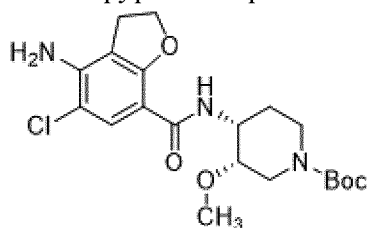
Объединенные органические слои промывали H_2O (80 мл x 3), затем соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2) с применением градиента петролейного эфира/ EtOAc (3:1-1:1) и продукт подтверждали с помощью ТСХ (ДХМ/ MeOH =10:1, R_f =0,05). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (260 мг, выход 65,7%, чистота 98%). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 7,46-7,40 (м, 2H), 5,86 (с, 2H), 4,72 (т, J =8,8 Гц, 2H), 3,59-3,58 (м, 1H), 3,58-3,56 (м, 4H), 3,25-3,15 (м, 4H), 3,05-2,95 (м, 3H), 2,80-2,68 (м, 4H), 2,36-2,24 (м, 2H), 2,24-2,10 (м, 2H), 2,00-1,94 (м, 2H), 1,80-1,65 (м, 8H), 1,42-1,36 (м, 4H), 1,20-1,05 (м, 7H); МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 577,3.

[0271] ПРЕПАРАТ 70: 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановая кислота



[0272] К раствору метил 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонаноата (1,7 г, 2,95 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли раствор NaOH (480 мг, 12,00 ммоль) в H_2O (5 мл) при 0°C . Смесь перемешивали при 45°C в течение 2 часов. ТСХ (ДХМ/ MeOH =10:1) показала, что исходный материал был израсходован и образовалось одно новое большое пятно (R_f =0). Реакционную смесь доводили до pH 8 с помощью 1 М HCl , а затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,3 г, неочищенное). МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 563,3.

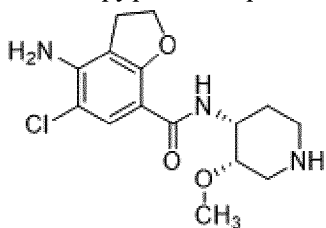
[0273] ПРЕПАРАТ 71: *трет*-бутил (3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат



[0274] К раствору 4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоновой кислоты (5 г, 24,80 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли НАТУ (13,35 г, 35,10 ммоль) и DIPEA (9,08 г, 70,20 ммоль, 12,26 мл). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли *трет*-бутил (3*S*,4*R*)-4-амино-3-метоксипиперидин-1-карбоксилат (6,47 г, 28,1 ммоль) при 20°C . Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов, а затем концентрировали для удаления большей части ДМФА, разбавляли H_2O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывали H_2O (500 мл x 3), затем соевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

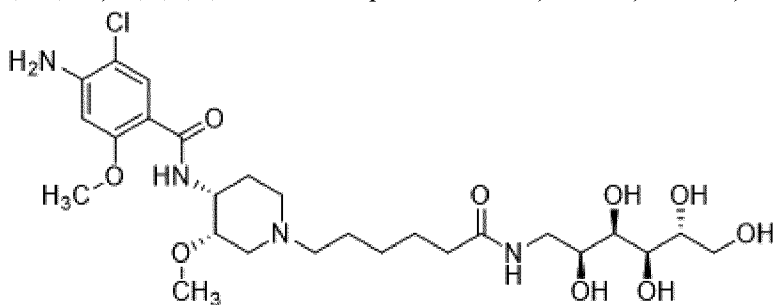
соединения в виде твердого вещества желтого цвета (7,4 г, неочищенное). МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 426,3.

[0275] ПРЕПАРАТ 72: 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



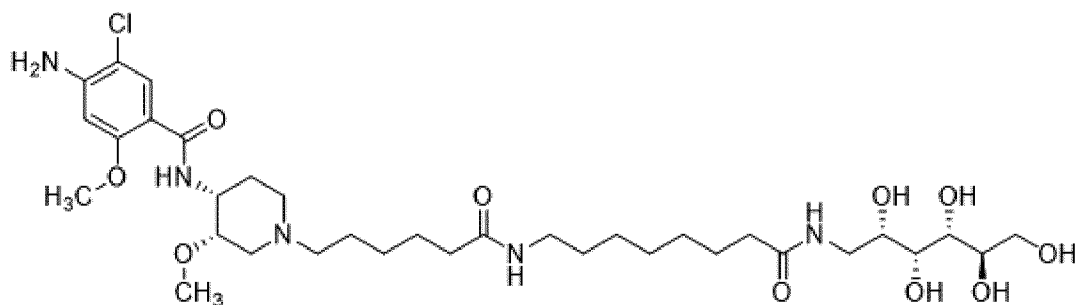
[0276] К раствору *трет*-бутил (3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)-3-метоксипиперидин-1-карбоксилата (7,4 г, 25,62 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (13,03 мл, 52,10 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 15°C в течение 0,5 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением соли HCl указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (5,5 г, неочищенное). МС-ИЭР m/z [M+H]⁺ 326,0.

[0277] ПРИМЕР 1: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



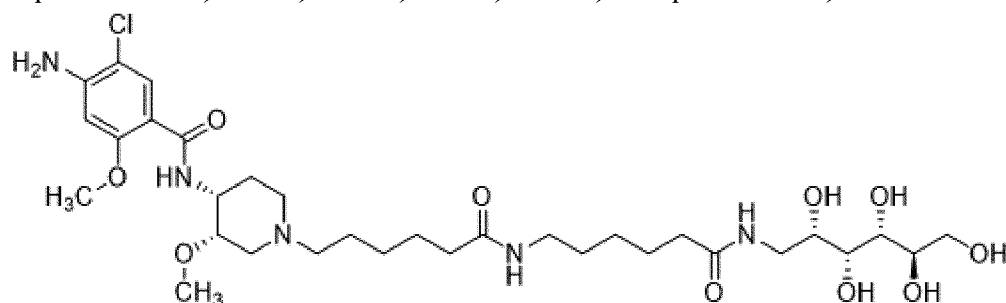
[0278] К раствору 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексановой кислоты (1,5 г, 3,51 ммоль, препарат 4) в ДМФА (35 мл) добавляли НАТУ (2,67 г, 7,01 ммоль), DIPEA (1,36 г, 10,52 ммоль, 1,84 мл) и (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-аминогексан-1,2,3,4,5-пентаол (1,91 г, 10,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, а затем разбавляли H₂O (5 мл), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Kromasil Eternity XT, 250×80 мм, 10 мкм) с применением градиента (10-40%) АСН/воды (0,05% гидроксида аммония). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета (1,679 г, чистота 99%). ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ м. д. 8,04-8,15 (м, 1H), 7,69-7,77 (м, 1H), 6,45-6,54 (м, 1H), 5,94-6,03 (м, 2H), 4,12-5,00 (м, 5H), 3,92-4,08 (м, 1H), 3,37-3,70 (м, 7H), 3,20-3,31 (м, 7H), 2,94-3,16 (м, 2H), 2,02-2,31 (м, 6H), 1,31-1,84 (м, 7H), 1,15-1,30 (м, 3H); МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 591,7.

[0279] ПРИМЕР 2: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



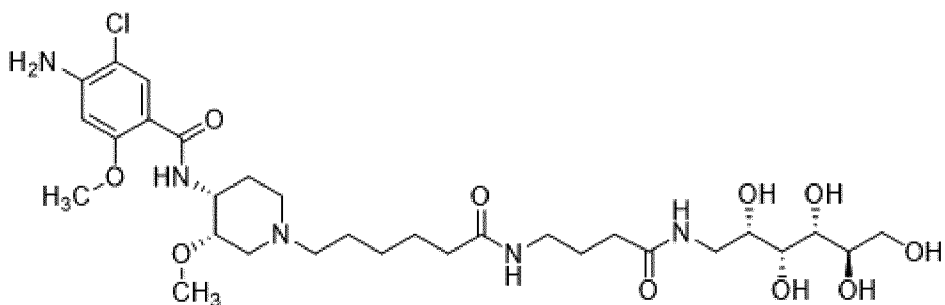
[0280] Раствор 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида (5,00 г, 11,50 ммоль), 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексановой кислоты (7,41 г, 23,00 ммоль, препарат 14), ТЗР (10,98 г, 17,25 ммоль, 10,26 мл, чистота 50%) и DIPEA (2,97 г, 23,00 ммоль, 4,01 мл) в ДМФА (100 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл), концентрировали *in vacuo* и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C-18, 250×50 мм, 10 мкм) с применением градиента (10-40%) ACN/воды (0,05% HCl). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета (6,70 г, 7,99 ммоль, выход 34,7%, чистота 91,7%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м. д. 7,94 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 4,30 (уш с, 1H), 4,01 (с, 3 H), 3,88-3,80 (м, 3H), 3,77-3,70 (м, 4H), 3,69-3,66 (м, 4H), 3,58 (с, 3H), 3,26 (с, 2H), 3,24-3,18 (м, 7H), 2,37 (дд, *J*=8,0 Гц, *J*=15,2 Гц, 5H), 2,09 (с, 2H), 1,74-1,66 (м, 8H), 1,56 (с, 3H), 1,46-1,38 (м, 10H) ; МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 732,4.

[0281] ПРИМЕР 3: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((6-оксо-6-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



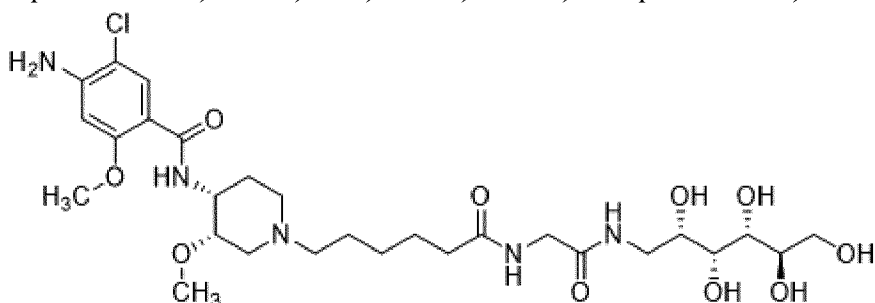
[0282] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 6-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)гексанамида вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде бесцветного масла. МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 705,3.

