

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201991697 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.03.04

(22) Дата подачи заявки  
2017.08.24

(51) Int. Cl. C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
C07D 495/04 (2006.01)

(54) СУЛЬФОКСИМИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГЛИКОЗИДАЗЫ

(31) PCT/EP2017/054280;  
PCT/EP2017/054268

(32) 2017.02.24

(33) EP

(86) PCT/EP2017/071385

(87) WO 2018/153508 2018.08.30

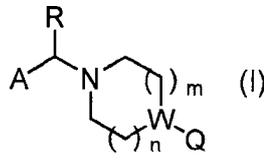
(88) 2019.02.21

(71) Заявитель:  
АСЕНЕЙРОН С.А. (CH)

(72) Изобретатель:  
Кваттропани Анна (CH), Кулкарни  
Сантош С., Гири Авадут Гаджendra  
(IN)

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

(57) Соединения формулы (I)



где A, R, W, Q, n и m имеют значения, указанные в формуле изобретения, могут применяться, среди прочего, для лечения таупатий и болезни Альцгеймера.

A1

201991697

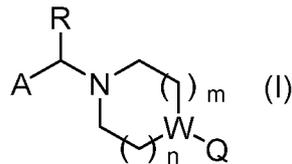
201991697

A1

## СУЛЬФОКСИМИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ГЛИКОЗИДАЗЫ

Настоящее изобретение относится лекарственному средству, содержащему соединение Формулы (I)

5



где A, R, W, Q, n и m имеют значения, указанные в формуле изобретения, и/или его физиологически приемлемые соли, таутомеры, сольваты, стереоизомеры и производные. Соединения Формулы (I) можно применять в качестве ингибиторов гликозидаз. Объектами настоящего изобретения также являются фармацевтические композиции, содержащие соединения Формулы (I), и применение соединений Формулы (I) для лечения одной или более таупатий и болезни Альцгеймера.

Широкий спектр клеточных белков, как ядерных, таки и цитоплазматических, подвергается посттрансляционной модификации присоединением моносахарида 2-ацетидамо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (β-N-ацетилглюкозамина), который присоединяется O-гликозидной связью. Эту модификация обычно называют O-связанным N-ацетилглюкозамином или O-GlcNAc. Ферментом, отвечающим за посттрансляционное присоединение β-N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) к конкретным остаткам серина и треонина многочисленных белков, является O-GlcNAc-трансфераза (OGTаза). Второй фермент, известный как O-GlcNAcаза, удаляет эту посттрансляционную модификацию, освобождая белок, и, таким образом, модификация O-GlcNAc представляет собой динамичный цикл, проходящий несколько раз за время существования белка.

O-GlcNAc-модифицированные белки регулируют широкий диапазон жизненно важных функций клетки, включая, например, транскрипцию, протеасомное разрушение и клеточную сигнализацию. O-GlcNAc также присутствует на многих структурных белках. Например, он был обнаружен на ряде белков цитоскелета, включая белки нейрофиламентов, синапсина, синапсин-сцифического белок сборки клатрина AP-3 и анкирин-G. Было обнаружено, что

модификация O-GlcNAc широко распространена в мозге. Она также была обнаружена на белках, которые явным образом связали с несколькими болезнями, включая таупатии, болезнь Альцгеймера (AD, БА), синуклеинопатии, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и рак.

5

Например, четко установлена, что БА и ряд родственных таупатий, включая синдром Дауна, прогрессирующий надъядерный паралич (PSP, ПНП), болезнь Пика, кортикобазальную дегенерацию (КБД, CBD), болезнь агирофильных зерен (AGD), глобулярную глиальную таупатию (GGT), лобно-височную деменцию деменция и паркинсонизм, связанные с

10 хромосомой 17 (FTLD-17), болезнь Нимана-Пика типа C, характеризуются, частично, развитием нейрофибриллярных клубков (NFT, НФК). NFT также являются важным гистопатологическим признаком хронической травматической энцефалопатии, которая является следствием черепно-мозговой травмы. Эти нейрофибриллярные клубки

15 представляют собой агрегаты парноскрученных филаментов (PHF) и состоят из абнормальной формы белка цитоскелета "тау". В норме тау стабилизирует ключевую клеточную сеть микротрубочек, которая необходима для распределения белков и питательных веществ внутри нейронов. У пациентов в БА тау гиперфосфорилируется, теряя

20 свою нормальную функцию и образуя PHF, и в конечном счете агрегирует с образованием нейрофибриллярных клубков. В головном мозге человека присутствуют шесть изоформ тау. У пациентов с БА все шесть изоформ тау обнаруживаются в нейрофибриллярных клубках, и все они заметно гиперфосфорилированы. Тау в здоровом головном мозге содержит только 2 или 3 фосфатные группы, а тау в мозге пациента с БА содержат в среднем 8 фосфатных

25 групп. Четкая параллель между уровнями NFT в головном мозге пациентов с БА и тяжестью деменции является сильным свидетельством ключевой роли тау в БА. Точные причины гиперфосфорилирования тау до сих пор не выяснены. Соответственно, значительные усилия были приложены для того чтобы: а) выяснить молекулярно-физиологические основы гиперфосфорилирования тау; и б) выявить стратегии, которые позволили бы ограничить гиперфосфорилирование тау в надежде, что это может остановить, или даже обратить

30 прогрессирующее таупатий и болезни Альцгеймера. Несколько линий свидетельств указывают на то, что в гиперфосфорилировании тау возможно участвует повышающая регуляция ряда киназ, хотя совсем недавно была выдвинута альтернативная причина указанного гиперфосфорилирования.

В частности, регуляцию уровня фосфата в тау регулируются уровнями O-GlcNAc. Присутствие O-GlcNAc на тау стимулировало исследования корреляции уровней O-GlcNAc с уровнями фосфорилирования тау. Интерес к указанной теме в последнее время обусловлен наблюдением, что модификация O-GlcNAc, как было обнаружено, происходит на многих

5 белках по остаткам аминокислот, которые также, как известно, подвергаются фосфорилированию. С указанным наблюдением согласуется обнаружение того факта, что увеличение уровней фосфорилирования приводит к снижению уровней O-GlcNAc, и наоборот, увеличение уровней O-GlcNAc коррелирует с пониженными уровнями фосфорилирования. Указанная взаимосвязь O-GlcNAc и фосфорилирования была названа

10 «Гипотезой Инь-Ян», и ее убедительно поддерживают биохимические данные, полученные благодаря недавнему открытию, что фермент O-GlcNAc-трансфераза образует функциональные комплексы с фосфатазами, которые способны удалять фосфатные группы из белков. Как и фосфорилирование, O-GlcNAc представляет собой динамическую модификацию, которая может быть устранена и вновь осуществлена многократно в течение

15 жизни белка. Предположительно, ген, кодирующий O-GlcNAc-азу, картирован на хромосомный локус, связанный с БА. Гиперфосфорилированный тау в головном мозге людей с БА содержит значительно более низкие уровни O-GlcNAc по сравнению с уровнями в головном мозге здоровых людей. Совсем недавно было показано, что уровни O-GlcNAc в растворимом тау-белке в головном мозге людей, пораженном БА, значительно ниже по сравнению с

20 уровнями в головном мозге здоровых людей. Кроме того, предположительно, в PHF из пораженного заболеванием головного мозга вообще полностью отсутствуют какие-либо модификации O-GlcNAc. Молекулярная основа указанного гипогликозилирования тау неизвестна, хотя оно может быть связано с повышенной активностью киназ и/или дисфункцией одного из ферментов, участвующих в процессинге O-GlcNAc. В поддержку

25 последнего варианта объяснения, как в нейрональных клетках PC-12, так и в срезах тканей мозга мышей, был использован неселективный ингибитор N-ацетилглюкозаминидазы для увеличения уровней O-GlcNAc в тау, после чего наблюдалось снижение уровней фосфорилирования. Кроме того, как было описано, модификация O-GlcNAc тау напрямую ингибирует его агрегацию, не нарушая конформационные свойства мономеров тау. Смысл

30 указанных совокупных результатов заключается в том, что при поддержании здоровых уровней O-GlcNAc у пациентов с БА, например, путем ингибирования действия O-GlcNAc-азы (OGA), необходима возможность блокирования гиперфосфорилирования тау и всех ассоциированных эффектов гиперфосфорилирования тау, в том числе образования НФК и последующих эффектов. Однако, поскольку надлежащее функционирование лизосомальных

$\beta$ -гексозаминидаз критически важно, при любом потенциальном терапевтическом вмешательстве для лечения БА, которое блокирует действие O-GlcNAc-азы, придется избегать сопутствующего ингибирования обеих лизосомальных гексозаминидаз А и В.

5

В соответствии с известными свойствами пути биосинтеза гексозамина, ферментативными свойствами O-GlcNAc-трансферазы (OGT-азы) и взаимосвязью O-GlcNAc и фосфорилированием, было показано, что пониженная доступность глюкозы в головном мозге приводит к гиперфосфорилированию тау. Постепенно ухудшение транспорта и метаболизма глюкозы приводит к снижению уровня O-GlcNAc и гиперфосфорилированию тау (и других белков). Соответственно, ингибирование O-GlcNAc-азы должно компенсировать связанное с возрастом нарушение метаболизма глюкозы в головном мозге здоровых индивидуумов, а также пациентов, страдающих БА или родственными нейродегенеративными заболеваниями.

15

Указанные результаты показывают, что неисправность механизмов, регулирующих уровни O-GlcNAc на тау, может быть жизненно важна для образования НФК и ассоциированной нейродегенерации. В пользу использования блокирования гиперфосфорилирования тау в качестве терапевтически полезного вмешательства говорят исследования, показывающие, что при лечении трансгенных мышей, несущих тау человека, ингибиторами киназ, у них не развиваются типичные двигательные нарушения и, в другом случае, наблюдается пониженный уровень нерастворимого тау. Указанные исследования выявили явную связь между снижением уровней фосфорилирования тау и смягчением БА-подобных поведенческих симптомов в модели указанного заболевания на мышах.

20

Имеются доказательства того, что модификация O-GlcNAc может играть общую роль при предотвращении разрушительной агрегации белков. Это было прямо продемонстрировано для тау-белка, а также для белка альфа-синуклеина, который представляет собой токсический агрегирующий белок, ассоциированный с синуклеинопатиями, в том числе с болезнью Паркинсона. Два других агрегирующих белка, ассоциированных с боковым амиотрофическим склерозом (Таг-ДНК-связывающий белок-43 (TDP-43) и супероксиддисмутаза I (SOD-I)) и лобно-височной лобарной дегенерацией (TDP-43), как

30

известно, несут модификацию O-GlcNAc. Указанные результаты показывают, что увеличение добавления O-GlcNAc с помощью ингибиторов OGA может быть в целом благоприятным при заболеваниях, ассоциированных с агрегацией белков.

5

Существует также большое количество доказательств того, что повышенные уровни O-GlcNAc-модификации белков обеспечивают защиту от патогенных эффектов стресса в тканях сердца, в том числе стресса, вызываемого ишемией, кровотечением, гиперволемическим шоком и кальциевым парадоксом. Например, было

10 продемонстрировано, что активация пути биосинтеза гексозамина (HBP) путем введения глюкозамина оказывает защитный эффект в моделях ишемии / реперфузии, травматического кровотечения, гиперволемического шока и кальциевого парадокса на животных. Кроме того, имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что указанные кардиозащитные эффекты опосредованы повышенными уровнями O-GlcNAc-модификации белков.

15 Существуют также данные, свидетельствующие о роли модификации O-GlcNAc в различных нейродегенеративных заболеваниях, в том числе болезни Паркинсона и родственных синуклеинопатий, а также болезни Хантингтона.

У человека три гена кодируют ферменты, отщепляющие концевые остатки  $\beta$ -N-ацетил-  
20 глюкозамина от гликоконъюгатов. Первый из них кодирует фермент O-гликопротеин-2-ацетамидо-2-дезоксиглюкопиранозидазу (O-GlcNAcase). O-GlcNAcase является членом семейства 84 гликозидгидролаз. Под действием O-GlcNAcase O-GlcNAc гидролизуется от остатков серина и треонина в белках, подвергнувшихся посттрансляционной модификации. Присутствие O-GlcNAc на многих внутриклеточных белках согласуется с тем, что фермент O-  
25 GlcNAcase по-видимому играет некоторую роль в этиологии нескольких заболеваний, включая диабет II типа, БА и рак. Хотя O-GlcNAcase по-видимому была выделена раньше, прошло примерно 20 лет до того как было выяснена ее биохимическая роль, заключающаяся в отщеплении O-GlcNAc от остатков серина и треонина в белках. Позднее O-GlcNAcase клонировали, частично охарактеризовали, и предположили, что она обладает  
30 дополнительной активностью в качестве гистонацетилтрансферазы.

Однако, большой сложностью разработки ингибиторов для блокирования функции гликозидаз млекопитающих, включая O-GlcNAcase, является то, что в тканях высших эукариот присутствует большое количество функционально близких белков.

Соответственно, применение неспецифических ингибиторов для изучения физиологической роли на уровне клетки и организма затрудняется тем, что сопутствующее ингибирование таких функционально близких ферментов порождает комплекс фенотипов. В случае  $\beta$ -N-ацетилглюкозаминидаз, существующие соединения, действие которых блокирует функцию

5 O-GlcNAc-азы, являются неспецифическими и их действие эффективно ингибирует лизосомальные  $\beta$ -гексозаминидазы.

Низкомолекулярные ингибиторы OGA, структурно отличающиеся от соединений согласно настоящему изобретению, раскрыты, например, в международных заявках WO 2008/025170

10 и WO 2014/032187. Другие соединения, которые обладают некоторыми структурно близкими элементами, раскрыты в WO 2016/030443, US 3489757, US 3299067, WO 99/21850, WO 2005/110982 и WO 2009/053373. Однако, эти соединения не демонстрируют улучшенных фармакокинетических свойств, описанных более подробно ниже.

15 К настоящему времени ни один ингибитор OGA не достиг рынка. Соответственно, существует потребность в низкомолекулярных соединениях, которые селективно ингибируют OGA и обеспечивают улучшенные фармакокинетические свойства, важные для разработки лекарственного средства.

20 Задачей настоящего изобретения является обеспечение новых соединений с ценными свойствами, в частности, соединений, которые могут применяться в получении лекарственных средств.

В этом отношении, связывание с белками плазмы (РРВ) является важным отличительным

25 фактором в разработке лекарственных средств, поскольку оно определяет, по меньшей мере частично, концентрации несвязанного, и, таким образом, вероятно, эффективного лекарственного средства в участке, являющимся мишенью фармакологического средства. Хорошо известная парадигма заключается в том, что в отсутствие энергозависимых процессов (например, осуществляемого транспортеров активного поглощения или дорганом

30 или выведения из него), после достижения равновесия стационарного состояния концентрация несвязанного белка в плазме может считаться равной концентрации несвязанного белка в ткани (тканях) – мишени, т.е., только несвязанное лекарственное средство в тканях доступно для связывания с рецептором-мишенью и, соответственно, может реализовывать желательную фармакологическую активность (теория свободных

лекарств (FDT) (Bohnert, T. et al. J. Pharmaceutical Sciences 2013, 102, 2953-2994).

Следовательно, высокое связывание с белками плазмы также может оказывать негативное влияние на эффективность, поскольку за фармакологическое действие свободная фракция лекарственного средства.

5

Информацию о связывании с белками плазмы можно использовать для оценки несвязанной и, соответственно, эффективной концентрации лекарственного средства для определения отношений фармакокинетика/фармакодинамика (ФКФД) у животных и людей. Степень связывания с белками плазмы у различных видов дает важную информацию для

10 моделирования ФКФД и помогает лучше понять аспекты экстраполяции и/или различия в эффективности между моделями на животных и людьми.

В настоящем изобретении введение сульфоксиминовой группу приводит к увеличению несвязанной фракции (уменьшению PPV – фракции, связанной с белками плазмы) для соединений Формулы (I). Дополнительно предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают низкую вариабельность фракций среди различных видов животных включая человека. Как следствие, концентрации свободного лекарственного средства в тканях повышаются, что непосредственно обеспечивает более высокие концентрации несвязанного препарата в головном мозге (по измерениям в

15

20 цереброспинальной жидкости в качестве суррогата), причем аналогичные в количественном отношении эффекты были определены у различных видно, что позволяет существенно улучшить возможность прогнозирования фармакокинетики у человека и обеспечивает более низкие эффективные дозы для человека за счет одинакового повышения несвязанных фрамций у разных видов (Liu et al. J. Med. Chem. 2014, 57, 8238).