[0283] ПРИМЕР 4: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((4-оксо-4-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)бутил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



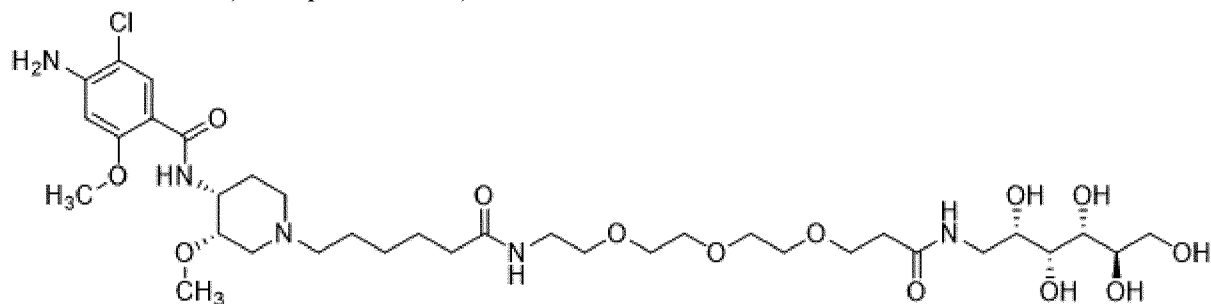
[0284] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 4-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)бутанамид вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 677,3.

[0285] ПРИМЕР 5: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((2-оксо-2-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)этил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



[0286] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 2-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)ацетамид вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 649,2.

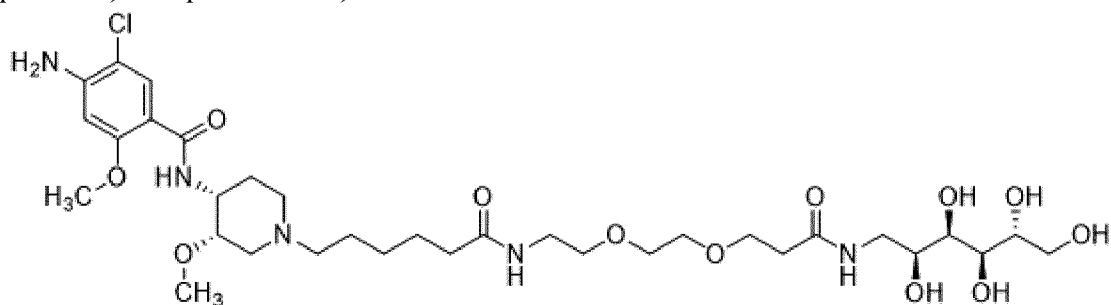
[0287] ПРИМЕР 6: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-((22*S*,23*R*,24*R*,25*R*)-22,23,24,25,26-пентагидрокси-6,19-диоксо-10,13,16-триокса-7,20-диазагексакозил)пиперидин-4-ил)бензамид



[0288] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-(2-(2-(2-аминоэтокс)этокс)этокс)-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)пропанамид вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде бесцветного масла. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 795,3.

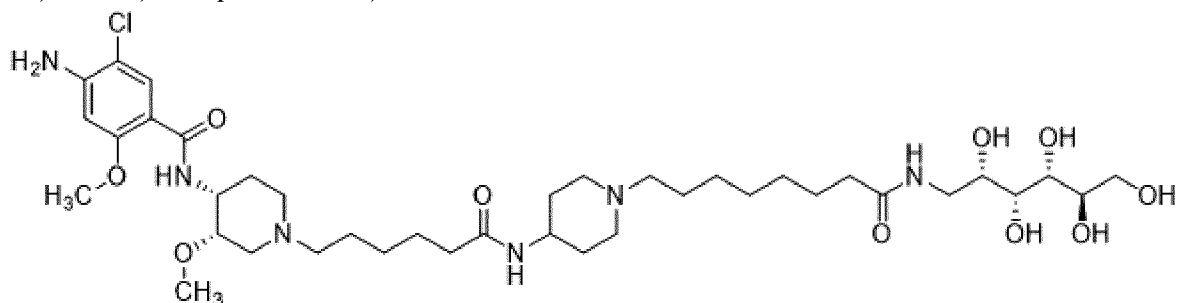
[0289] ПРИМЕР 7: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-

((19*S*,20*R*,21*R*,22*R*)-19,20,21,22,23-пентагидрокси-6,16-диоксо-10,13-диокса-7,17-дiazатрикозил)пиперидин-4-ил)бензамид



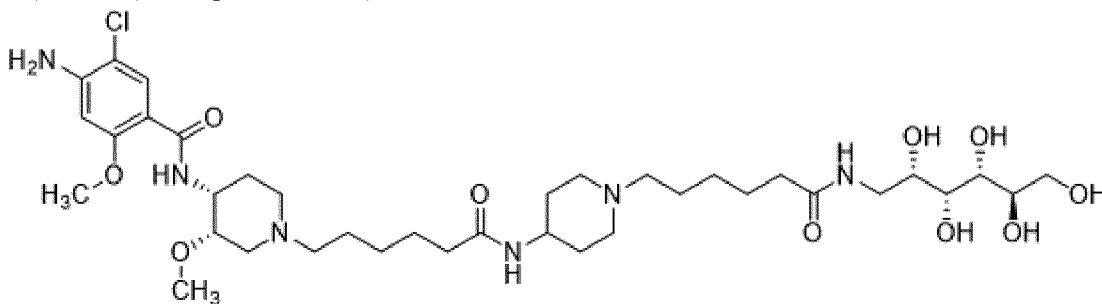
[0290] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-(2-(2-аминоэтокс)этокс)-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)пропанамид вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамид, и получали в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м. д. 8,13-8,17 (м, 1H), 8,09 (уш д, J=7,9 Гц, 1H), 7,75-7,88 (м, 2H), 7,70-7,74 (м, 1H), 6,47-6,52 (м, 1H), 5,95-6,03 (м, 2H), 4,67-4,85 (м, 1H), 4,16-4,60 (м, 5H), 3,94-4,07 (м, 1H), 3,83-3,89 (м, 3H), 3,52-3,63 (м, 7H), 3,44-3,50 (м, 5H), 3,14-3,21 (м, 3H), 2,96-3,06 (м, 2H), 2,25-2,38 (м, 5H), 2,12-2,24 (м, 2H), 2,02-2,11 (м, 3H), 1,56-1,78 (м, 3H), 1,35-1,56 (м, 5H), 1,16-1,30 (м, 3H); МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 750,8.

[0291] ПРИМЕР 8: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-4-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



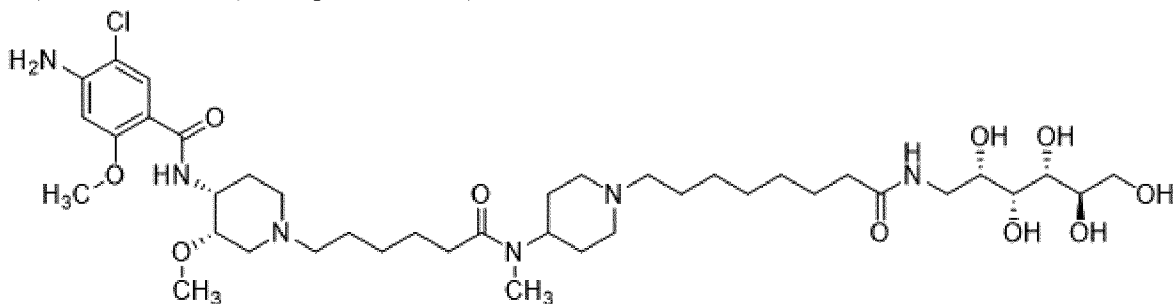
[0292] К раствору 8-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты (4,5 г, 6,90 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли НАТУ (5,25 г, 13,80 ммоль), DIPEA (2,67 г, 20,70 ммоль, 3,61 мл) и (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-аминогексан-1,2,3,4,5-пентаол (3,75 г, 20,70 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, а затем разбавляли H₂O (5 мл), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Kromasil Eternity XT, 250×80 мм, 10 мкм) с применением градиента (10-40%) АСН/воды (0,05% гидроксида аммония). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета (1199,28 мг, чистота 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м. д. 7,84 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,10-4,00 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,75-3,50 (м, 7H), 3,50-3,40 (м, 5H), 3,25-3,05 (м, 2H), 3,00-2,60 (м, 3H), 2,50-2,25 (м, 4H), 2,25-2,00 (м, 8H), 2,00-1,70 (м, 4H), 1,70-1,45 (м, 10H), 1,40-1,20 (м, 8H); МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 815,4.

[0293] ПРИМЕР 9: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



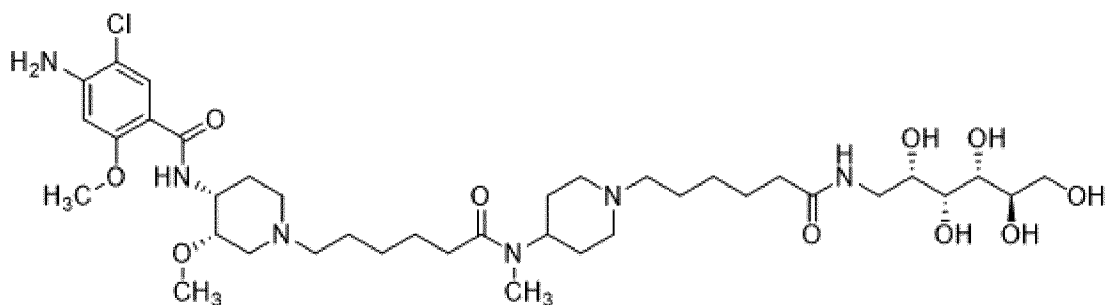
[0294] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 6-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)гексановую кислоту вместо 8-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 788,1.