25

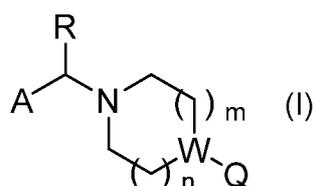
Неожиданно было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их соли обладают очень ценными фармакологическими свойствами. В частности, они действуют как ингибиторы гликозидаз, которые обеспечивают несвязанные, т.е. свободные фракции в плазме. Более того, соединения согласно настоящему изобретению и его соли стабильно

30

обеспечивают повышенные свободные фракции в плазме в различных образцах, включая полученные от человека, (низкая межвидовая вариабельность), что делает их идеальными для разработки фармацевтических средств и применения в качестве лекарственного средства.

Дополнительно, очень предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют благоприятные результаты стабильности к действию микросом, полученные как описано в примерах.

5 Настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I)



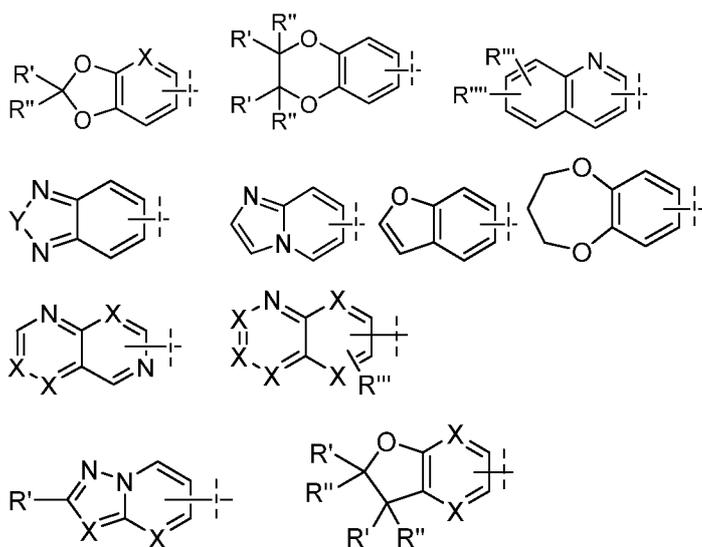
где

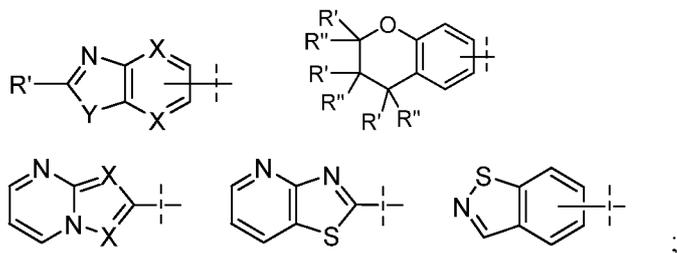
10 R представляет собой алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, где от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal или OH;

W представляет собой CH или N;

15

A обозначает одну из следующих групп:



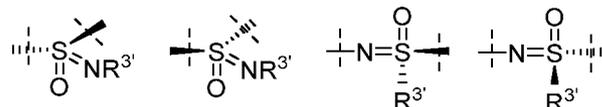


5 X представляет собой N или CR<sup>'''</sup>;

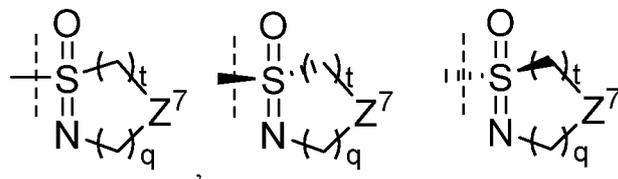
Y представляет собой O, S, SO или SO<sub>2</sub>;

10 R', R'' каждый независимо обозначает H, Hal или алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода;

15 R<sup>'''</sup>, R<sup>''''</sup> независимо обозначают H, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, OR<sup>3</sup>, CN или алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3 CH<sub>2</sub>-групп могут быть заменены на группу, выбранную из O, NR<sup>3</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, S(O)(NR<sup>3</sup>), N(SO)R<sup>3</sup>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO,

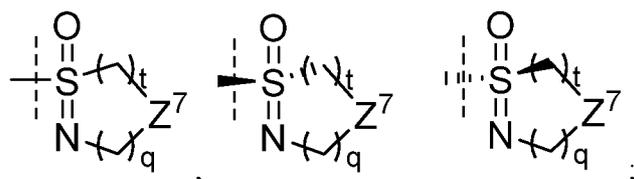


и где от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> или NO<sub>2</sub> или одну из следующих групп:



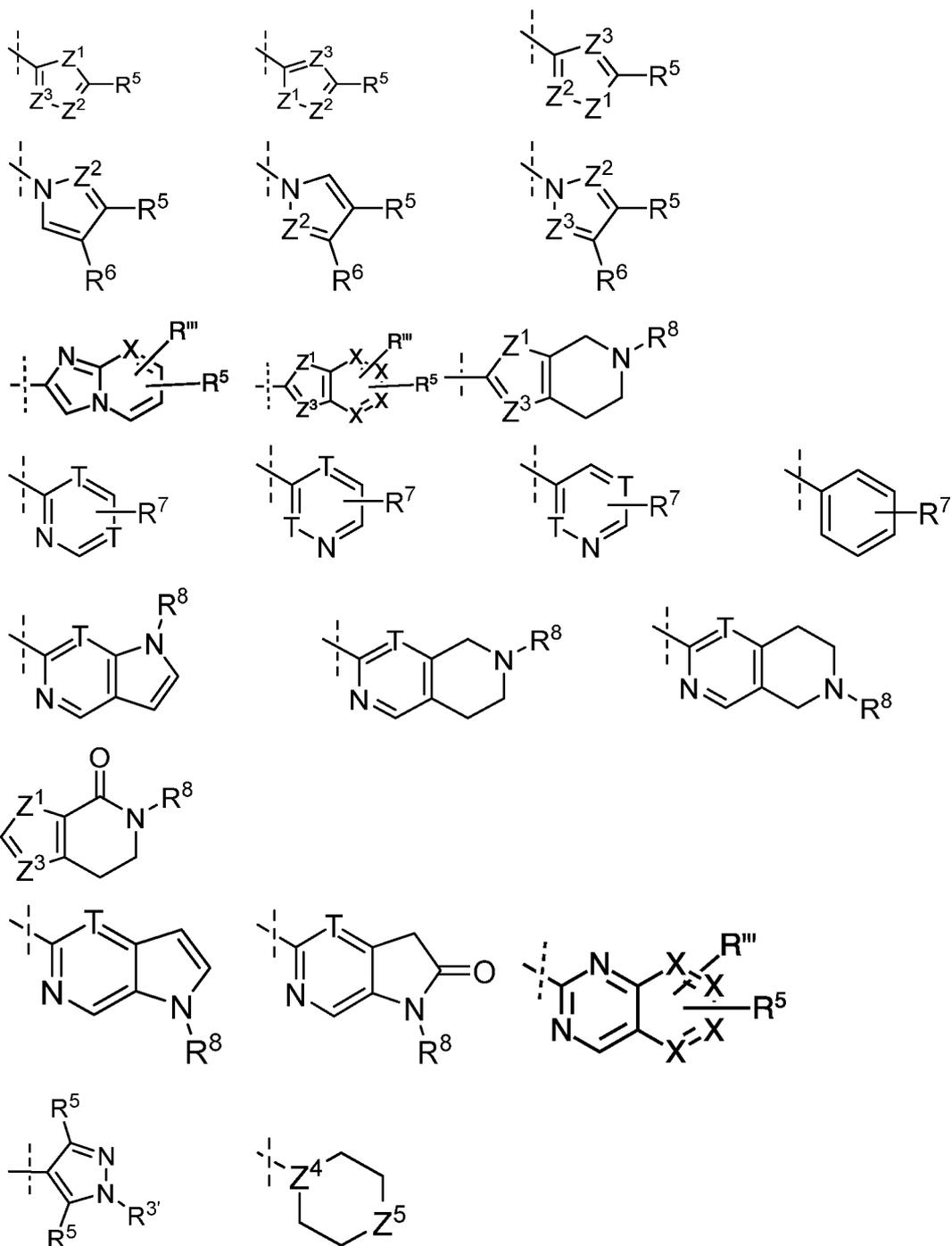
20

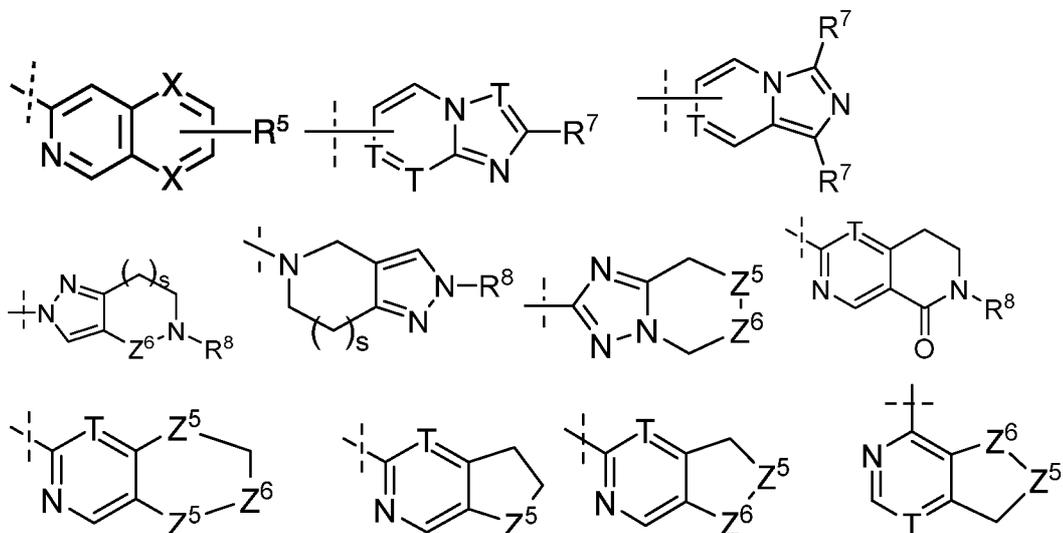
или R<sup>'''</sup>, R<sup>''''</sup> независимо обозначают одну из следующих групп:



$R^3, R^4$  каждый независимо обозначает H или алкильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 12 атомов углерода;

5 Q обозначает одну из следующих групп:



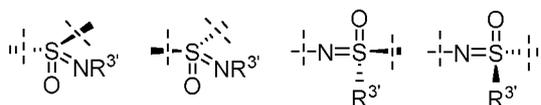


5  $Z^1$  представляет собой S, O,  $NR^3$ ;

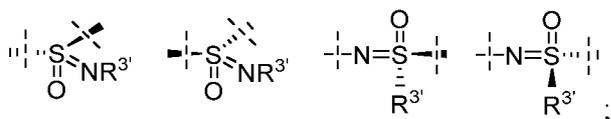
$Z^2, Z^3$  независимо обозначают  $CR^5$  или N;

$Z^4$  представляет собой N, CH, CON, COCH;

10  $Z^5$  представляет собой  $NR^8, CHR^5, S(O)(NR^3), N(SO)R^3$ ,



$Z^6$  представляет собой  $CH_2, CO, S(O)(NR^3), N(SO)R^3$ ,



15

$Z^7$  представляет собой  $C(R^3)_2, S, O, NR^3$ ;

s обозначает 0 или 1;

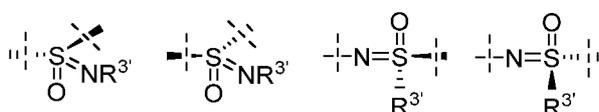
20 T представляет собой N, CH или  $CR^7$ ;

R<sup>3'</sup> обозначает H или алкильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3 CH<sub>2</sub>-групп могут быть заменены на группу, выбранную из SO<sub>2</sub>, CO, O, и где от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal;

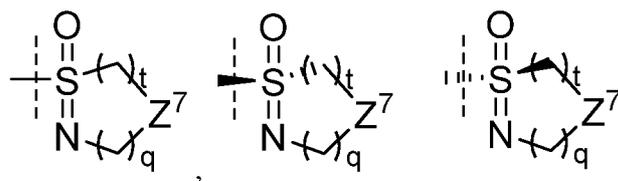
5

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> независимо обозначают H, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub> или алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3 CH<sub>2</sub>-групп могут быть заменены на группу, выбранную из O, NR<sup>3</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, S(O)(NR<sup>3</sup>), N(SO)R<sup>3</sup>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO

10

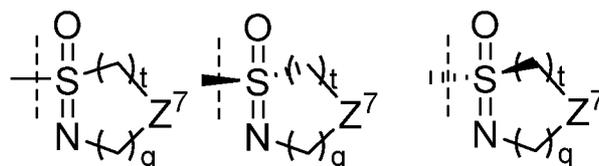


и где от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, Het, Ar, Суs или одну из следующих групп:



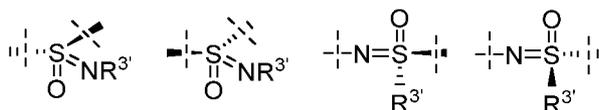
или R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> обозначают Ar, гетероцикл Het или циклоалкил Суs или одну из следующих групп:

15

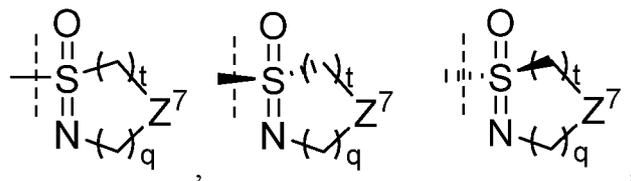


R<sup>8</sup> обозначает H или алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3 CH<sub>2</sub>-групп могут быть заменены на группу, выбранную из SO, SO<sub>2</sub>, S(O)(NR<sup>3</sup>), N(SO)R<sup>3</sup>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO, и

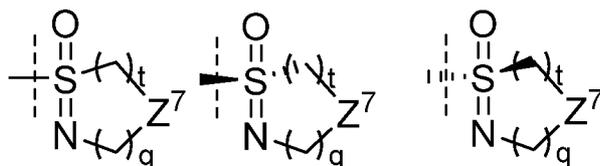
20



и при этом от 1 до 5 атомов углерода могут быть заменены на CN, OR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub> или одну из следующих групп:

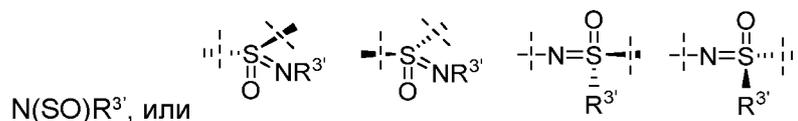


или  $R^8$  обозначает одну из следующих групп:



- 5 Hal обозначает F, Cl, Br или I;
- 10 Het обозначает насыщенное, ненасыщенное или ароматическое кольцо, которое является моноциклическим или бициклическим, или сопряженным бициклическим и содержит от 3 до 8 членов и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, которое может содержать от 1 до 3 заместителей, выбранных из  $R^5$ , Hal и  $OR^3$ ;
- 15 Ar обозначает 6-членное карбоциклическое ароматическое кольцо или бициклическую ароматическую сопряженную или несопряженную систему колец, которая необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из  $R^5$ ,  $OR^3$  и Hal;
- 20 Суs обозначает насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, которое необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из  $R^5$ , или Hal, или OH;
- m и n независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2 или 3,
- t и q независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2 или 3, причем  $t + q \geq 1$

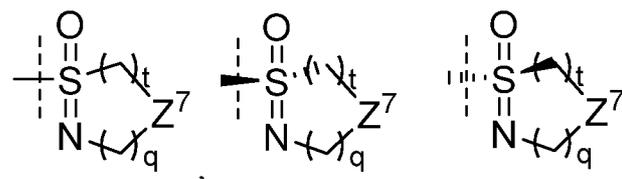
и при этом по меньшей мере один из  $Z^5$  и  $Z^6$  представляет собой группу  $S(O)(NR^{3'})$ , или



или

где по меньшей мере один из  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой или содержит сульфоксиминовую группу, выбранную из:

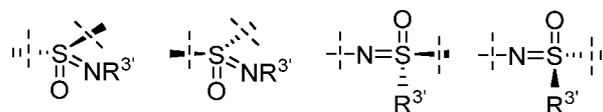
5



или

где по меньшей мере один из  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  выбран из алкильной группы с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, причем по меньшей мере одна  $CH_2$ -группа заменена на группу  $S(O)(NR^{3'})$ , или  $N(SO)R^{3'}$ , или

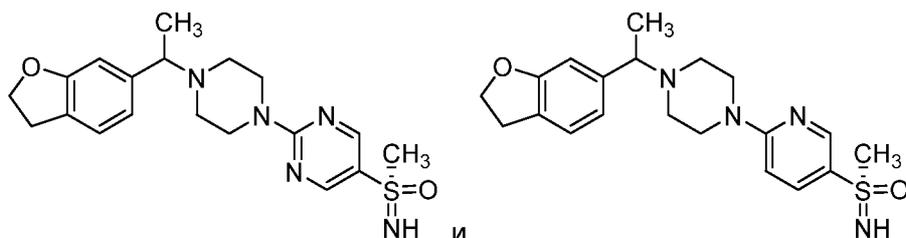
10



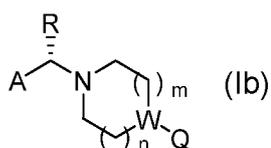
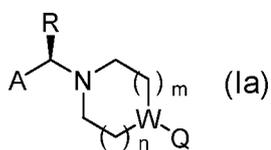
и при этом дополнительные  $CH_2$ -группы и атомы H могут быть заменены на другие группы, соответствующие определениям  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$ ;

15 и его пригодным для фармацевтического применения производным, сольватам, солям, пролекарствам, таутомерам, энантиомерам, рацематам и стереоизомерам, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий).