[0295] ПРИМЕР 10: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил(1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-4-ил)амино)-6-оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид



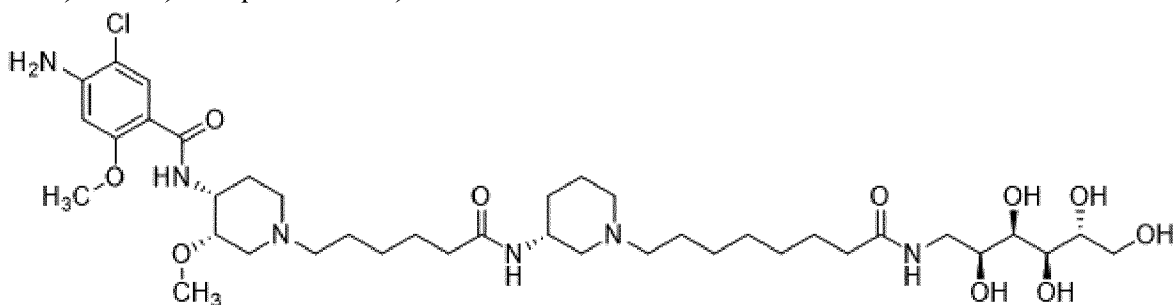
Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 8-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)пиперидин-1-ил)октановую кислоту вместо 8-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м. д. 8,01-8,15 (м, 1H), 7,66-7,77 (м, 1H), 6,44-6,55 (м, 1H), 5,91-6,05 (м, 2H), 4,16-4,53 (м, 3H), 3,91-4,06 (м, 1H), 3,81-3,90 (м, 3H), 3,44-3,73 (м, 6H), 3,30 (с, 3H), 2,82-3,16 (м, 5H), 2,74-2,82 (м, 2H), 2,60-2,70 (м, 2H), 1,98-2,38 (м, 11H), 1,32-1,98 (м, 18H), 1,15-1,32 (м, 10H); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 830,0.

[0296] ПРИМЕР 11: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил(1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)амино)-6-оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид



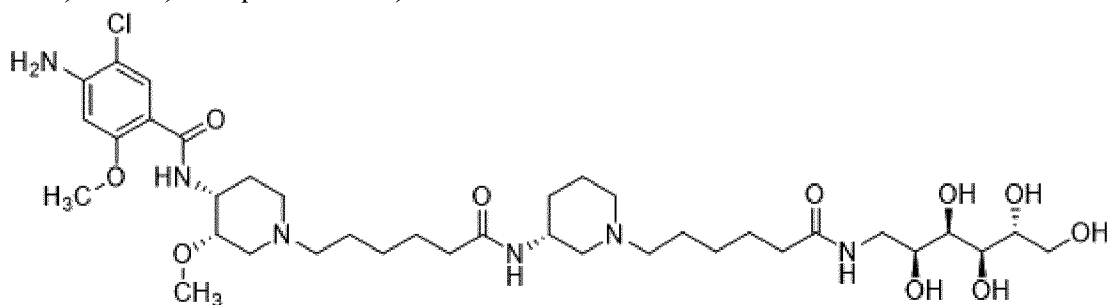
[0297] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 6-(4-(6-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)пиперидин-1-ил)гексановую кислоту вместо 8-(4-(6-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 802,0.

[0298] ПРИМЕР 12: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((*R*)-1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-3-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



[0299] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 8-(((*R*)-3-(6-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановую кислоту вместо 8-(4-(6-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 816,3.

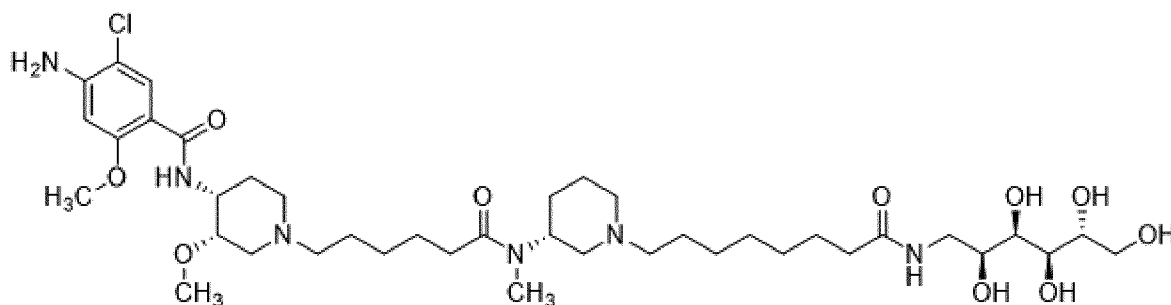
[0300] ПРИМЕР 13: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((*R*)-1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-3-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



[0301] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 6-(((*R*)-3-(6-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-

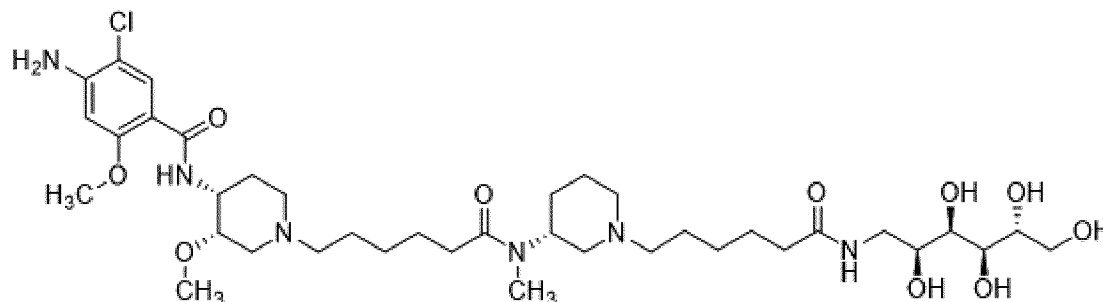
метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)гексановую кислоту вместо 8-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 788,1.

[0302] ПРИМЕР 14: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил((*R*)-1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-3-ил)амино)-6-оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид



[0303] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 8-((*R*)-3-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)пиперидин-1-ил)октановую кислоту вместо 8-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 830,1.

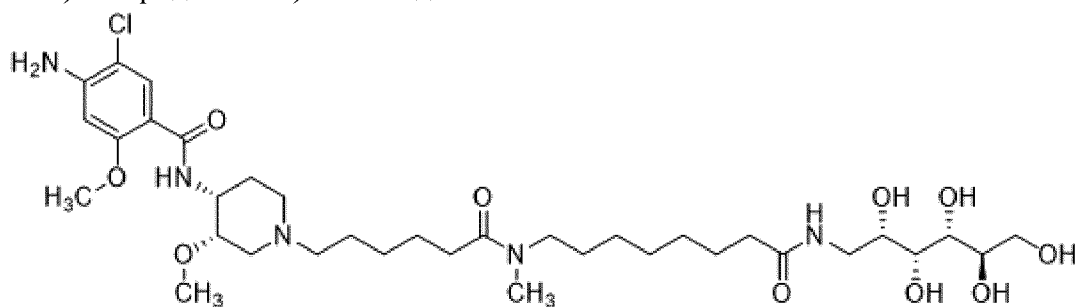
[0304] ПРИМЕР 15: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил((*R*)-1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-3-ил)амино)-6-оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид



[0305] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 8, используя 6-((*R*)-3-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)пиперидин-1-ил)гексановую кислоту вместо 8-(4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 802,1.

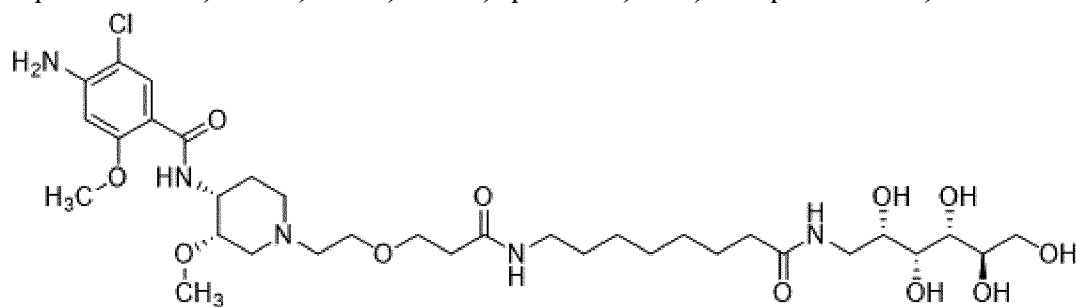
[0306] ПРИМЕР 16: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)-6-

оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид



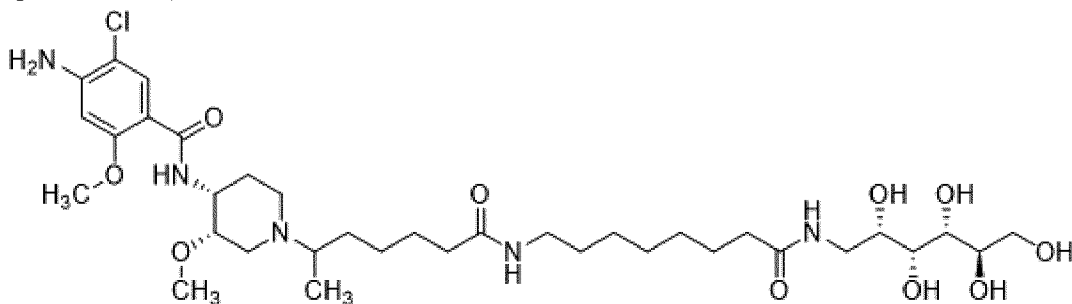
[0307] К смеси 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-*N*-метилгексанамидо)октановой кислоты (90 мг, 152,17 мкмоль, препарат 31) и (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-аминогексан-1,2,3,4,5-пентаола (55,14 мг, 304,34 мкмоль) в ДМФА (5 мл) добавляли HATU (115,72 мг, 304,34 мкмоль) и DIPEA (59,00 мг, 456,51 мкмоль, 79,52 мкл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, а затем концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Synergi, C-18, 150×25 мм, 10 мкм) с применением градиента (10-40%) АСН/воды (0,1% TFA). Чистые фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде смолы желтого цвета (52 мг, выход 45%, чистота 98,17%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м. д. 7,85 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,28-4,22 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,93-3,85 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 3H), 3,74-3,65 (м, 2H), 3,64-3,60 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,47-3,42 (м, 1H), 3,40-3,33 (м, 2H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 4H), 3,04 (с, 2H), 2,91 (с, 1H), 2,45-2,40 (м, 2H), 2,25-2,18 (м, 2H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,85-1,47 (м, 8H), 1,46-1,29 (м, 8H); МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 746,5.

[0308] ПРИМЕР 17: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(2-(3-оксо-3-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)пропокси)этил)пиперидин-4-ил)бензамид



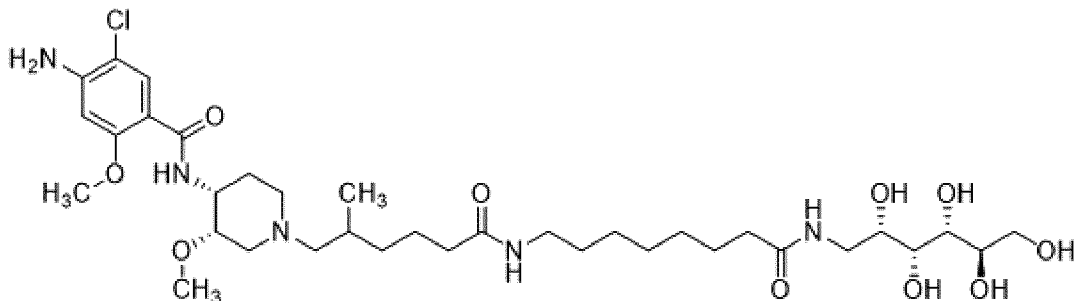
[0309] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 3-(2-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)этокси)пропановую кислоту (полученную из 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)бензамида и *трет*-бутил 3-(2-(тозилокси)этокси)пропаноата) вместо 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексановой кислоты, и получали в виде твердого вещества желтого цвета. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м. д. 7,58 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,27-4,26 (м, 1H), 3,95-3,76 (м, 5H), 3,66-3,54 (м, 10H), 3,33-3,30 (м, 6H), 3,29-3,20 (м, 6H), 2,50 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,21-2,16 (м, 4H), 1,58-1,51 (м, 4H), 1,33 (уш с, 6H); МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 734,4.

[0310] ПРИМЕР 18: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(7-оксо-7-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гептан-2-ил)пиперидин-4-ил)бензамид



[0311] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гептановую кислоту вместо 6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексановой кислоты, и получали в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 7,86 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,21-4,33 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,74-3,86 (м, 5H), 3,60-3,74 (м, 4H), 3,59 (с, 3H), 3,43-3,50 (м, 1H), 3,35-3,40 (м, 2H), 3,16-3,30 (м, 4H), 2,20-2,28 (м, 4H), 2,07-2,17 (м, 2H), 1,58-1,83 (м, 6H), 1,48-1,56 (м, 3H), 1,33-1,43 (м, 11H);); МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 746,4.

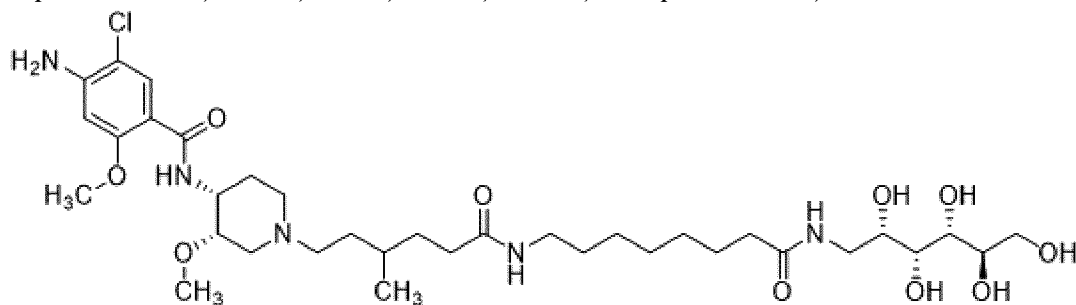
[0312] ПРИМЕР 19: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(2-метил-6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



[0313] Смесь 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-5-метилгексанамидо)октановой кислоты (150 мг, 257,22 мкмоль, препарат 43), (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-аминогексан-1,2,3,4,5-пентаола (69,91 мг, 385,83 мкмоль), DIPEA (99,73 мг, 771,66 мкмоль, 134,41 мкл), HOBT (52,13 мг, 385,83 мкмоль) и EDCI (73,96 мг, 385,83 мкмоль) в ДМФА (3 мл) дегазировали и продували N_2 3 раза, а затем перемешивали при 30°C в течение 14 часов в атмосфере N_2 . ЖХМС показала, что осталось около 8% исходного материала и было обнаружено m/z желаемого продукта, а ТСХ (ДХМ/MeOH=10:1) показала, что исходный материал присутствовал и образовалось новое пятно. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Synergi C-18, 150×25 мм, 10 мкм) с применением градиента (8-38%) ACN/воды (0,1% TFA) с получением соли TFA указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (40 мг, выход 18%, чистота 96,70%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м. д. 7,87 (с, 1H), 6,55 (с, 1

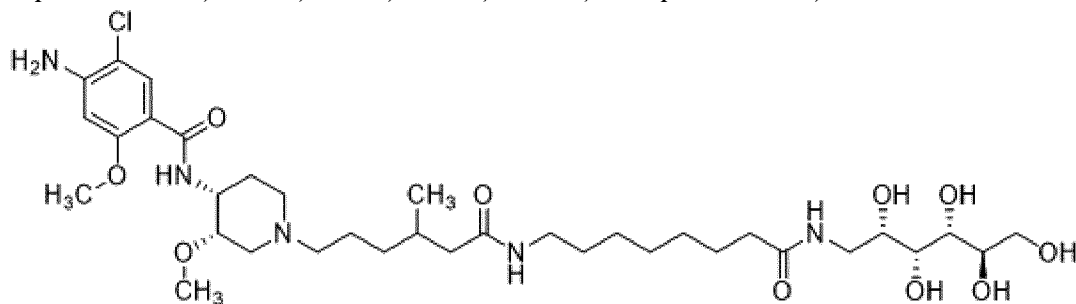
H), 4,29-4,26 (м, 1 H), 3,93-3,90 (м, 1 H), 3,85-3,78 (м, 3 H), 3,75-3,70 (м, 2 H), 3,64-3,66 (м, 1 H), 3,65-3,62 (м, 1 H), 3,61-3,60 (м, 3 H), 3,50-3,45 (м, 2 H), 3,21-3,16 (м, 8 H), 2,25-2,05 (м, 8 H), 1,76-1,45 (м, 7 H), 1,42-1,20 (м, 7 H), 3,91-3,84 (м, 2 H), 3,59-3,42 (м, 2 H), 1,08 (д, $J=6,4$ Гц, 3 H); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 746,3.

[0314] ПРИМЕР 20: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(3-метил-6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



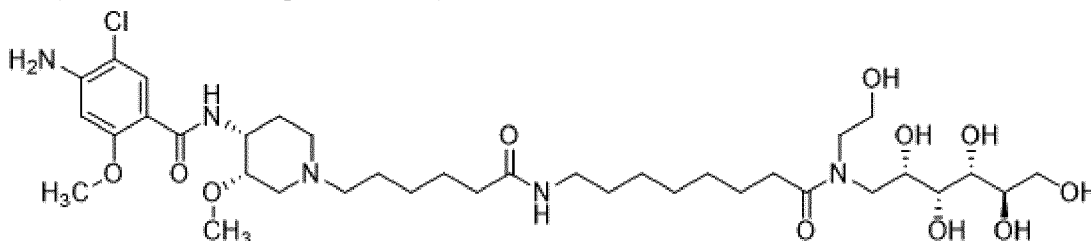
[0315] К раствору 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-4-метилгексанамидо)октановой кислоты (550 мг, 943,14 мкмоль, препарат 52) в ДМФА (2 мл) добавляли EDCI (271,20 мг, 1,41 ммоль), HOBT (191,16 мг, 1,41 ммоль), DIPEA (365,68 мг, 2,83 ммоль, 492,83 мкл) и (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-аминогексан-1,2,3,4,5-пентаол (170,88 мг, 943,14 мкмоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 5 часов, а затем разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C-18, 150×30 мм, 5 мкм) с применением градиента (20-40%) ACN/воды (0,1% TFA) с получением соли TFA указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (26,52 мг, выход 3,24%, чистота 99,1%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 7,89 (с, 1 H), 6,57 (с, 1 H), 4,25-4,33 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,93 (уш д, $J=14,2$ Гц, 1H), 3,76-3,88 (м, 4H), 3,71-3,76 (м, 1H), 3,68-3,70 (м, 1H), 3,64-3,68 (м, 1H), 3,61 (д, $J=1,0$ Гц, 3H), 3,56 (уш с, 1H), 3,49 (дд, $J=13,6, 4,9$ Гц, 1H), 3,28-3,33 (м, 1H), 3,27 (уш с, 1H), 3,18-3,24 (м, 5H), 2,28-2,36 (м, 1H), 2,25 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,05-2,15 (м, 2H), 1,45-1,89 (м, 10H), 1,38 (уш с, 6H), 1,04 (д, $J=6,4$ Гц, 3H); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 745,3.