20 Следующие соединения, раскрытые в PCT/EP2017/054280 и PCT/EP2017/054268, менее предпочтительны:



В частности, (I) включает следующие два энантиомера Формулы Ia и Ib:



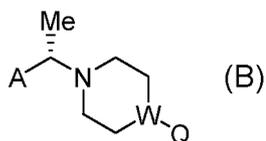
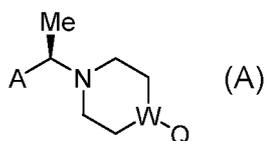
5

где A, R, W, Q, n и m имеют приведенное выше значение.

Изобретение также относится к смеси, т.е., композиции, содержащей соединения Ia и Ib, охарактеризованные выше, имеющие идентичные группы A, R, W, Q, n и m, в равных или  
10 неравных количествах.

В тексте описания R в формуле I, Ia и Ib предпочтительно представляет собой метил. Индексы m и n в формуле I, Ia и Ib предпочтительно одновременно являются 1.

15 В наиболее предпочтительном случае соединения Формулы I представляют собой соединения Формулы A и B:



Если отдельные группы и индексы, такие как T и m, встречаются в соединении Формулы I больше одного раза, один могут иметь одинаковые или разные значения согласно соответствующему определению этой группы.

20

- Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно представляют собой единственный изомер, в своей нерацемической форме, т.е., представлены в виде диастереомерно и энантиомерно чистых соединений, или их диастереомерно и энантиомерно обогащенных смесей из соответствующих диастереомеров и энантиомеров. Если R представляет собой незамещенный алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой метил, этил, *n*-пропил или изобутил, предпочтительна S-конфигурация по стереогенному центру, несущему группу R. Очень предпочтительны формулы Ib и B.
- 5
- 10 Дополнительное предпочтительное соединение Формулы I представляет собой единственный энантиомерно чистый или энантиомерно обогащенный диастереоизомер, т.е., соединение, в котором стереогенный центр, несущий группу R, находится в S-конфигурации, и любой другой стереогенный центр в соединении находится либо в S-, либо в R-конфигурации.
- 15
- В целом, предпочтительны соединения Формулы I, которые содержат одну или более предпочтительных групп, таких как R', и индексов, таких как m или n. Соединения Формулы I являются тем более предпочтительными, чем больше предпочтительных групп они содержат.
- 20
- Если заместители, такие как группа R<sup>8</sup>, соединены с остальной молекулой через гетероатом, связующий атом в соответствующей группе предпочтительно представляет собой атом углерода, или соответствующая группа представляет собой H.
- 25
- Изобретение также относится к применению соединений Формулы (I) в качестве лекарственного средства.
- В контексте настоящего изобретения соединение определено как включающее его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.
- 30
- Термин "пригодные для фармацевтического применения производные" используется для обозначения например, солей соединений согласно настоящему изобретению, а также так

называемых пролекарственных соединений (соединений-пролекарств). Термин "сольваты" соединений используется для обозначения продуктов присоединения молекул инертного растворителя к соединению, которые образуются за счет силы взаимного притяжения. Сольваты представляют собой, например, моно- или дигидраты или алкоксиды. Изобретение также включает сольваты или соли соединений согласно настоящему изобретению. Термин "пролекарство" используется для обозначения соединений согласно настоящему изобретению, модифицированных, например, алкильными или ацильными группами, сахарами или олигопептидами, которые могут быстро расщепляться в организме в образовании эффективных соединений согласно настоящему изобретению. Они также включают производные соединений согласно настоящему изобретению с биodeградируемыми полимерами. Аналогично, может быть, что соединения соединения согласно настоящему изобретению представлены в форме любого желательного пролекарства, такого как, например, сложные эфиры, карбонаты, карбаматы, мочевины, амиды или фосфаты, в каких случаях форма, фактически обладающая биологической активностью, высвобождается только в процессе метаболизма. Любое соединение, которое может *in-vivo* преобразовываться в биологически активный агент (т.е., соединения согласно настоящему изобретению) представляет собой пролекарство в рамках объема и сущности настоящего изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Кроме того, известно, что химические вещества преобразуются в организме в метаболиты, которые могут, в соответствующих случаях, также оказывать желаемый биологический эффект, и в некоторых случаях даже в более выраженной форме. Любое биологически активное соединение, образовавшееся *in-vivo* в результате метаболизма из любого из соединений согласно настоящему изобретению, представляет собой метаболит в рамках объема и сущности настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме своих изомеров по двойной связи, в виде чистых E- или Z-изомеров, или в форме смеси этих изомеров по двойной связи. В тех случаях, когда это возможно, соединения согласно настоящему изобретению могут быть представлены в форме таутомеров, таких как кетонольные таутомеры. Предусмотрены все стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению, как в смеси, так и в чистой или по существу чистой форме. Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь ассиметричные центры в любом из атомов углерода. Соответственно, они могут существовать в форме своих рацематов, в форме чистых энантиомеров и/или диастереомеров, или в форме смесей этих энантиомеров и/или

диастереомеров. Смеси могут характеризоваться любым желательным соотношением стереоизомеров в смеси. Соответственно, например, соединения согласно настоящему изобретению, которые имеют один или более хиральных центров и которые представлены в форме рацематов или в форме смеси диастереомеров, могут быть разделены, известными  
5 отдельно способами на соответствующие оптически чистые изомеры, т.е., энантиомеры или диастереомеры. Разделение соединений согласно настоящему изобретению можно осуществлять посредством разделения на колонке с применением хиральных или нехиральных фаз или посредством перекристаллизации из оптически активного растворителя, либо с использованием оптически чистой кислоты или основания, или путем  
10 дериватизации оптически активным реагентом, таким как, например, оптически активный спирт, с последующим удалением радикала.

Изобретение также относится к применению смесей соединений согласно настоящему изобретению, например, смесям двух диастереомеров, например, в соотношении 1:1, 1:2,  
15 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 или 1:1000. Они являются особенно предпочтительными смесями стереоизомерных соединений.

Энантиомерно обогащенная смесь обозначает соединения Формулы (I) или родственной формулы, обладающее энантиомерным избытком, измеряемым способами, которые хорошо  
20 известны специалисту в данной области, составляющим 10% или более, предпочтительно 50% или более, и, более предпочтительно, более 95%. Наиболее предпочтительная энантиомерно обогащенная смесь обозначает соединения Формулы (I) или родственных формул, обладающее энантиомерным избытком более 98%.

25 Номенклатура, используемая в настоящем документе для обозначения соединений, в частности, соединений согласно настоящему изобретению, в целом основана на правилах организации ИЮПАК (IUPAC) для химических соединений и, в частности, органических соединений. Имена соединениям согласно изобретению присвоены в соответствии со стандартами, применяемыми в программе AutoNom 2000, или ACD Lab версии 12.01, или  
30 Instant JChem версии 15.12.7.0. Определение (S)- или (R)-стереохимии осуществляется с применением стандартных правил номенклатуры, хорошо известных специалисту в данной области. Термины, используемые для характеристики приведенных выше соединений согласно настоящему изобретению, всегда, если иное не указано в описании или формуле изобретения, имеют следующие значения:

Термин “незамещенный” означает, что соответствующий радикал, группа или фрагмент не имеет заместителей. Термин “замещенный” означает, что соответствующий радикал, группа или фрагмент имеет один или более заместителей. В тех случаях, когда радикал имеет несколько заместителей, и указан ряд различных заместителей, заместители выбираются независимо друг от друга, и не обязательно идентичны. Даже когда радикал имеет множество конкретно указанных заместителей, такие заместители могут иметь отличающееся друг от друга выражение (например, метил и этил). Понятно, что множественное замещение радикалом согласно настоящему изобретению может подразумевать идентичные или различные радикалы. Таким образом, если отдельные радикалы встречаются в соединении несколько раз, эти радикалы могут принимать любое из указанных значений независимо друг от друга.

Термин “алкил” или “алкильная группа” относится к ациклическим насыщенным или ненасыщенным углеводородным радикалам, которые могут быть разветвленными или линейными и предпочтительно содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, т.е., C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алканилами. Примерами подходящих алкильных радикалов являются метил, этил, n-пропил, изопропил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметил-пропил, 1-этилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- или 1,2,2-триметилпропил, n-бутил, изобутил, сек-бутил, трет-бутил, 1-, 2- или 3-метилбутил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- или 3,3-диметилбутил, 1- или 2-этилбутил, n-пентил, изо-пентил, нео-пентил, трет-пентил, 1-, 2-, 3- или -метилпентил, n-гексил, 2-гексил, изогексил, n-гептил, n-октил, n-нонил, n-децил, n-ундецил, n-додецил, n-тетрадецил, n-гексадецил, n-октадецил, n-икозанил, n-докозанил. В некоторых вариантах реализации изобретения 1 или более, предпочтительно от 1 до 3 групп CH<sub>2</sub> может быть заменена на другую двухвалентную группу, соответствующую определениям, приведенным выше и ниже. В конкретном варианте реализации атом H алкила может быть заменен на Cus.

В одном из вариантов реализации изобретения алкил обозначает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-10 атомов C, в котором 1-7 атомов H могут быть независимо друг от друга заменены на Hal. Предпочтительный вариант алкила обозначает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов C, в котором 1-4 атома могут быть независимо друг от друга заменены на Hal. В более предпочтительном варианте реализации изобретения алкил обозначает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-4 атома C, в котором 1-3 атома H могут быть независимо друг от друга

заменено на Hal, в частности, на F и/или Cl. В наиболее предпочтительном варианте обозначает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов C. Высоко предпочтителен C<sub>1-4</sub>-алкил. C<sub>1-4</sub>-алкильный радикал представляет собой, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, сек-бутил, трет-бутил, фторметил, 5 дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 1,1,1-трифторэтил или бромметил, в частности, метил, этил, пропил или трифторметил. Понятно, что соответствующее обозначение алкила в любом радикале согласно настоящему изобретению не зависит от его обозначения в других радикалах согласно настоящему изобретению.

10 Термины "циклоалкил" или "Cyc" для целей настоящего изобретения относятся к насыщенным и частично ненасыщенным неароматическим группам/радикалам, содержащим 1 - 3 кольца, которые содержат от 3 до 20, предпочтительно, от 3 до 12, более предпочтительно, от 3 до 9 атомов углерода. Циклоалкильный радикал также может быть 15 частью би- или полициклической системы, в которой, например, этот циклоалкильный радикал соединен с арильным, гетероарильным или гетероциклическим радикалом, определенным в настоящем документе, через любой возможный или желательный член (ы) кольца. Связь с соединениями общей формулы (I) может осуществляться через любой 20 возможный член кольца циклоалкильного радикала. Примерами подходящих циклоалкильных радикалов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклогексенил, циклопентенил и циклооктадиенил.

В одном из вариантов реализации изобретения Cyc обозначает циклоалкил, содержащий 3-7 атомов C, в котором 1-4 атомов H могут быть независимо друг от друга заменены на Hal. Предпочтителен C<sub>3-7</sub>-циклоалкил. Более предпочтителен C<sub>4-7</sub>-циклоалкил. Наиболее 25 предпочтителен C<sub>5-7</sub>-циклоалкил, т.е., циклопентил, циклогексил или циклогептил, высоко предпочтителен циклогексил. Понятно, что соответствующее обозначение Cyc в любом радикале согласно настоящему изобретению не зависит от его обозначения в других радикалах согласно настоящему изобретению.

30 Термин "Ar", "арил" или "карбоарил" для целей настоящего изобретения относится к моно- или полициклическим ароматическим углеводородным системами, содержащим от 3 до 14, предпочтительно 3-12, более предпочтительно, 4 - 12, наиболее предпочтительно, 5 - 10, высоко предпочтительно, 6 - 8 атомов углерода, которые могут быть необязательно замещенными. Термин "Ar" или "арил" также включает системы, в которых ароматический

цикл является частью би- или полициклической насыщенной, частично ненасыщенной и/или ароматической системы, как в случае, когда ароматический цикл соединен с арильной, циклоалкильной, гетероарильной или гетероциклической группой, определенной в настоящем документе, через любой желаемый и возможный член кольца арильного радикала. Связь с соединениями общей формулы (I) может осуществляться через любой возможный член кольца арильного радикала. Примерами подходящих арильных радикалов являются фенил, бифенил, нафтил, 1-нафтил, 2-нафтил и антраценил, но также инданил, инденил или 1,2,3,4-тетрагидронафтил. Предпочтительные карбоарилы согласно настоящему изобретению представляют собой необязательно замещенный фенил, нафтил и бифенил, более предпочтительно, необязательно замещенный моноциклический карбоарил, содержащий 6-8 атомов С, наиболее предпочтительно, необязательно замещенный фенил.

Ar и арил в предпочтительном варианте выбраны из следующей группы: фенил, о-, м- или п-толил, о-, м- или п-этилфенил, о-, м- или п-пропилфенил, о-, м- или п-изопропилфенил, о-, м- или п-трет-бутилфенил, о-, м- или п-гидроксифенил, о-, м- или п-метоксифенил, о-, м- или п-этоксифенил, о-, м- или п-фтор-фенил, о-, м- или п-бромфенил, о-, м- или п-хлорфенил, о-, м- или п-сульфонамидофенил, о-, м- или п-(N-метил-сульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N,N-диметил-сульфонамидо)-фенил, о-, м- или п-(N-этил-N-метил-сульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N,N-диэтил-сульфонамидо)-фенил, в частности 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дифторфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дихлорфенил, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- или 3,5-дибромфенил, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- или 3,4,5-трихлорфенил, 2,4,6-триметоксифенил, 2-гидрокси-3,5-дихлорфенил, п-йодофенил, 4-фтор-3-хлорфенил, 2-фтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил, 3-бром-6-метоксифенил, 3-хлор-6-метоксифенил или 2,5-диметил-4-хлорфенил.

Вне зависимости от дополнительного замещения Het обозначает предпочтительно 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2, 4- или 5-имидазол, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, еще более предпочтительно, 1,2,3-триазол-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-, -3- или 5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 3- или 4-пиридазинил, пиразинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 4- или 5-изо-5-индолил, индазолил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензо-пиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-,



бензотриазолил, индолил, бензо-1,3-диоксолил, 2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксинил, индазолил или бензотиадиазолил, каждый из которых является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным.