[0316] ПРИМЕР 21: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(4-метил-6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



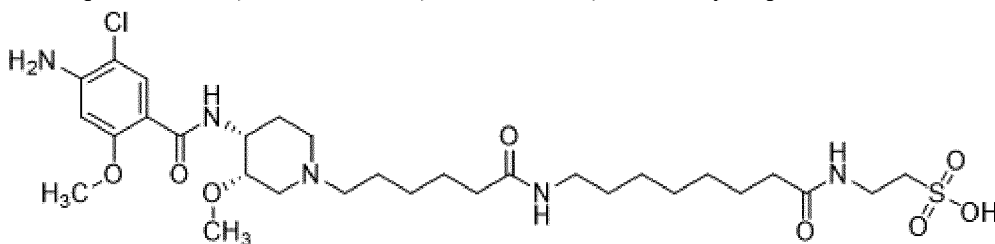
[0317] Смесь 8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)-3-метилгексанамидо)октановой кислоты (700 мг, 1,20 ммоль, препарат 61), (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-аминогексан-1,2,3,4,5-пентаола (652,47 мг, 3,60 ммоль), НАТУ (912,83 мг, 2,40 ммоль) и DIPEA (465,41 мг, 3,60 ммоль, 627,24 мкл) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь затем разбавляли H₂O (5 мл), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Kromasil Eternity XT, 250×80 мм, 10 мкм) с применением градиента (15-45%) ACN/воды (0,05% NH₄OH). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета (140,91 мг, чистота 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м. д. 7,85 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,31-4,00 (м, 1H), 4,94 (с, 3H), 3,76-3,56 (м, 6H), 3,54-3,36 (м, 5H), 3,29-3,08 (м, 4H), 2,85-2,70 (м, 1H), 2,46-2,29 (м, 2H), 2,28-2,15 (м, 5H), 2,08-1,78 (м, 4H), 1,68-1,45 (м, 5H), 1,34 (с, 7H), 1,27-1,09 (м, 1H), 0,94 (д, *J*=6,0 Гц, 3H); МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 746,7.

[0318] ПРИМЕР 22: 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-1-(6-((8-((2-гидроксиэтил)((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)-8-оксооктил)амино)-6-оксогексил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-2-метоксибензамид



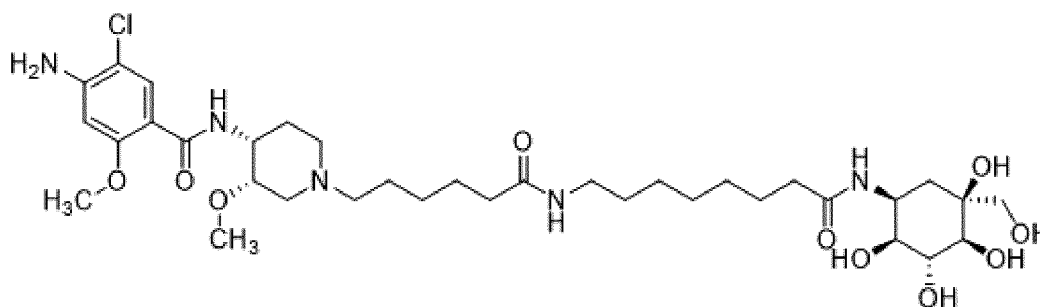
[0319] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 8-амино-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамид вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 777,3.

[0320] ПРИМЕР 23: 2-(8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)октанамидо)этан-1-сульфоновая кислота



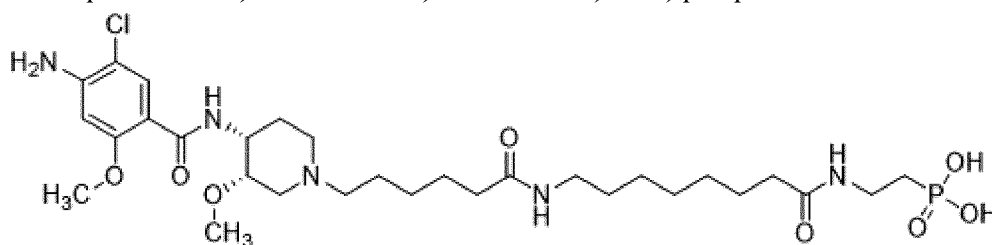
[0321] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 2-(8-аминооктанамидо)этан-1-сульфоновую кислоту вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде твердого вещества рыжего цвета. МС-ИЭР *m/z* [M+H]⁺ 677,3.

[0322] ПРИМЕР 24: 4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-(((1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетрагидрокси-5-(гидроксиметил)циклогексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид



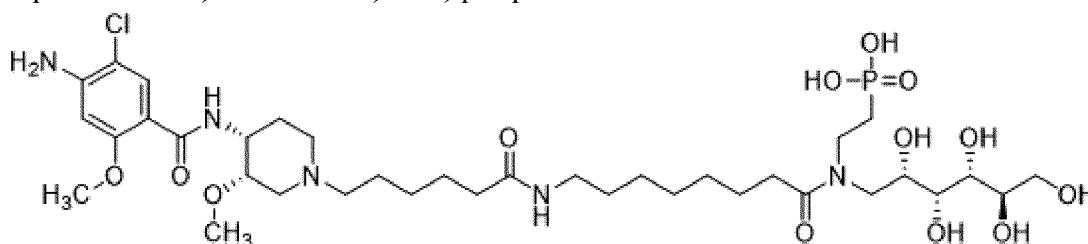
[0323] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 8-амино-*N*-((1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетрагидрокси-5-(гидроксиметил)циклогексил)октанамида вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде твердого вещества желтого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 745,3.

[0324] ПРИМЕР 25: (2-(8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)октанамидо)этил)фосфоновая кислота



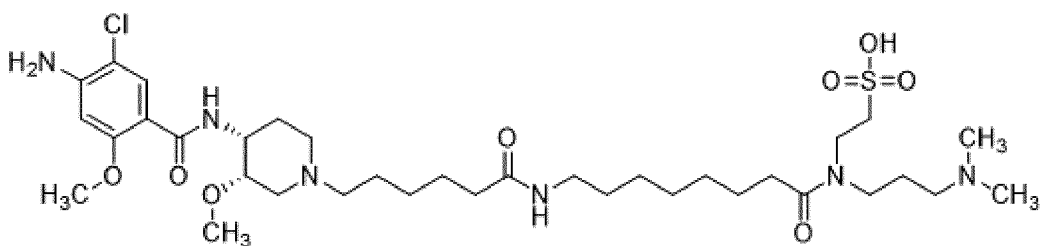
[0325] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя (2-(8-аминооктанамидо)этил)фосфоновую кислоту вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 677,0.

[0326] ПРИМЕР 26: (2-(8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамидо)этил)фосфоновая кислота



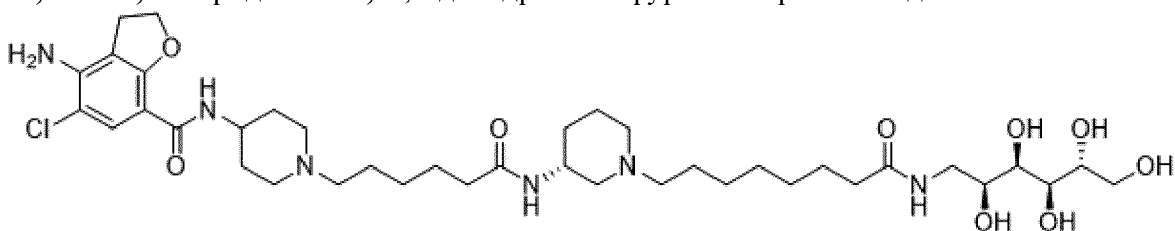
[0327] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя (2-(8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамидо)этил)фосфоновую кислоту вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 841,3.

[0328] ПРИМЕР 27: 2-(8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)-*N*-(3-(диметиламино)пропил)октанамидо)этан-1-сульфоновая кислота



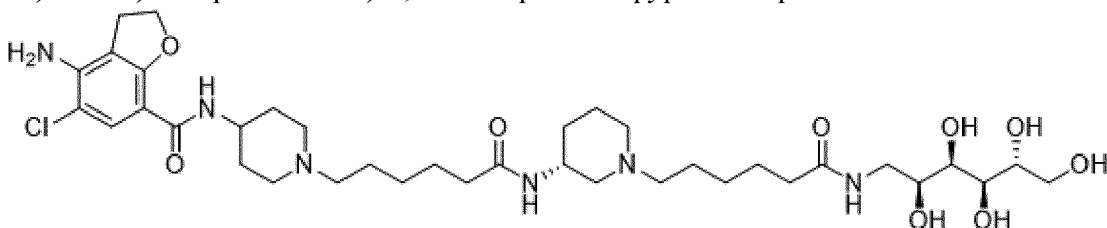
[0329] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 2, используя 2-(8-амино-*N*-(3-(диметиламино)пропил)октанамидо)этан-1-сульфоновую кислоту вместо 8-амино-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамида, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 762,1.

[0330] ПРИМЕР 28: 4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-(((*R*)-1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-3-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0331] Смесь (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты (460 мг, 725,27 мкмоль, препарат 65), (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-аминогексан-1,2,3,4,5-пентаола (417,88 мг, 2,31 ммоль), ТЗР (939,80 мг, 1,48 ммоль, 878,32 мкл, 50%) и DIPEA (187,47 мг, 1,45 ммоль, 252,65 мкл) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем гасили H₂O (3 мл), концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 150×25 мм, 5 мкм) с применением градиента (20-50%) ACN/воды (0,05% NH₄OH). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества белого цвета (75,9 мг, чистота 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м. д. 7,60 (с, 1H), 4,80 (т, $J=8,8$ Гц, 3H), 3,91-3,80 (м, 2H), 3,80-3,55 (м, 6H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,10 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,02-2,85 (м, 3H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,50-2,15 (м, 10H), 2,13-2,05 (м, 1H), 2,04-1,71 (м, 5H), 1,68-1,43 (м, 11H), 1,40-1,24 (м, 9H); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 797,5.