- 5 Термин “галоген”, “атом галогена”, “галогеновый заместитель” или “Hal” для целей настоящего изобретения относится к одному или, в соответствующих случаях, множеству атомов фтора (F, фтор), брома (Br, бром), хлора (Cl, хлор) или йода (I, йод). Обозначения “дигалоген”, “тригалоген” и “пергалоген” относятся, соответственно, к двум, трем и четырем заместителя, где каждый заместитель может быть независимо выбран из группы, состоящей
- 10 из фтора, хлора, бром и йода. Галоген обозначает предпочтительно атом фтора, хлора или брома. Фтор и хлор более предпочтительны, в частности, когда галогены являются заместителями на алкиле (галогеналкил) или алкокси-группе (например, CF<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>O). Понятно, что соответствующее обозначение Hal в любом радикале согласно настоящему изобретению не зависит от его обозначения в других радикалах согласно настоящему
- 15 изобретению.

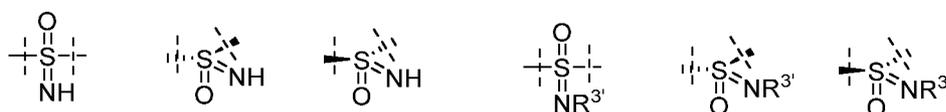
R представляет собой предпочтительно алкилс линейной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, где от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal или OH. В более предпочтительном варианте R представляет собой метил или этил, и наиболее

20 предпочтительно, метил.

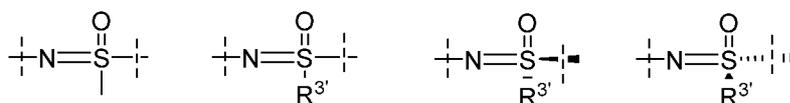
W представляет собой предпочтительно N.

R<sup>3'</sup> обозначает предпочтительно H, метил, этил, 2-гидроксиэтил или 2-метоксиэтил.

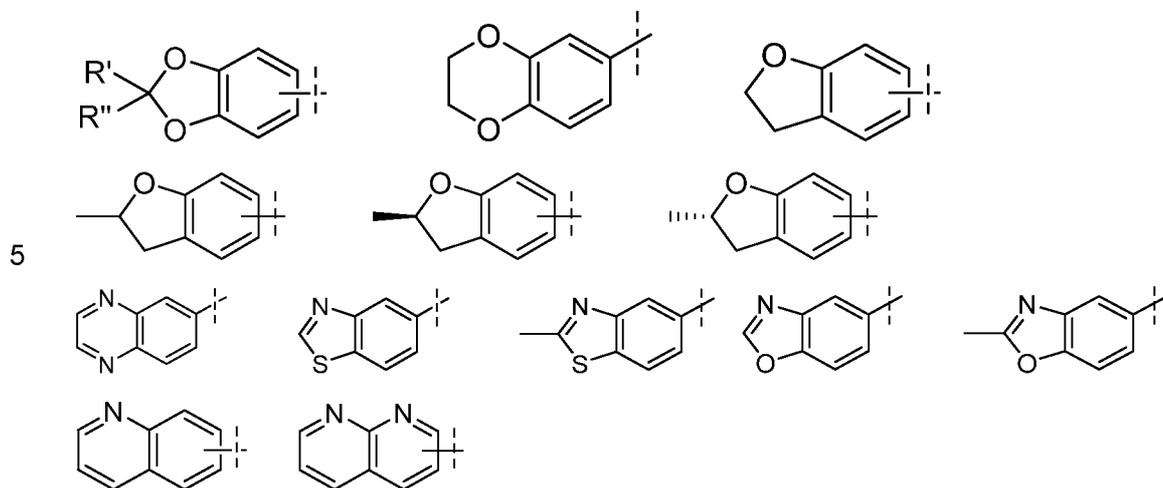
- 25 В предпочтительном случае группа S(O)(NR<sup>3'</sup>) выбрана из



- 30 В предпочтительном случае группа N(SO)R<sup>3'</sup> выбрана из

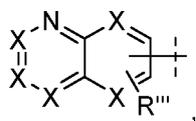


A предпочтительно обозначает одну из следующих групп:



где R' и R'' имеют приведенное выше значение.

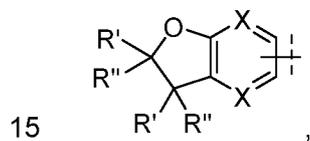
10 Если A обозначает



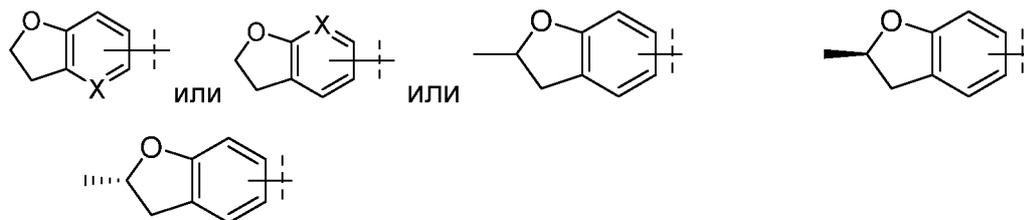
где R''' и X имеют приведенное выше значение, он предпочтительно представляет собой



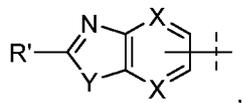
Если A обозначает



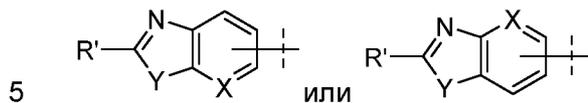
где R', R'' и X имеют приведенное выше значение, он предпочтительно представляет собой



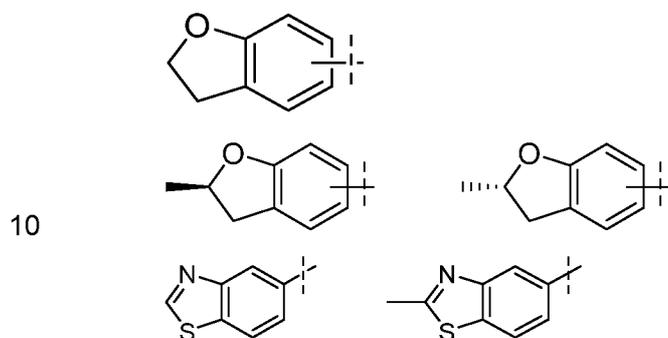
Если А обозначает



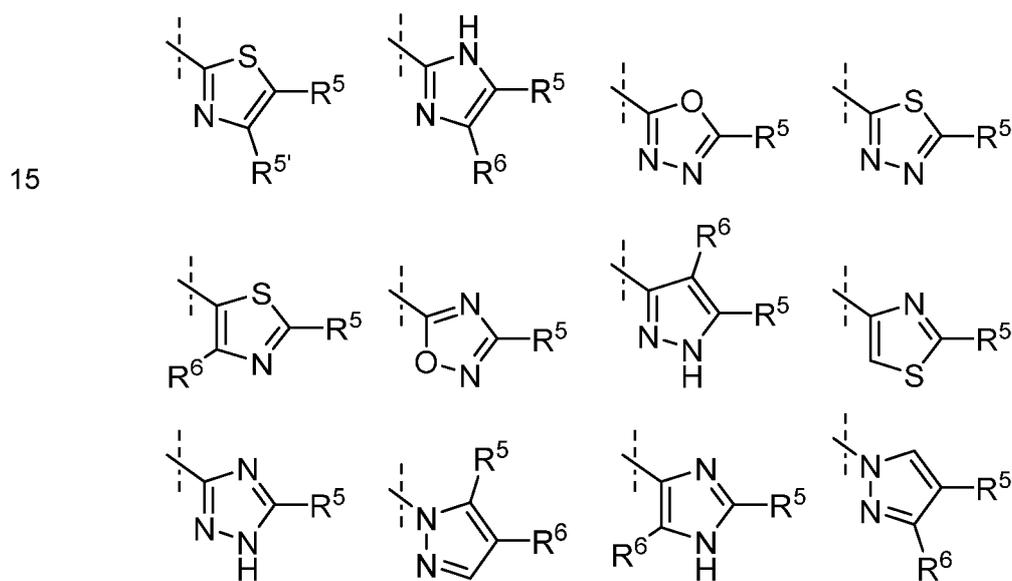
где R', X и Y имеют приведенное выше значение, он предпочтительно представляет собой

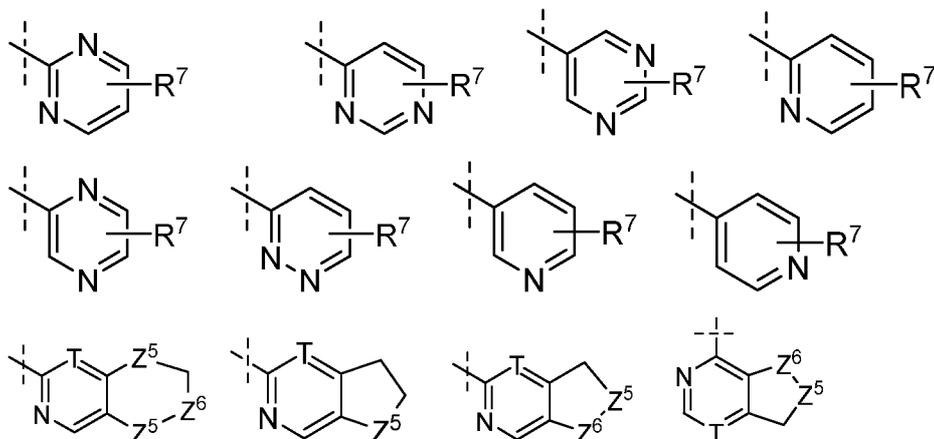


Особенно предпочтительна одна из следующих групп:



Q предпочтительно представляет собой одну из следующих групп:

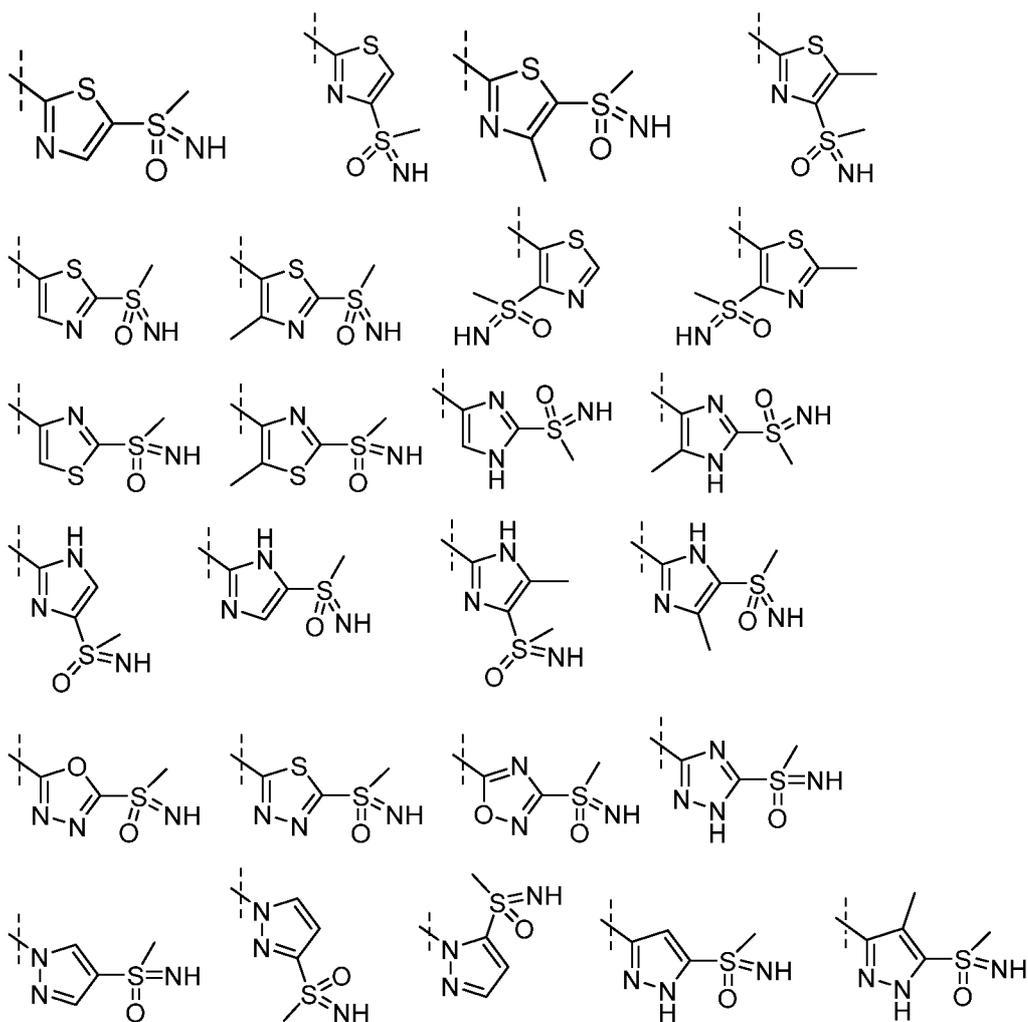




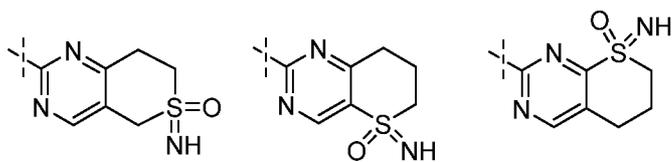
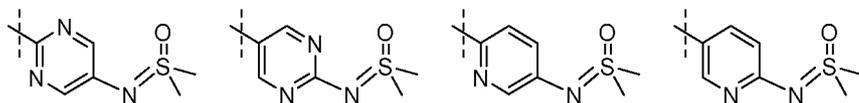
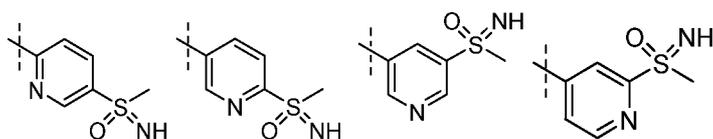
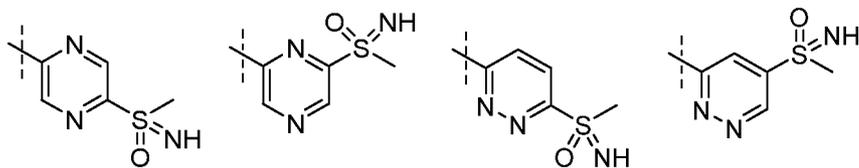
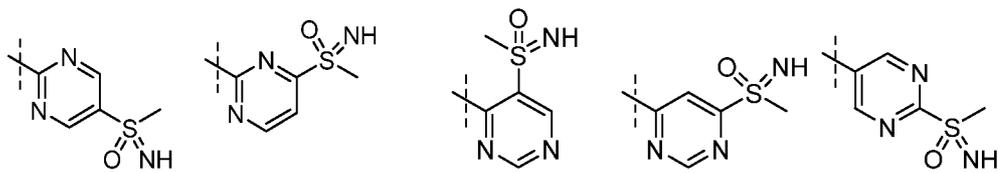
где  $T$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  имеют приведенное выше значение.

5

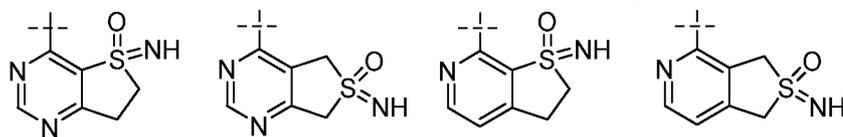
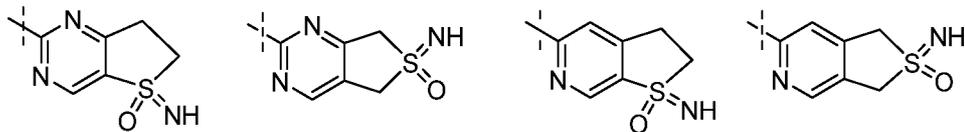
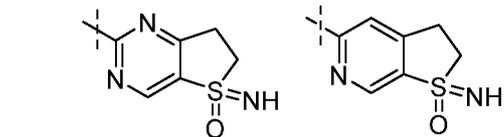
В особенно предпочтительном варианте Q представляет собой одну из следующих групп:



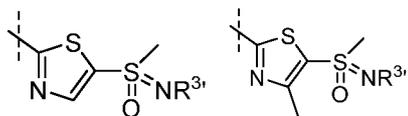
10

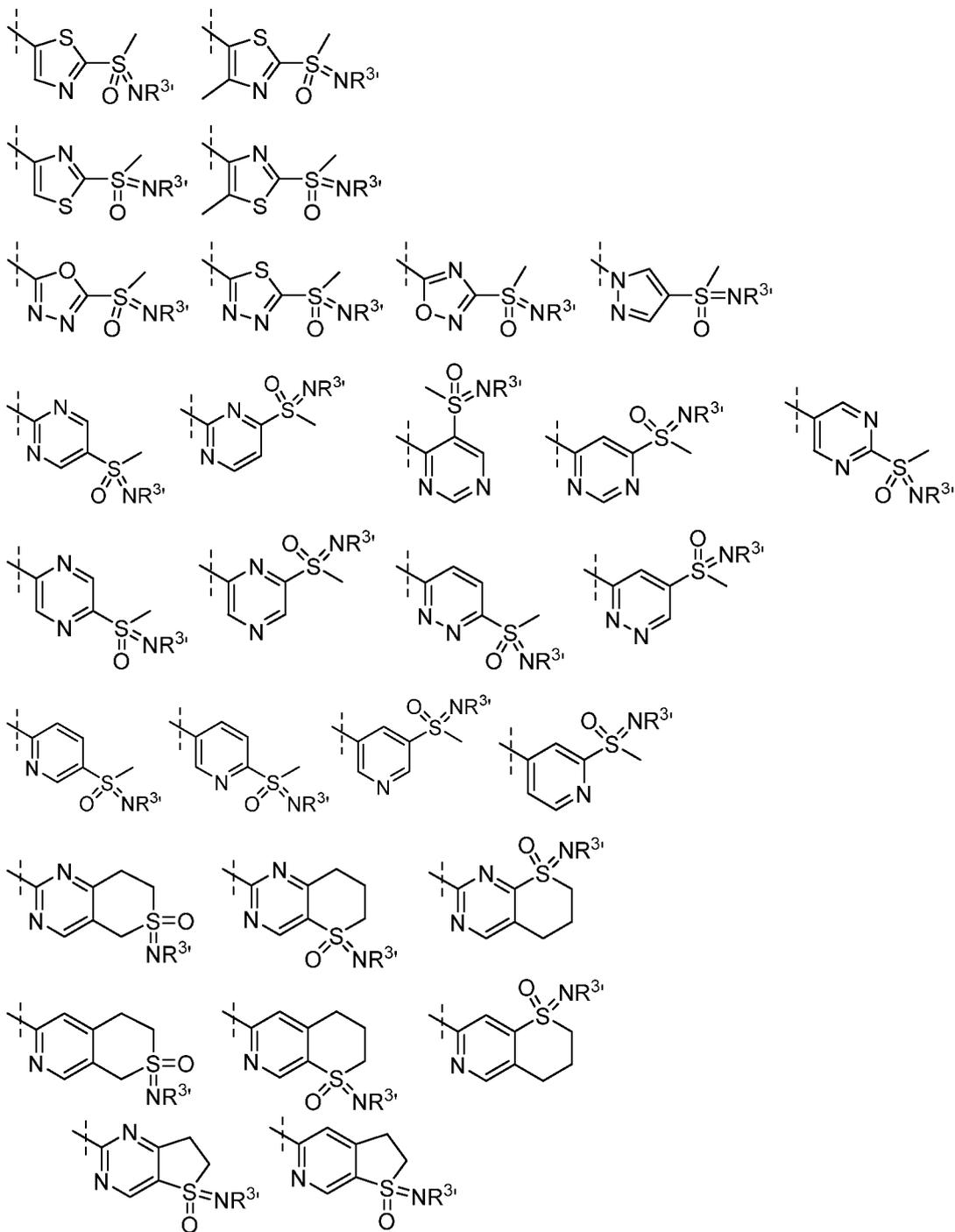


5

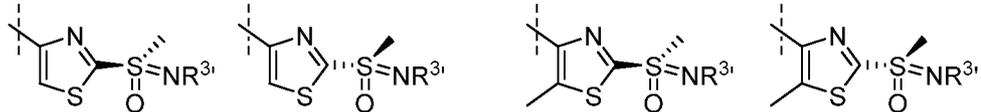
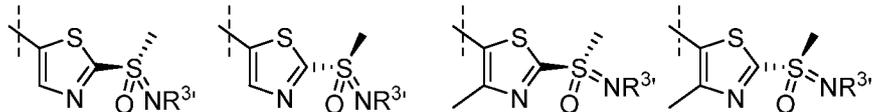
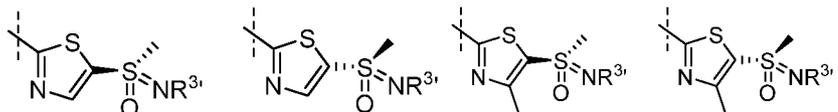
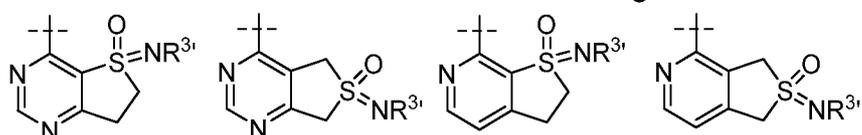
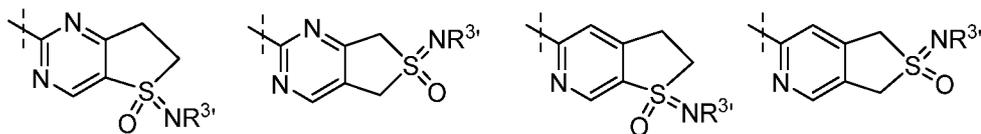


10

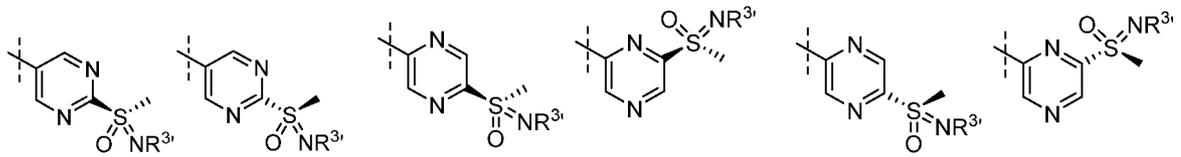
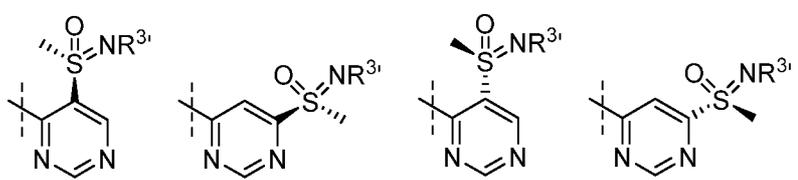
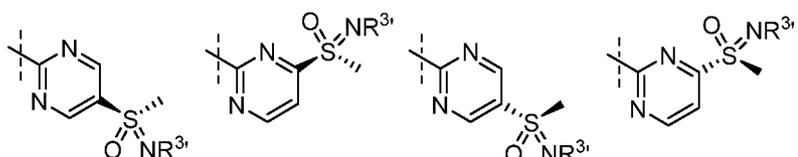
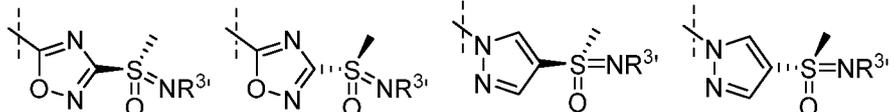
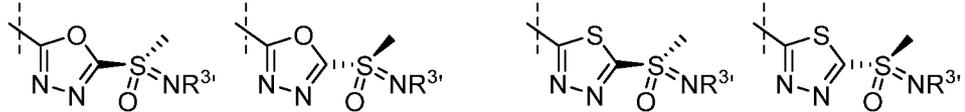