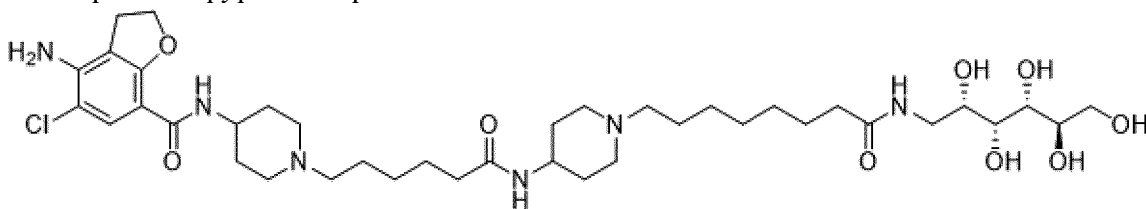
[0332] ПРИМЕР 29: 4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-(((*R*)-1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-3-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0333] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 28, используя (*R*)-6-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-

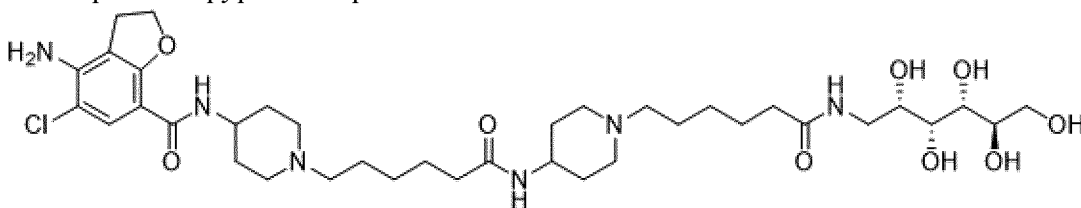
карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)гексановую кислоту вместо (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 7,59 (с, 1H), 4,79 (т, $J=8,8$ Гц, 3H), 3,92 (с, 2H), 3,80-3,55 (м, 7H), 3,50-3,40 (м, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 3,15-3,04 (м, 3H), 2,95-2,86 (м, 2H), 2,84-2,70 (м, 1H), 2,60-2,30 (м, 6H), 2,26-2,32 (м, 4H), 2,29-1,95 (м, 2H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 12H), 1,40-1,27 (м, 5H); МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 769,3.

[0334] ПРИМЕР 30: 4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-((1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-4-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0335] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 28, используя 8-(4-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановую кислоту (полученную из 6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексановой кислоты и этил 8-(4-аминопиперидин-1-ил)октаноата) вместо (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде полутвердого вещества рыжего цвета. МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 798,1.

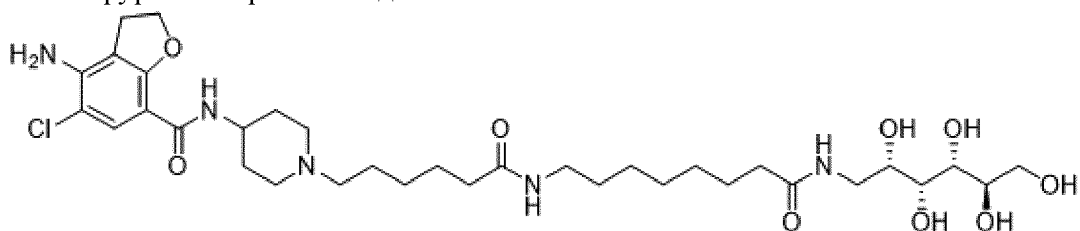
[0336] ПРИМЕР 31: 4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-((1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0337] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 28, используя 6-(4-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)гексановую кислоту (полученную из 6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексановой кислоты и метил 6-(4-аминопиперидин-1-ил)гексаноата) вместо (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде полутвердого вещества рыжего цвета. МС-ИЭР m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 770,3.

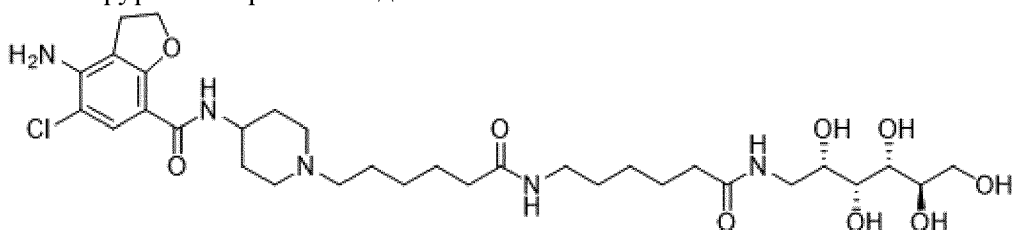
[0338] ПРИМЕР 32: 4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-

2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



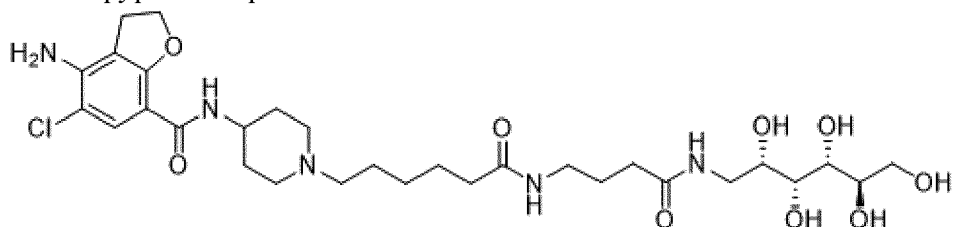
[0339] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 28, используя 8-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)октановую кислоту вместо (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества рыжего цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 715,3.

[0340] ПРИМЕР 33: 4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0341] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 28, используя 6-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)гексановую кислоту вместо (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества рыжего цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 687,3.

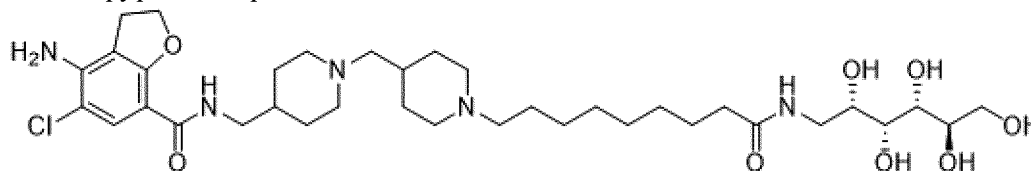
[0342] ПРИМЕР 34: 4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-(((4-оксо-4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)бутил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0343] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 28, используя 4-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)бутановую кислоту вместо (*R*)-8-(3-(6-(4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)пиперидин-1-ил)гексанамидо)пиперидин-1-

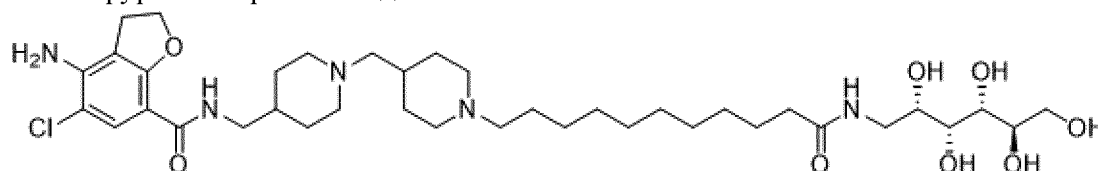
ил)октановой кислоты, и получали в виде твердого вещества рыжего цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 659,0.

[0344] ПРИМЕР 35: 4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(9-оксо-9-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидрогексил)амино)нонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



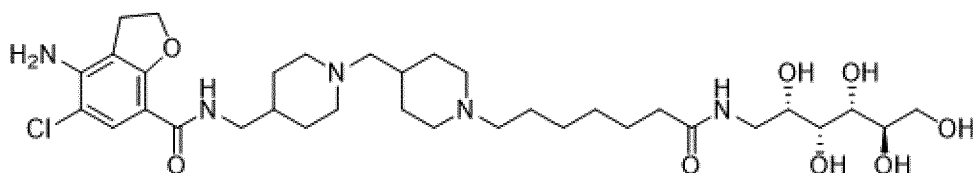
[0345] Смесь 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты (2,3 г, 4,08 ммоль, препарат 70), (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-аминогексан-1,2,3,4,5-пентаола (2,22 г, 12,25 ммоль), DIPEA (2,11 г, 16,34 ммоль, 2,85 мл) и HATU (3,11 г, 8,17 ммоль) в ДМФА (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (Kromasil Eternity XT, 250×80 мм, 10 мкм) с применением градиента (40-70%) ACN/воды (0,05% NH₄OH). Указанное в заголовке соединение получали в виде твердого вещества желтого цвета (600,81 мг, выход 19,65%, чистота 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м. д. 7,60 (с, 1H), 4,79 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,85-3,73 (м, 4H), 3,66-3,58 (м, 2H), 3,50-3,42 (м, 1H), 3,30-3,28 (м, 3H), 3,28 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,09-2,80 (м, 4H), 2,47-2,27 (м, 2H), 2,27-2,10 (м, 4H), 2,10-1,90 (м, 4H), 1,85-1,75 (м, 4H), 1,75-1,44 (м, 6H), 1,44-1,25 (м, 12H); МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 726,5.

[0346] ПРИМЕР 36: 4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(11-оксо-11-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидрогексил)амино)ундецил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



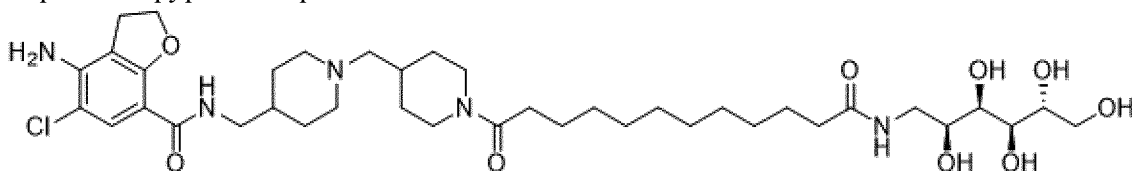
[0347] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 11-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)ундекановую кислоту вместо 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 755,0.

[0348] ПРИМЕР 37: 4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(7-оксо-7-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидрогексил)амино)гептил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



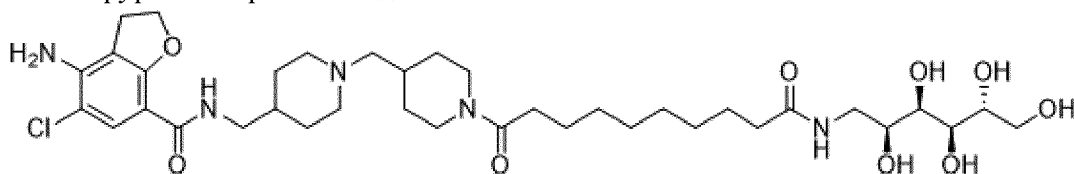
[0349] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 7-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)гептановую кислоту вместо 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 699,3.