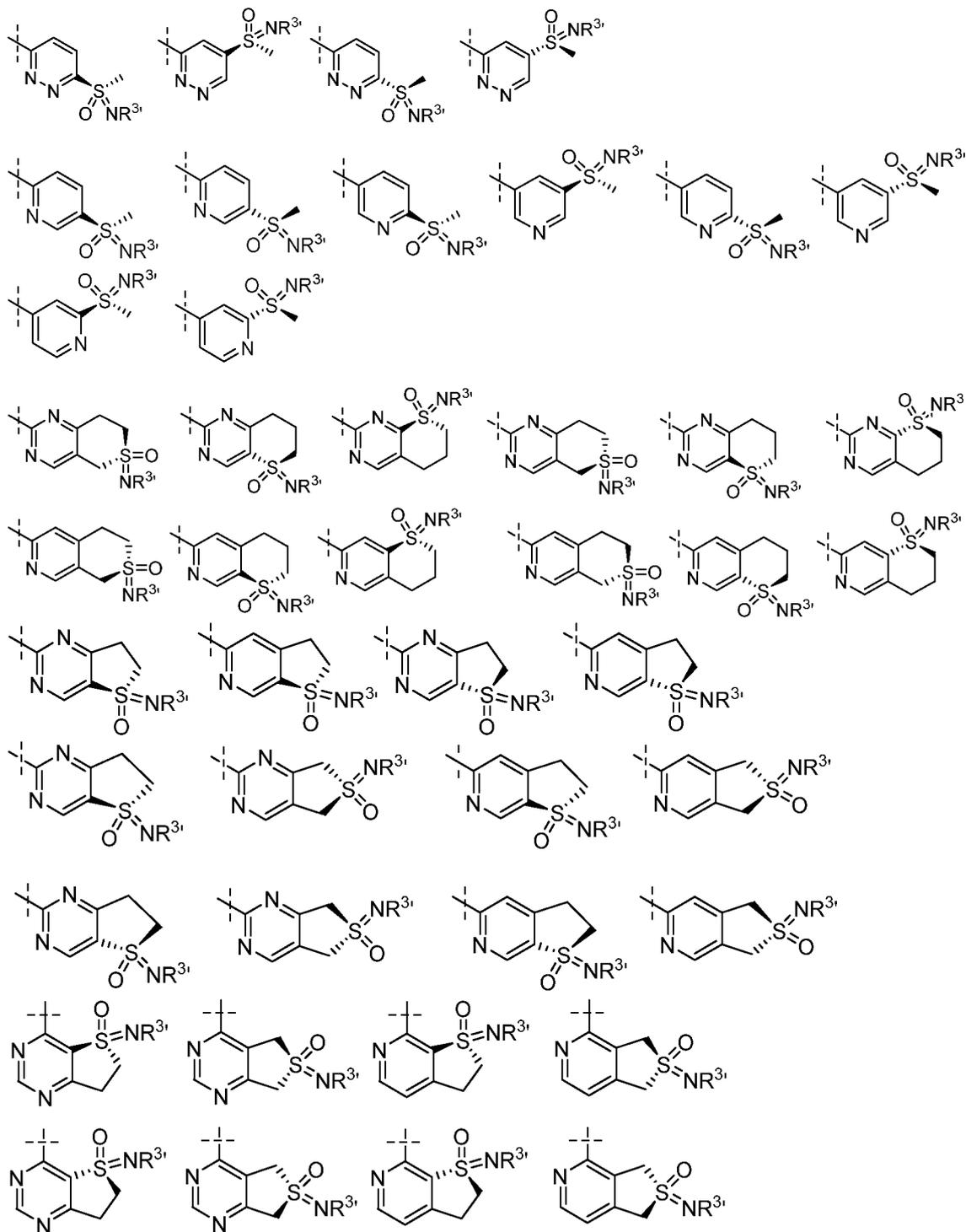
5

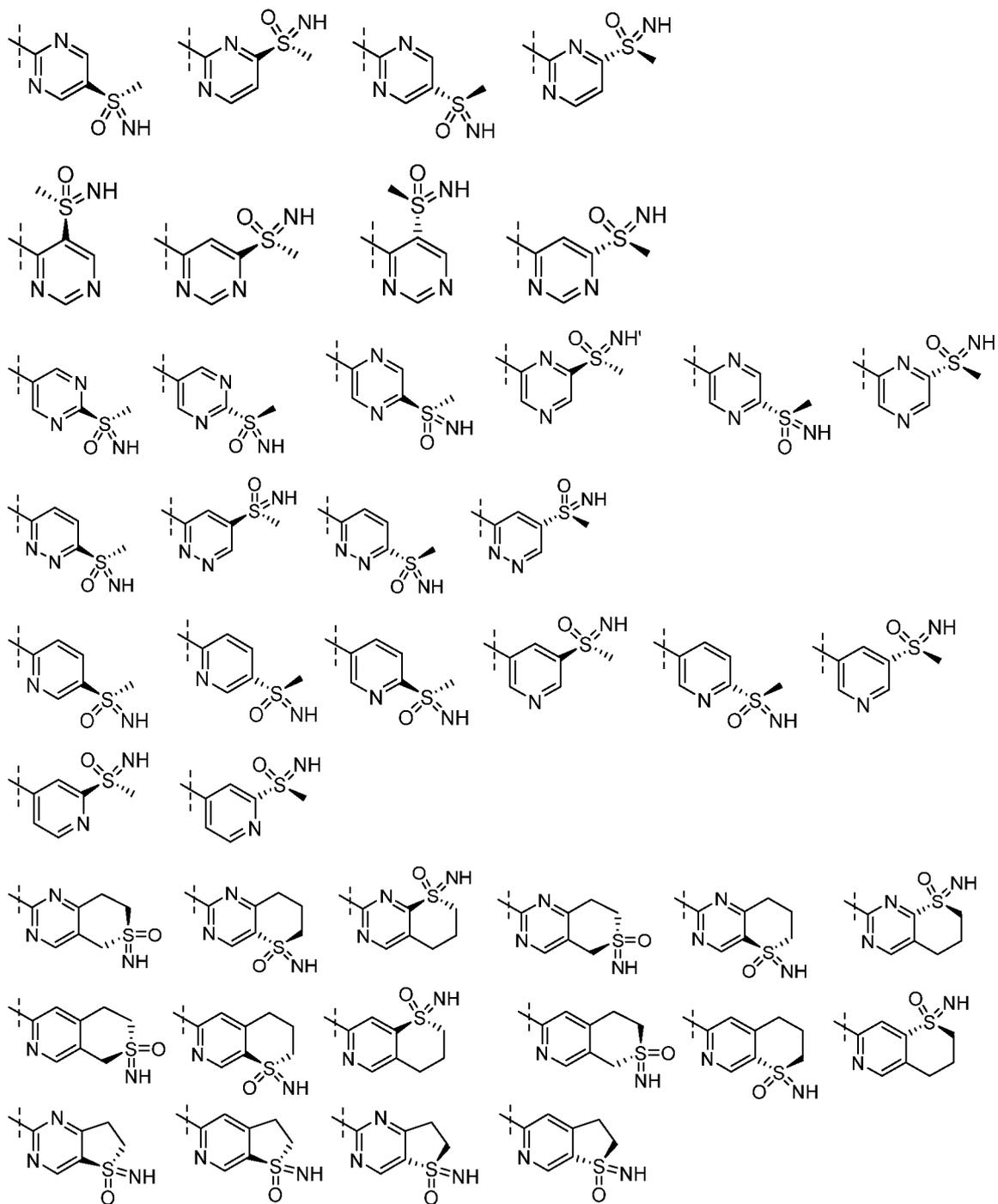


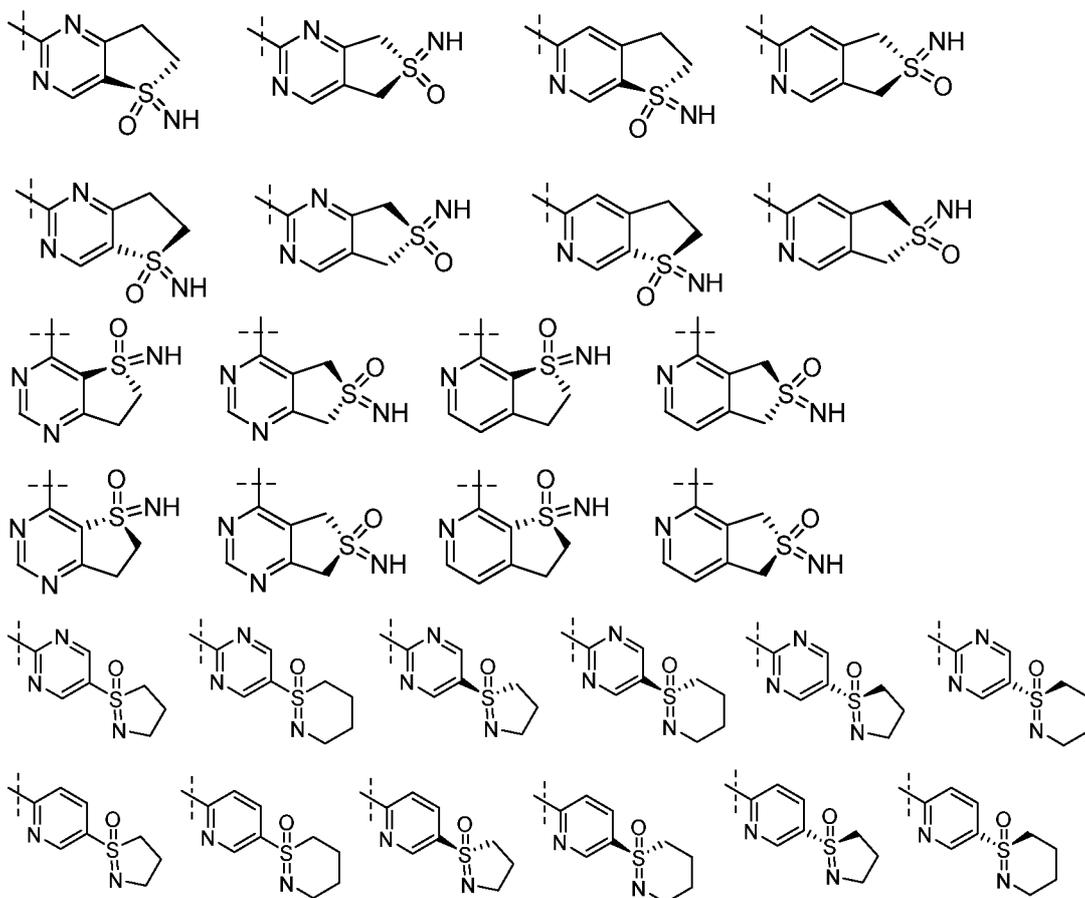
5



10

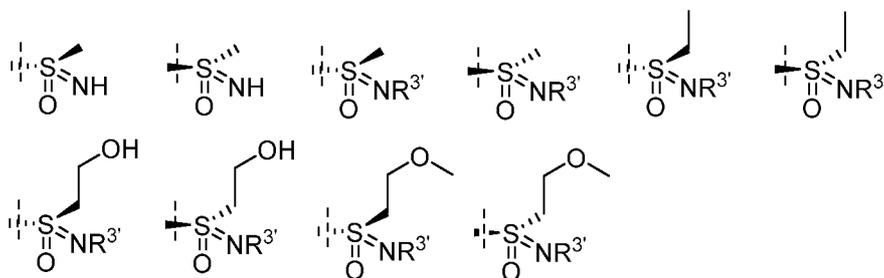


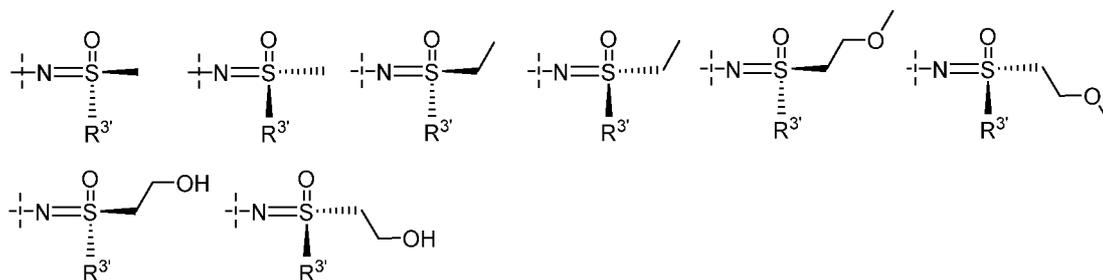




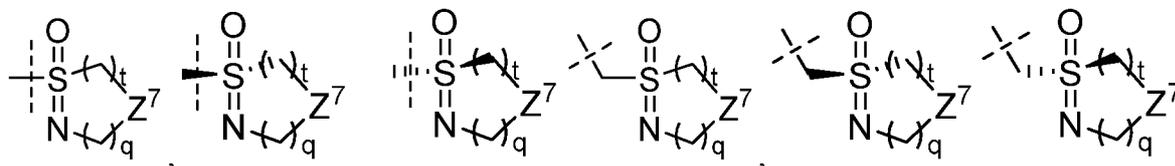
5 где  $R^3$  имеет значение, приведенное выше, и предпочтительно представляет собой метил, этил, 2-гидроксиэтил или 2-метоксиэтил.

$R^5$ ,  $R^6$  и  $R^7$  предпочтительно независимо представляют собой H,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CH_2CH_3$ ,  $SO_2CH_2CH_2OH$ ,  $SO_2CH_2CH_2OCH_3$ ,  $S(O)(NR^3)CH_3$ ,  $S(O)(NR^3)CH_2CH_3$ ,  $S(O)(NR^3)CH_2CH_2OH$ ,  
 10  $S(O)(NR^3)CH_2CH_2OCH_3$ ,  $N(SO)R^3CH_3$ ,  $N(SO)R^3CH_2CH_3$ ,  $N(SO)R^3CH_2CH_2OH$ ,  
 $N(SO)R^3CH_2CH_2OCH_3$ ,

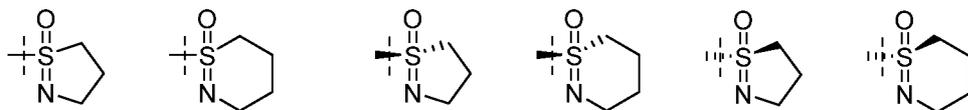




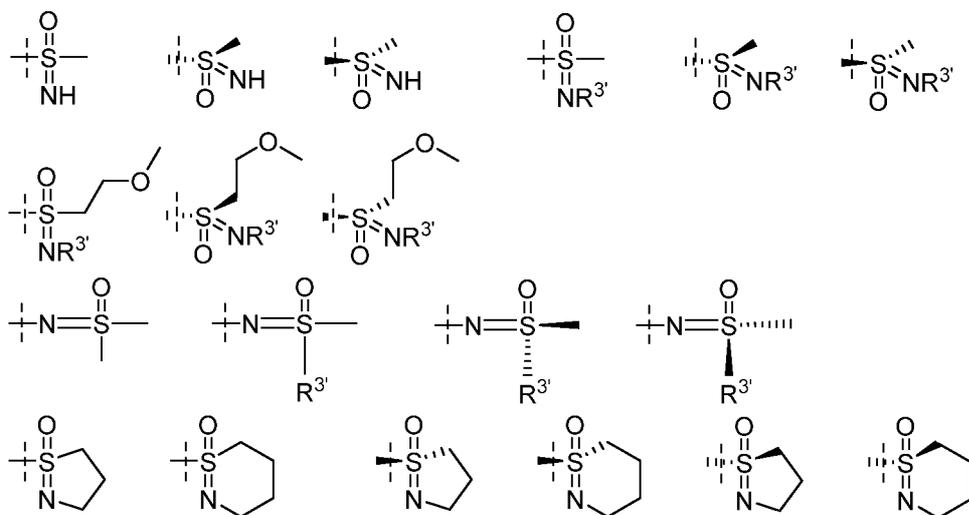
- Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, фенил, 2-,3- или 4-гидрокси или метоксифенил, алкил, предпочтительно, метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, CF<sub>3</sub>, алкокси (О-алкил), предпочтительно, метокси или этокси, гидроксиалкилен, предпочтительно, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, алкоксиалкилен
- 5 preferably CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, COOH, COOалкил, предпочтительно, COOCH<sub>3</sub>, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONалкил, предпочтительно, CONHCH<sub>3</sub>, CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CONИзопропил, CONНциклогексил, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCOалкил, предпочтительно, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOПропил, NHCOИзопропил, NHCOциклопропил, NHCO-4-хлорфенил, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, СО-N-морфолинил, CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,
- 10 СО-1-пиперидинил, СО-4-гидрокси-1-пиперидинил, СО-1-пиперазинил, СО-4-метил-1-пиперазинил, CH<sub>2</sub>-N-морфолинил, CH<sub>2</sub>N(Н)COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH(OR<sup>3</sup>)CH<sub>3</sub> или группу, выбранную из



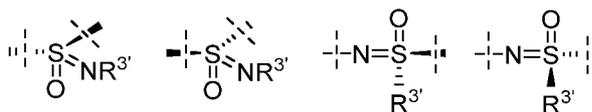
- 15 где t + q представляет собой 2 или 3, предпочтительно, гдурру, выбранную из



В предпочтительном варианте одна из групп R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой группу, выбранную из:

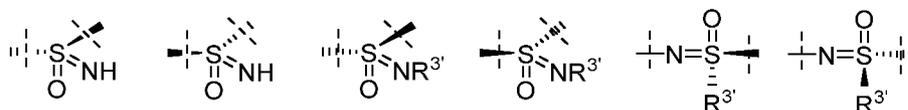


- 5 Предпочтительны соединения формулы I, в которых только одна из групп R<sup>'''</sup>, R<sup>''''</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup>



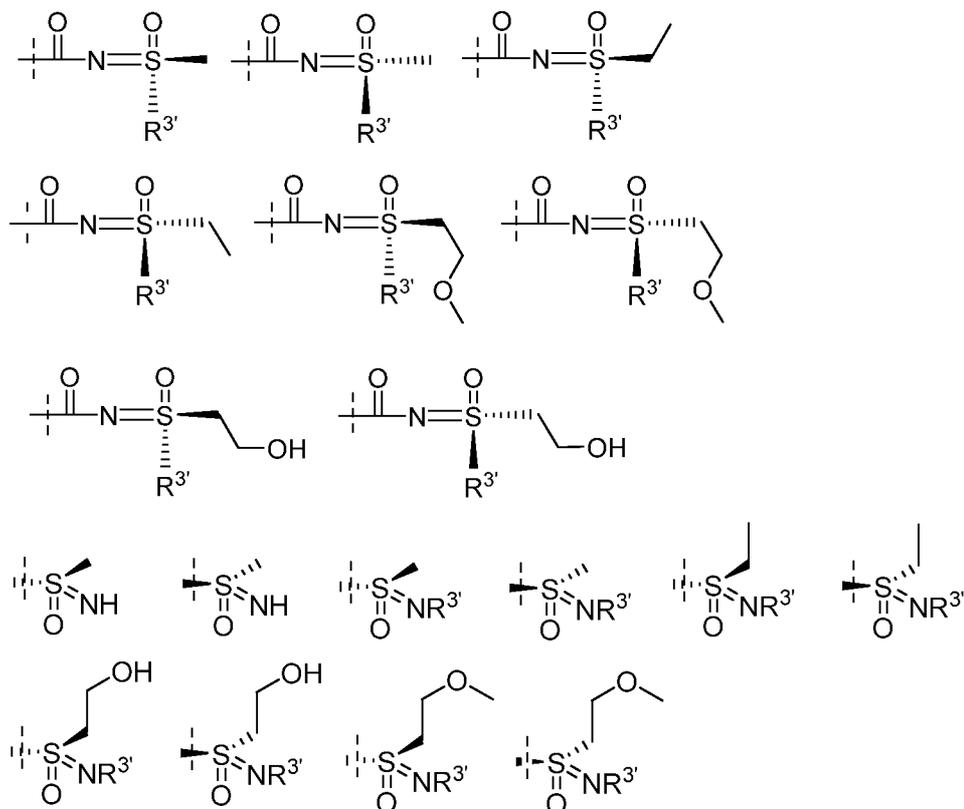
содержит группу S(O)(NR<sup>3'</sup>), N(SO)R<sup>3'</sup>,

Более предпочтительны соединения формулы I, в которых одна из групп R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> содержит группу S(O)(NH), S(O)(NR<sup>3'</sup>) or N(SO)R<sup>3'</sup>,



- 10 а другие три группы обозначают H или метил.

R<sup>8</sup> предпочтительно представляет собой группу, выбранную из CON(SO)R<sup>3'</sup>CH<sub>3</sub>, CON(SO)R<sup>3'</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CON(SO)R<sup>3'</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CON(SO)R<sup>3'</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, S(O)(NH)CH<sub>3</sub>, S(O)(NR<sup>3'</sup>)CH<sub>3</sub>, S(O)(NR<sup>3'</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)(NR<sup>3'</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)(NR<sup>3'</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,



5 более предпочтительно, если R<sup>3'</sup> представляет собой H или метил.

X обозначает предпочтительно N или CH.

Y представляет собой предпочтительно O или S.

10 R', R'' каждый независимо обозначает предпочтительно H, метил или этил. Более предпочтительны соединения Формулы I, в которых R', R'' одновременно представляют собой H, или где одна из групп представляет собой H, а другая групп представляет собой алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, более  
15 предпочтительно, метил или этил.

T представляет собой предпочтительно N или CH, наиболее предпочтительно, N.

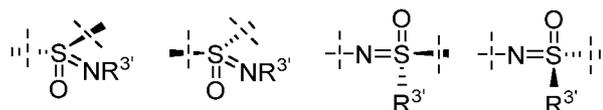
Z<sup>1</sup> представляет собой предпочтительно S или NH.

$Z^2, Z^3$  независимо обозначают предпочтительно CH или N.

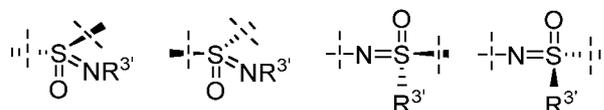
$Z^4$  представляет собой предпочтительно N или CH.

5

$Z^5$  представляет собой предпочтительно  $S(O)(NR^3)$ ,  $N(SO)R^3$ , более предпочтительно



$Z^6$  представляет собой предпочтительно  $CH_2$ , CO или

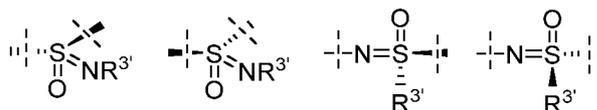


10

$Z^7$  представляет собой предпочтительно  $CH_2$ , S, O, NH. Если  $Z^7$  представляет собой S, O,  $NR^3$ , t и q каждый представляет собой 1, или один из t и q представляет собой 1а другой обозначает 2.

15 В наиболее предпочтительном варианте t и q одновременно обозначают 1.

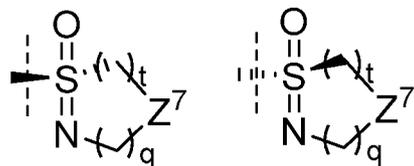
Предпочтительны соединения Формулы I, где по меньшей мере один из  $Z^5$  и  $Z^6$  выбран



из группы

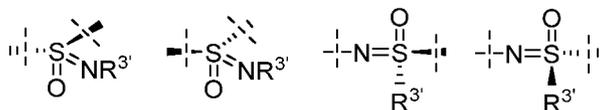
или где

20 по меньшей мере один из  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой или содержит сульфоксиминовую группу, выбранную из:



или

где по меньшей мере один из R<sup>'''</sup>, R<sup>''''</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> выбран из алкильной группы с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, причем по меньшей мере одна CH<sub>2</sub>-группа заменена на группу



5

где R<sup>3'</sup>, Z<sup>7</sup>, t, q соответствуют приведенным выше определениям,

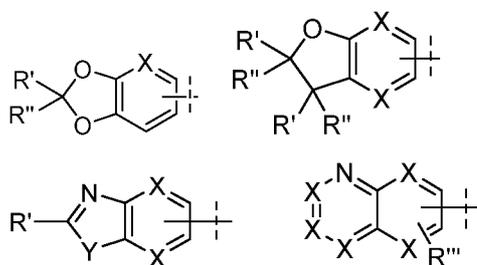
и их пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантимеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий).

10

Далее предпочтительны соединения Формулы I, в которых

15

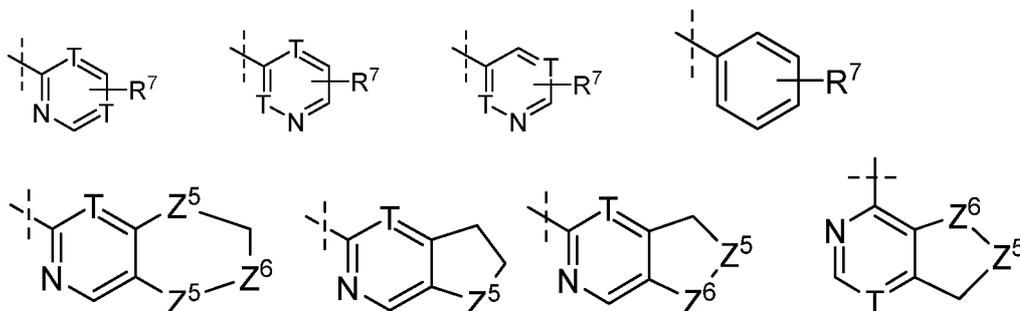
A предпочтительно выбран из одной из следующих групп:



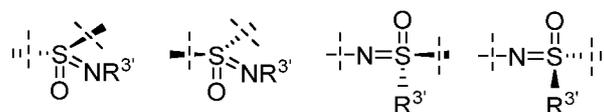
и

20

Q предпочтительно выбран из одной из следующих групп:



где по меньшей мере один из  $Z^5$  и  $Z^6$  выбран из группы

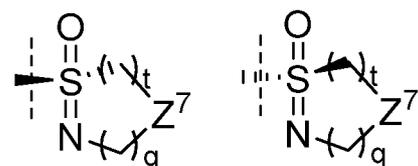


или

где по меньшей мере один из  $R'''$ ,  $R''''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой или содержит

5

сульфоксиминовую группу, выбранную из:

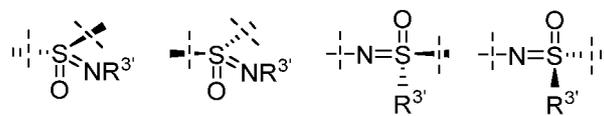


или

где по меньшей мере один из  $R'''$ ,  $R''''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  выбран из алкильной группы с

10

линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, причем по меньшей мере одна  $CH_2$ -группа заменена на группу



где  $X$ ,  $Y$ ,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$ ,  $Z^7$ ,  $T$ ,  $t$ ,  $q$  соответствуют приведенным выше

15

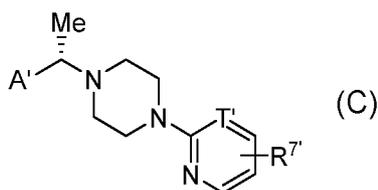
определениям,

и их пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H

20

заменены на D (дейтерий).

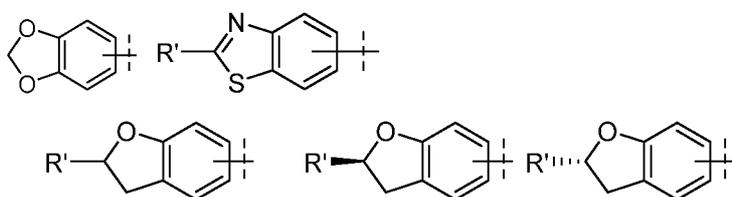
В особенно предпочтительном варианте реализации соединения Формулы C определены как:



где

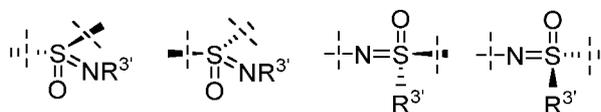
A' обозначает одну из следующих групп:

5



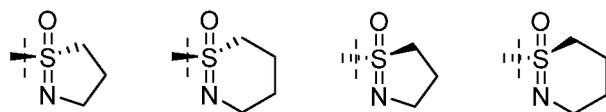
T' представляет собой N, CH;

10 R<sup>7'</sup> обозначает алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3 CH<sub>2</sub>-групп заменены на группу, выбранную из



и где от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, Het, Ar, Суs, или R<sup>7'</sup> обозначает:

15

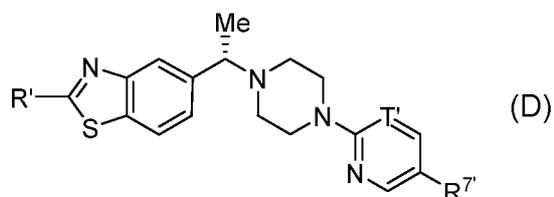


и R', R<sup>3'</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Hal, Het, Ar и Суs соответствуют приведенным выше определениям,

20 и его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантимеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий).

В другом особенно предпочтительном варианте реализации соединения Формулы D определены как:

5



где

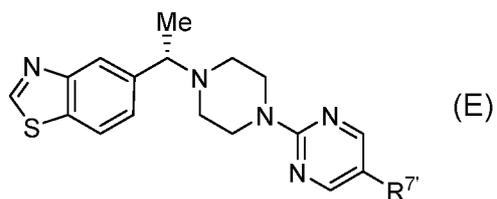
R', R<sup>7</sup> и T' соответствуют приведенным выше определениям,

10

и его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий).

15

В другом особенно предпочтительном варианте реализации соединения Формулы E определены как:



20

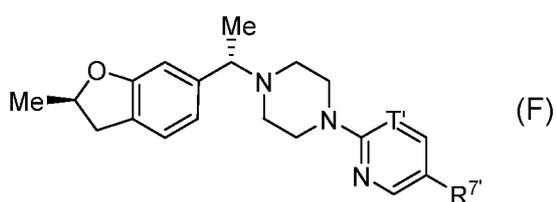
где

R<sup>7</sup> соответствует приведенному выше определению,

и его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий).

5

В другом особенно предпочтительном варианте реализации соединения Формулы F определены как:



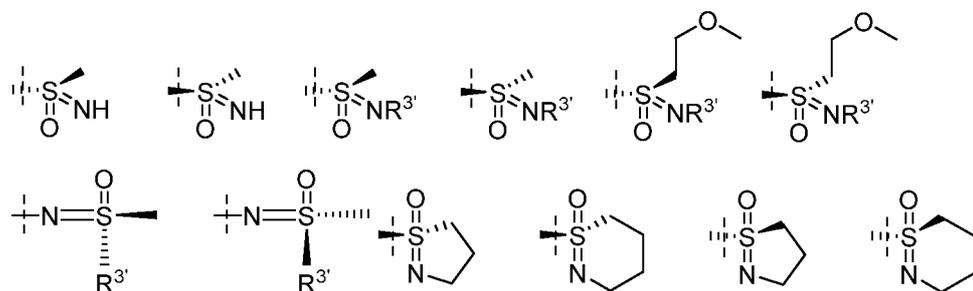
10

где

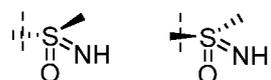
$R^{7'}$  и  $T'$  соответствуют приведенным выше определениям,

15 и его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий).

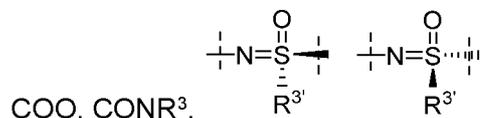
20 В предпочтительном варианте  $R^{7'}$  выбран из группы



В наиболее предпочтительном варианте  $R^{7'}$  выбран из группы



В тексте описания и формуле изобретения отдельные группы, такие как



5 могут быть присоединены к остальному соединению Формулы I через любые связывающие атомы, т.е., соответствующая часть соединения формулы I может быть присоединена к левой или правой, или верхней, или нижней части отдельной группы, представленной в описании.

Соответственно, объект настоящего изобретения относится к соединениям Формулы (I) в  
10 качестве лекарственного средства, причем по меньшей мере один из вышеуказанных радикалов имеет любое значение, в частности, воплощает любой предпочтительный вариант реализации, описанный выше. Предполагается, что радикалы, которые не описаны в явном виде в контексте какого-либо варианта реализации Формулы (I), вариантов этой формулы или других радикалов, представляют любые соответствующие обозначения  
15 формулы (I), раскрытые ниже, позволяющие решить задачу настоящего изобретения. Это означает, что вышеупомянутые радикалы могут принимать все указанные значения, приведенные выше или ниже в настоящем описании, вне зависимости от контекста, в котором они приведены, включая любые предпочтительные варианты реализации, но не ограничиваясь ими. В частности, понятно, что любой вариант реализации конкретного  
20 радикала можно объединять с любым вариантом реализации одного или более радикалов.

Особенно предпочтительны приведенные ниже варианты реализации A и B настоящего изобретения:

25 Вариант реализации A:

Соединение, которое можно получить за счет следующих этапов:

а) хиральное разделение рацемического 5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола, где 5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол обрабатывают D-ди-р-анизоилвинной кислотой в  
30 этаноле и где образующуюся в результате твердую соль D-ди-р-анизоилвинной кислоты выделяют с последующим преобразованием этой соли при помощи основания в свободное энантиомерно обогащенное или чистое пиперазиновое основание,

5 б) хиральное разделение рацемического 2-хлор-5-(метилсульфинил)пиримидин хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Phenomenex Lux Amylose-1 в соответствии с Методом Е, описанным в примерах, в результате которого получают первый из двух элюируемых энантиомеров 2-хлор-5-(метилсульфинил)пиримидина в форме энантиомерно обогащенного или чистого материала, с последующей реакцией этого материала с трифторацетамидом в присутствии MgO, димера ацетата родия (II) (Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>) и (диацетоксиiodo)бензола (PhI(OAc)<sub>2</sub>), в с получением соответствующего энантиомерно обогащенного или чистого энантиомера *N*-((2-хлорпиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамида.

15 с) реакция энантиомерно обогащенного или чистого пиперазинового основания, полученного на этапе а), с энантиомерно обогащенным или чистым энантиомером *N*-((2-хлорпиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамида, полученным на этапе б), в присутствии основания, выделение полученного таким образом продукта и последующее удаление защиты с него с получением энантиомерно обогащенного или чистого единственного диастереоизомера (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанона.

20 Вариант реализации В:

Соединение, которое можно получить за счет следующих этапов:

25 а) хиральное разделение рацемического 5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол, где 5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол обрабатывают D-ди-р-анизоилвинной кислотой в этаноле и где образующуюся в результате твердую соль D-ди-р-анизоилвинной кислоты выделяют с последующим преобразованием этой соли при помощи основания в свободное энантиомерно обогащенное или чистое пиперазиновое основание,

30 б) хиральное разделение рацемического 2-хлор-5-(метилсульфинил)пиримидина хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией на колонке Phenomenex Lux Amylose-1 в соответствии с Методом Е, описанным в примерах, в результате которого получают второй из двух элюируемых энантиомеров 2-хлор-5-(метилсульфинил)пиримидина в форме энантиомерно обогащенного или чистого материала, с последующей реакцией этого материала с трифторацетамидом в присутствии MgO, димера ацетата родия (II) (Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>)

м (диацетоксиидо)бензола (PhI(OAc)<sub>2</sub>), с получением соответствующего энантиомерно обогащенного или чистого энантиомера *N*-((2-хлорпиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид.

- 5 с) реакция энантиомерно обогащенного или чистого пиперазинового основания, полученного на тапе а) с энантиомерно обогащённым или чистым энантиомером *N*-((2-хлорпиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамида, полученным на этапе b), в присутствии основания, выделение полученного таким образом продукта и последующее удаление защиты с него с получением энантиомерно обогащенного или чистого
- 10 единственного диастереоизомера (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон.

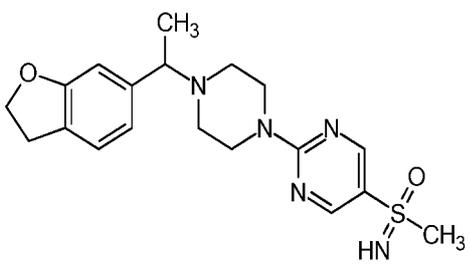
В дальнейших предпочтительных вариантах реализации агент хирального разделения *D*-ди-*p*-анизоилвинную кислоту, применяемую на этапах а) вариантов реализации А и В,

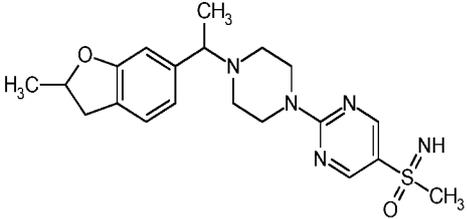
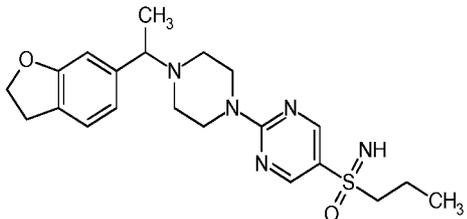
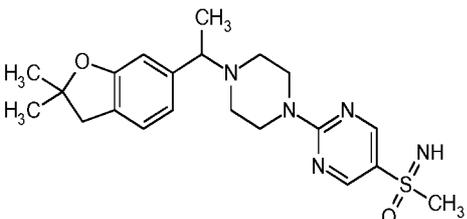
15 описанных выше, можно заменить на *D*-ди-*p*-толуилвинную кислоту или (*R*)-(+)-хлоцифом, с получением идентичных продуктов.

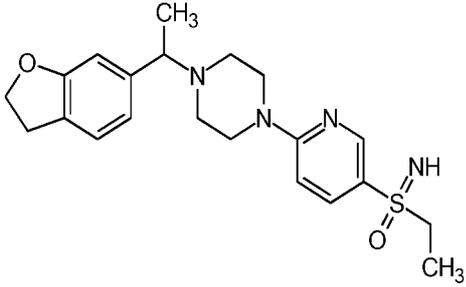
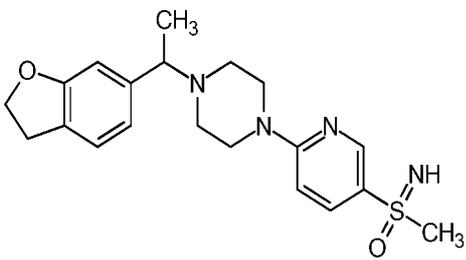
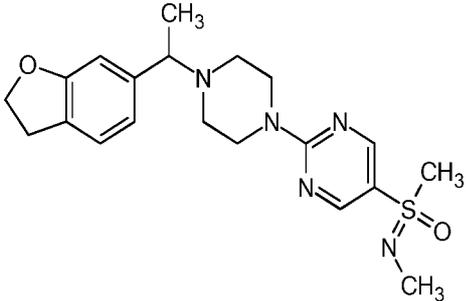
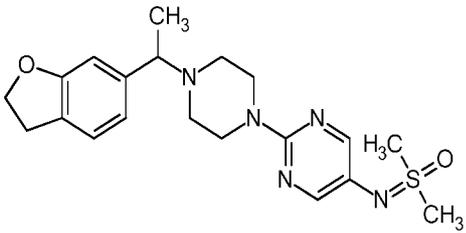
Особенно высоко предпочтительными вариантами реализации являются соединения

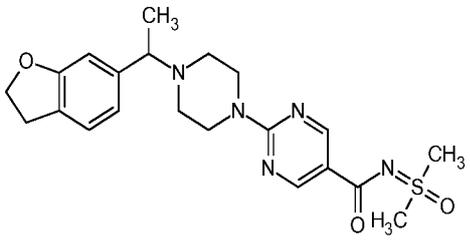
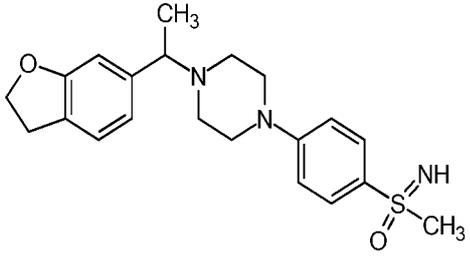
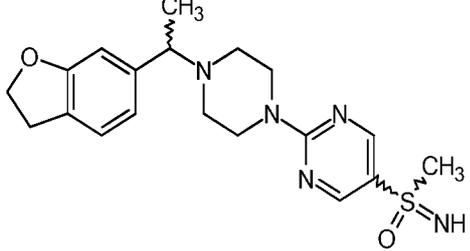
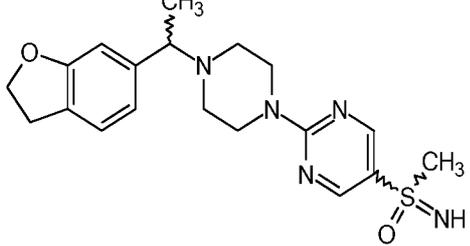
20 Формулы (I), перечисленные в Таблице 1, и/или их физиологически приемлемые соли.