[0350] ПРИМЕР 38: 4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(12-оксо-12-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)додеканоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



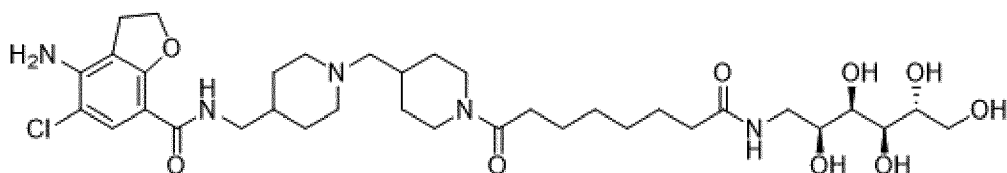
[0351] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 12-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-12-оксододекановую кислоту вместо 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 783,3.

[0352] ПРИМЕР 39: 4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(10-оксо-10-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)деcanoил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0353] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 10-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-10-оксодекановую кислоту вместо 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 755,3.

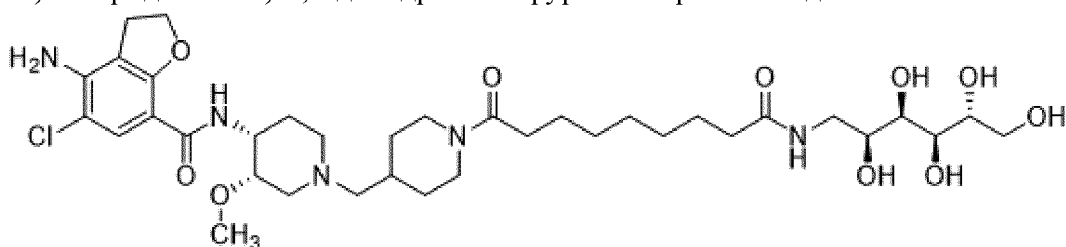
[0354] ПРИМЕР 40: 4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0355] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 8-((4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-8-оксооктановую кислоту вместо

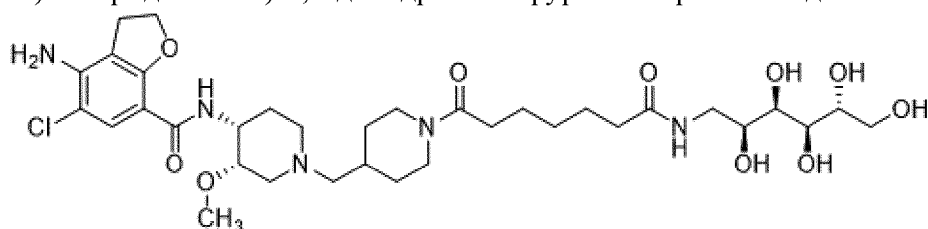
9-((4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 727,3.

[0356] ПРИМЕР 41: 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-((1-(9-оксо-9-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)нонаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0357] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 9-((4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-9-оксононановую кислоту (полученную из 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида и метил 9-((4-(бромметил)пиперидин-1-ил)-9-оксононаноата) вместо 9-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 756,3.

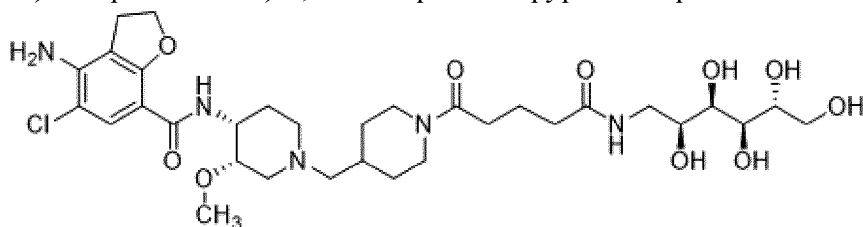
[0358] ПРИМЕР 42: 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-((1-(7-оксо-7-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гептаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0359] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 7-((4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-7-оксогептановую кислоту (полученную из 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида и метил 7-((4-(бромметил)пиперидин-1-ил)-7-оксогептаноата) вместо 9-((4-

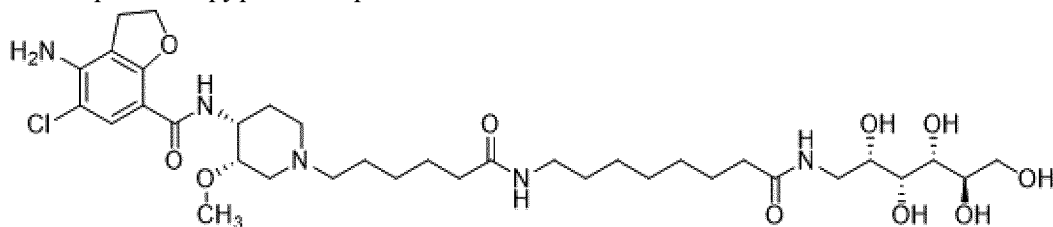
((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 728,3.

[0360] ПРИМЕР 43: 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-((1-(5-оксо-5-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)пентаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



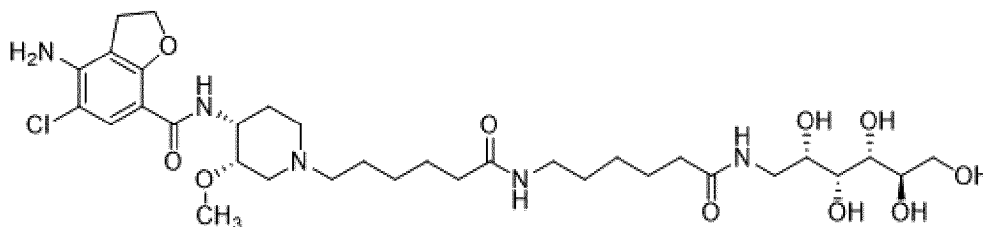
[0361] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 5-(4-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)-5-оксопентановую кислоту (полученную из 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид и метил 5-(4-(бромметил)пиперидин-1-ил)-5-оксопентаноата) вместо 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 700,3.

[0362] ПРИМЕР 44: 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



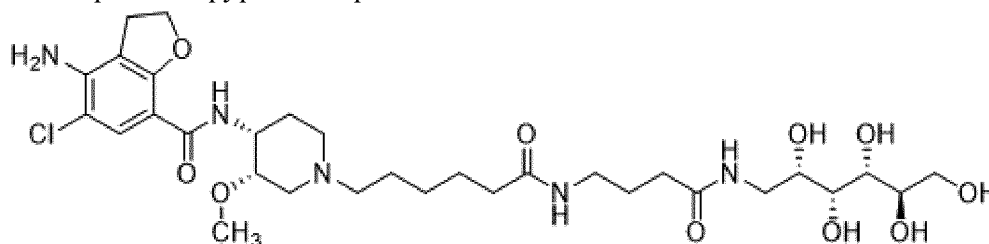
[0363] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 8-(6-(((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)октановую кислоту (полученную из 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид и метил 8-(6-бромгексанамидо)октаноата) вместо 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 744,3.

[0364] ПРИМЕР 45: 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0365] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 6-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)гексановую кислоту (полученную из 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида и метил 6-(6-бромгексанамидо)гексаноата) вместо 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 716,3.

[0366] ПРИМЕР 46: 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((4-оксо-4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)бутил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



[0367] Указанное в заголовке соединение получали аналогично примеру 35, используя 4-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)бутановую кислоту (полученную из 4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метоксипиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида и метил 4-(6-бромгексанамидо)бутаноата) вместо 9-(4-((4-((4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)нонановой кислоты, и получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС-ИЭР m/z $[M+H]^+$ 688,3.

[0368] Способность иллюстративных соединений активировать 5-НТ₄(b)-рецептор оценивали с помощью анализа, описанного в разделе «Биологическая активность». В таблице 1 ниже приведены значения EC_{50} из анализа агонистов 5-НТ₄(b) для каждого иллюстративного соединения, причем меньшие значения EC_{50} представляют более высокую активность.

[0369] Таблица 1. Анализ агонистов 5-НТ₄(b)

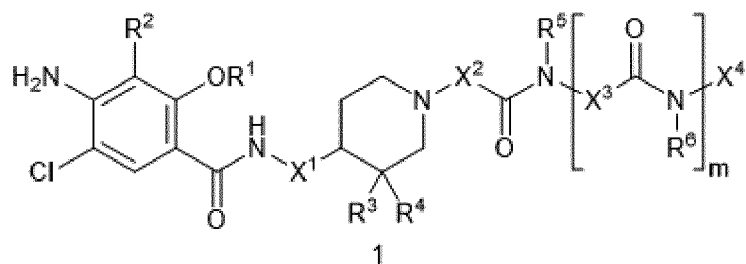
Пример	EC_{50} (нМ)	Пример	EC_{50} (нМ)
1	19,8	24	28,7
2	21,4	25	115,4
3	22,3	26	130,6

4	28,6	27	30,3
5	13,2	28	3,8
6	22,2	29	4,4
7	23,4	30	3,7
8	9,6	31	6,1
9	8,1	32	23,0
10	26,1	33	12,6
11	14,2	34	15,3
12	14,6	35	2,6
13	12,9	36	2,5
14	16,8	37	2,0
15	31,0	38	1,2
16	43,3	39	1,2
17	201,6	40	2,0
18	150,0	41	1,2
19	77,0	42	1,4
20	57,6	43	1,7
21	27,6	44	3,1
22	19,1	45	12,1
23	56,5	46	5,9

[0370] Использование в данной спецификации и в прилагаемой формуле изобретения форм единственного числа может иметь ссылку на один объект или множество объектов, если в контексте явно не указано иное. Таким образом, например, ссылка на композицию, содержащую «соединение», может включать в себя одно соединение или два или более соединений. Приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения. Многие варианты осуществления будут очевидными для специалистов в данной области техники после прочтения приведенного выше описания. Следовательно, объем изобретения должен быть определен со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения и включает в себя полный объем эквивалентов, на которые распространяется такая формула изобретения. Описания всех статей и ссылок, цитируемых в данном документе, включая патенты, патентные заявки и публикации, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для любой цели.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы 1



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

m представляет собой целое число, выбранное из 0 и 1;

R^1 представляет собой метил, а R^2 представляет собой водород, или R^1 и R^2 вместе образуют этан-1,2-диил, который связывает атомы кислорода и углерода, к которым R^1 и R^2 соответственно присоединены;

R^3 и R^4 каждый независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-3} алкокси;

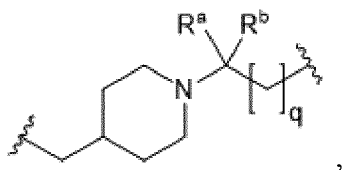
R^5 и R^6 каждый независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила, который является незамещенным или замещенным необязательным заместителем, выбранным из гидроксигруппы, фосфогруппы, сульфогруппы и аминогруппы, причем необязательный амино-заместитель является незамещенным или замещенным 1 или 2 необязательными заместителями, независимо выбранными из C_{1-3} алкила;

X^1 выбран из связи и метан-1,1-дила;

X^2 выбран из

(a) пентан-1,5-дила, который является незамещенным или замещенным 1-5 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкила, причем один из атомов углерода пентан-1,5-дильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-дильном заместителе; и

(b) фрагмента, представленного формулой



где

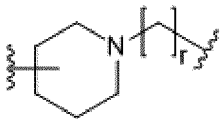
R^a и R^b каждый представляет собой водород или вместе представляют собой оксогруппу; и

q представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10;

X^3 выбран из

(a) C_{1-11} алкандиола, причем от 0 до 3 атомов углерода алкандиольного заместителя могут быть необязательно заменены один к одному атомами кислорода, при условии что каждый заменяющий атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в алкандиольном заместителе и любые два заменяющих атома кислорода разделены по меньшей мере одним атомом углерода; и

(b) фрагмента, представленного формулой,



где r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7; и

X^4 выбран из

(a) C_{3-6} алкила, который замещен 3-6 гидрокси-заместителями;

(b) C_{1-3} алкила, который замещен фосфоно- или сульфо-заместителями; и

(c) циклогексила, который замещен 3-6 заместителями, независимо выбранными из гидрокси и гидроксиметила;

причем заключенные в скобки фрагменты в формуле 1 и в формулах для X^2 и X^3 присутствуют m , q или r количество раз, соответственно, и каждый  представляет собой точку присоединения в формулах для X^2 и X^3 .

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, в котором R^1 представляет собой метил, а R^2 представляет собой водород.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, в котором R^1 и R^2 вместе образуют этан-1,2-диил, который связывает атомы кислорода и углерода, к которым R^1 и R^2 соответственно присоединены.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, в котором X^1 представляет собой связь.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, в котором X^1 представляет собой метан-1,1-диил.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, в котором R^3 и R^4 каждый независимо выбран из водорода и метокси.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, в котором R^3 и R^4 каждый представляет собой водород.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, в котором X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным или замещенным 1-5 необязательными заместителями, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкила, причем один из атомов углерода пентан-1,5-диильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-диильном заместителе.

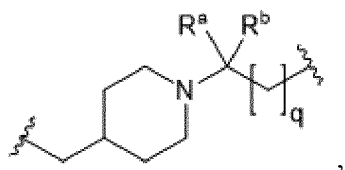
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, в котором X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным или замещенным 1-5 необязательными заместителями, выбранными из метила, причем один из атомов углерода пентан-1,5-диильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-диильном заместителе.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, в

котором X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, который является незамещенным, и причем один из атомов углерода пентан-1,5-диильного заместителя может быть необязательно заменен одним атомом кислорода, при условии что атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в пентан-1,5-диильном заместителе.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 8-10, в котором X_2 представляет собой пентан-1,5-диил, в котором ни один из атомов углерода пентан-1,5-диильного заместителя не является необязательно замененным атомом кислорода.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, в котором X^2 представляет собой фрагмент, представленный формулой



где

R^a и R^b каждый представляет собой водород или вместе представляют собой оксо; и q представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, в котором R^a и R^b каждый представляет собой водород.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 12, в котором R^a и R^b вместе представляют собой оксо.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 12-14, в котором q представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

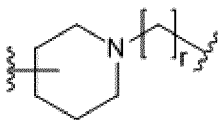
16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14, в котором R^5 выбран из водорода и метила.

17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-14, в котором R^5 представляет собой водород.

18. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17, в котором X^3 представляет собой C_{1-11} алкандиил, причем от 0 до 3 атомов углерода алкандиильного заместителя могут быть необязательно заменены один к одному атомами кислорода, при условии что каждый заменяющий атом кислорода непосредственно связан с двумя атомами углерода в алкандиильном заместителе и любые два заменяющих атома кислорода разделены по меньшей мере одним атомом углерода.

19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17, в котором X^3 представляет собой C_{1-7} алкандиил, в котором ни один из атомов углерода алкандиильного заместителя не является замененным атомами кислорода.

20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17, в котором X^3 представляет собой фрагмент, представленный формулой,



где g представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5, 6 и 7.

21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 20, в котором g представляет собой целое число, выбранное из 3, 4, 5, 6 и 7.

22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-21, в котором R^6 выбран из водорода, метила, гидроксипропила, фосфоноэтила, сульфопропила и диметиламинопропила.

23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22, в котором X^4 представляет собой C_{3-6} алкил, который замещен 3-6 гидроксизаместителями.

24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22, в котором X^4 представляет собой (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил или его стереоизомер.

25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22, в котором X^4 представляет собой C_{1-3} алкил, который замещен фосфо- или сульфо-заместителями.

26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22, в котором X^4 представляет собой циклогексил, который замещен 3-6 заместителями, независимо выбранными из гидроксизаместителей и гидроксиметилзаместителей.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-22, в котором X^4 представляет собой (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетрагидрокси-5-(гидроксиметил)циклогексил или его стереоизомер.

28. Соединение по п. 1, выбранное из следующих соединений:

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((4-оксо-4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)бутил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((2-оксо-2-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)этил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-((22*S*,23*R*,24*R*,25*R*)-22,23,24,25,26-пентагидрокси-6,19-диоксо-10,13,16-триокса-7,20-

диазагексакозил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-((19*S*,20*R*,21*R*,22*R*)-19,20,21,22,23-пентагидрокси-6,16-диоксо-10,13-диокса-7,17-дiazатрикозил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-4-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил(1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-4-ил)амино)-6-оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил(1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)амино)-6-оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((*R*)-1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-3-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-(((*R*)-1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-3-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил((*R*)-1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-3-ил)амино)-6-оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил((*R*)-1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-3-ил)амино)-6-оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-(метил(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)-6-оксогексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(2-(3-оксо-3-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)пропокси)этил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(7-оксо-7-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гептан-2-ил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(2-метил-6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(3-метил-6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(4-метил-6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-1-(6-((8-((2-гидроксиэтил)((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)-8-оксооктил)амино)-6-оксогексил)-3-метоксипиперидин-4-ил)-2-метоксибензамид;

2-(8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)октанамидо)этан-1-сульфоновая кислота;

4-амино-5-хлор-2-метокси-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-(((1*S*,2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,3,4,5-тетрагидрокси-5-(гидроксиметил)циклогексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)бензамид;
 (2-(8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)октанамидо)этил)фосфоновая кислота;

(2-(8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)-*N*-((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)октанамидо)этил)фосфоновая кислота;

2-(8-(6-((3*S*,4*R*)-4-(4-амино-5-хлор-2-метоксибензамидо)-3-метоксипиперидин-1-ил)гексанамидо)-*N*-(3-(диметиламино)пропил)октанамидо)этан-1-сульфоновая кислота;

4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-(((*R*)-1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-3-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-(((*R*)-1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-3-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-((1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)пиперидин-4-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-((1-(6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-((6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-(1-(6-оксо-6-((4-оксо-4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-

пентагидроксигексил)амино)бутил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(9-оксо-9-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)нонил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(11-оксо-11-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)ундецил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(7-оксо-7-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гептил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(12-оксо-12-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)додеканоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(10-оксо-10-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)деканоил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((1-((1-(8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-((1-(9-оксо-9-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)нонаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-((1-(7-оксо-7-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гептаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-((1-(5-оксо-5-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)пентаноил)пиперидин-4-ил)метил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((8-оксо-8-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)октил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((6-оксо-6-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)гексил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-((3*S*,4*R*)-3-метокси-1-(6-оксо-6-((4-оксо-4-(((2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)амино)бутил)амино)гексил)пиперидин-4-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид; и

фармацевтически приемлемая соль любого из упомянутых выше соединений.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая:

соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из пп. 1-28; и

фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом из пп. 1-28, для применения в качестве лекарственного препарата.

31. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом из пп. 1-28, для применения при лечении заболевания, нарушения или патологического состояния, выбранного из хронического идиопатического запора, атонического запора, опиоид-индуцированного запора, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, непереносимости энтерального питания, послеоперационной кишечной непроходимости, послеоперационной дисфункции желудочно-кишечного тракта, диабетического гастропареza, идиопатического гастропареza, функциональной боли в желудке, хронической псевдонепроходимости кишечника, болезни Гиршпрунга, целиакии и синдрома короткой кишки.

32. Способ активации 5-HT₄R у субъекта, включающий введение субъекту соединения или фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп. 1-28.

33. Способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния у субъекта, причем способ включает введение субъекту соединения или фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп. 1-28, при этом заболевание, нарушение или патологическое состояние связано с 5-HT₄R.

34. Способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния у субъекта, причем способ включает введение субъекту соединения или фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп. 1-28, при этом заболевание, нарушение или патологическое состояние выбрано из расстройств перистальтики ЖКТ.

35. Способ лечения заболевания, нарушения или патологического состояния у субъекта, причем способ включает введение субъекту соединения или фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом из пп. 1-28, при этом заболевание, нарушение или патологическое состояние выбрано из хронического идиопатического запора, атонического запора, опиоид-индуцированного запора, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, непереносимости энтерального питания, послеоперационной кишечной непроходимости, послеоперационной дисфункции желудочно-кишечного тракта, диабетического гастропареza, идиопатического гастропареza, функциональной боли в желудке, хронической псевдонепроходимости кишечника, болезни Гиршпрунга, целиакии и синдрома короткой кишки.

36. Комбинация, содержащая соединение или фармацевтически приемлемую соль, как определено в любом из пп. 1-28, и по меньшей мере один дополнительный фармакологически активный агент.

По доверенности