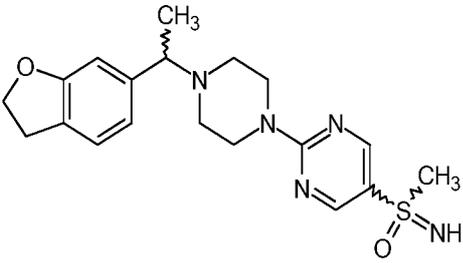
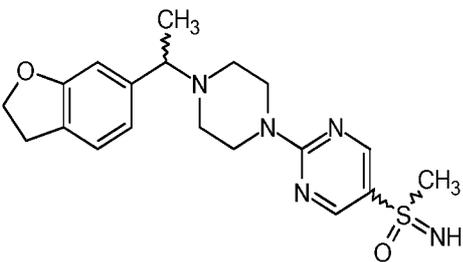
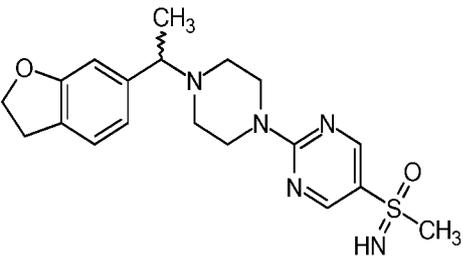
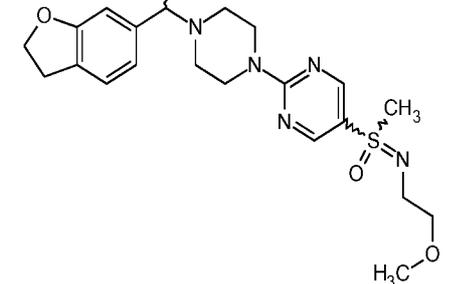
Таблица 1: Соединения формулы (I). Анализ ингибирования фермента OGA % несвязанной фракции в плазме крови мышей

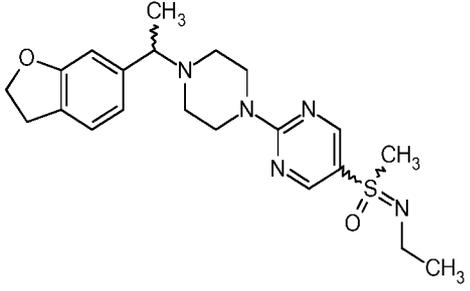
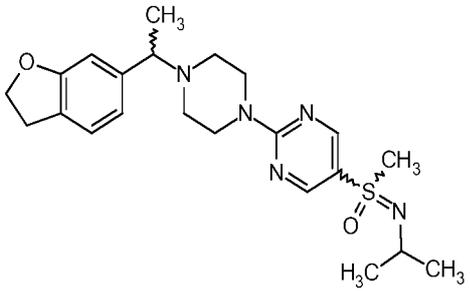
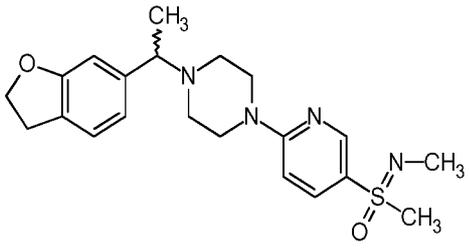
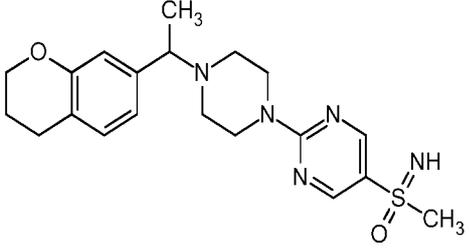
Пример по	Структура	Хиральность	IC <sub>50</sub> фермента OGA (M)	% несвязанной фракции в плазме крови мышей
1		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	39.3

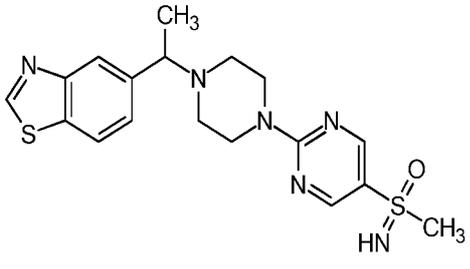
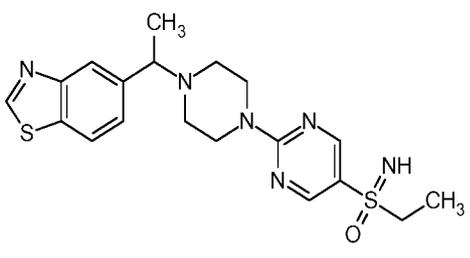
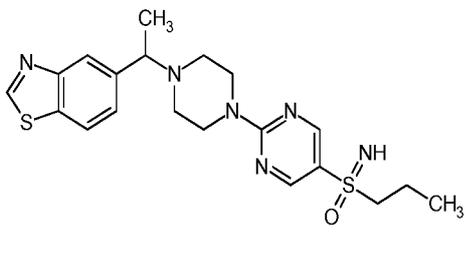
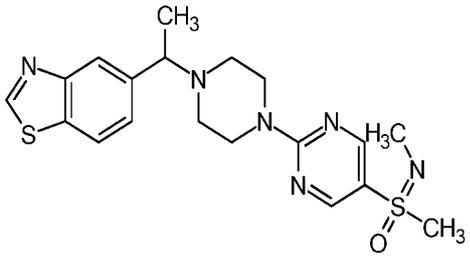
2		<p>Рацемическая смесь 4 диастереомеров</p>	++++	22.2
3		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	++++	24.97
4		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	++++	14.17
5		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	+	

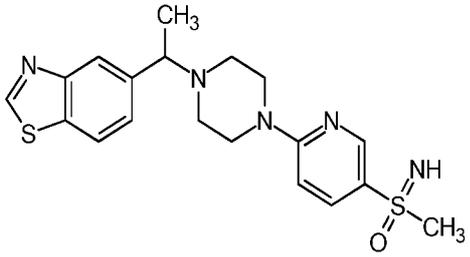
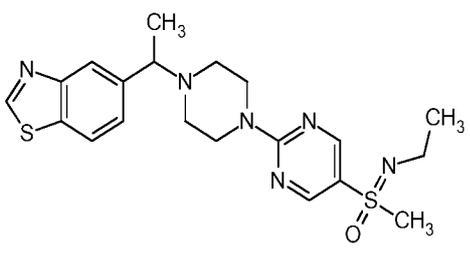
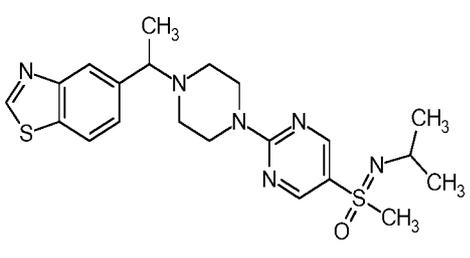
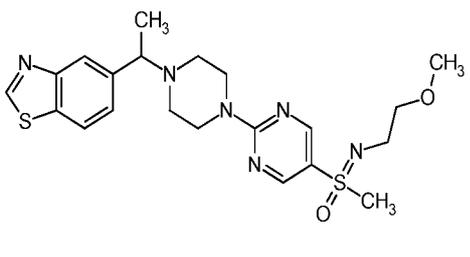
6		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	++++	26.1
7		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	++++	29.4
8		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	++++	23.42
9		<p>Рацемическое</p>	++++	37.6

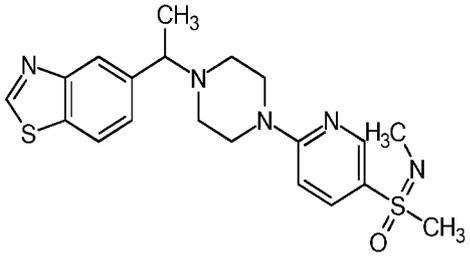
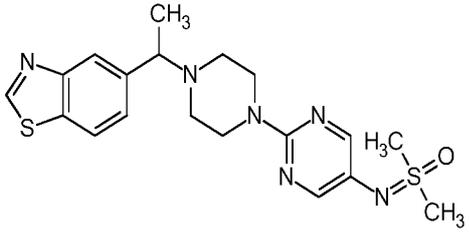
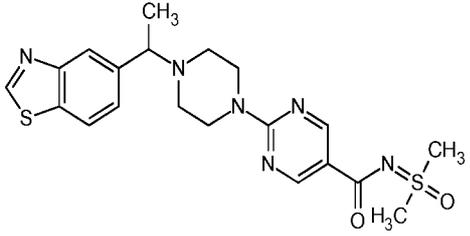
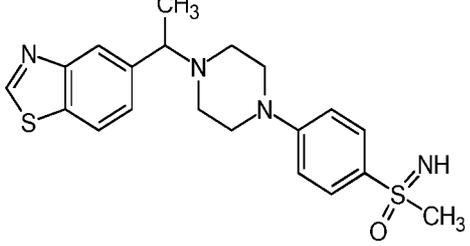
10		Рацемическое	++++	13.91
11		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	21.02
12		Хиральная СКЖХ, Метод А Элюирующийся первым диастереомер	++++	42.36
13		Хиральная СКЖХ, Метод А Элюирующийся вторым диастереомер	++	

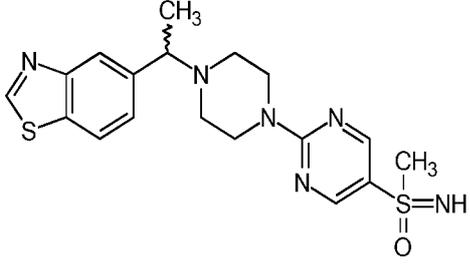
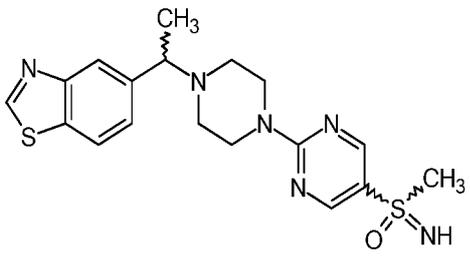
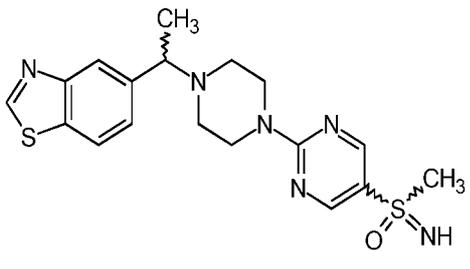
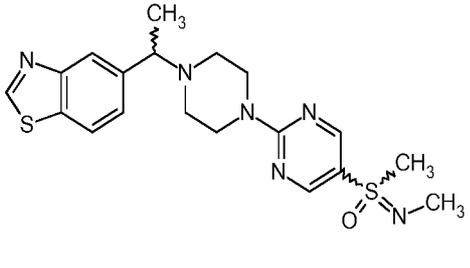
14		Хиральная СКЖХ Метод А Элюирующийся третьим диастереомер	++++	35.63
15		Хиральная СКЖХ, Метод А Элюирующийся четвертым диастереомер	+	
16		Синтезировано из Промежуточного соединения 2	++++	
17		Синтезировано из Примера 12	++++	20.78

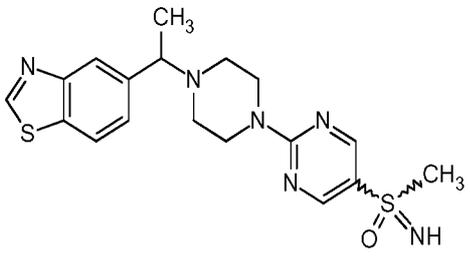
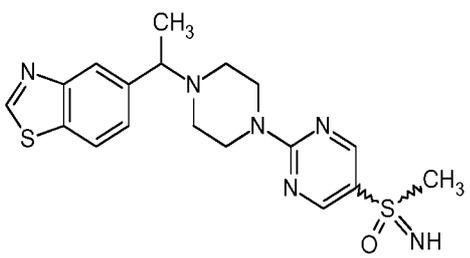
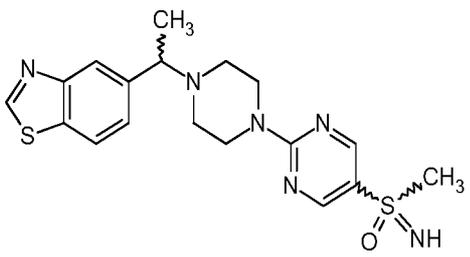
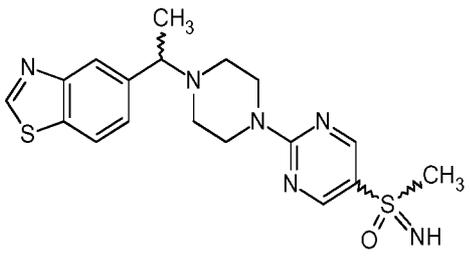
18		Синтезировано из Примера 12	++++	
19		Синтезировано из Примера 12	++++	
20		Синтезировано из Промежуточного соединения 2	++++	22.25
21		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	+++	22.24

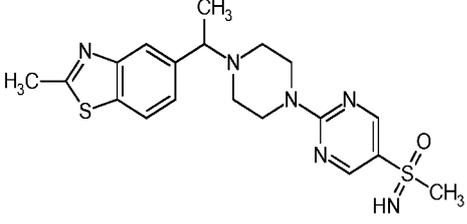
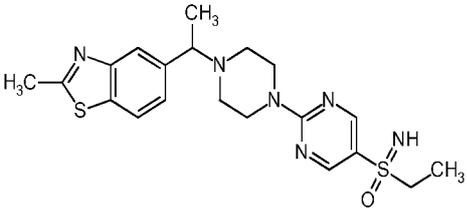
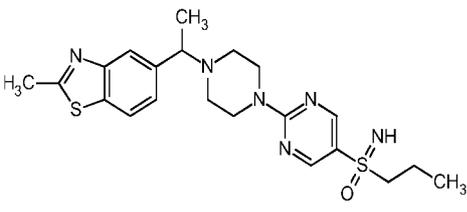
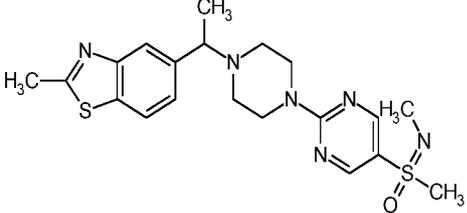
22	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1cn(C)nc1N2CCN(C2)Cc3ccc4nc5c(s4)cn5</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	24.8
23	 <chem>CCNS(=O)(=O)c1cn(C)nc1N2CCN(C2)Cc3ccc4nc5c(s4)cn5</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	21.46
24	 <chem>CCNS(=O)(=O)c1cn(C)nc1N2CCN(C2)Cc3ccc4nc5c(s4)cn5</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	13.35
25	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1cn(C)c(C)nc1N2CCN(C2)Cc3ccc4nc5c(s4)cn5</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	21.14

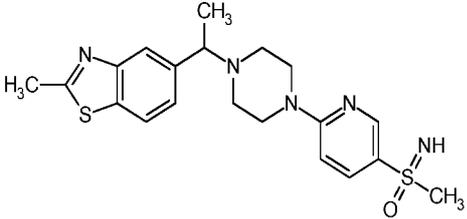
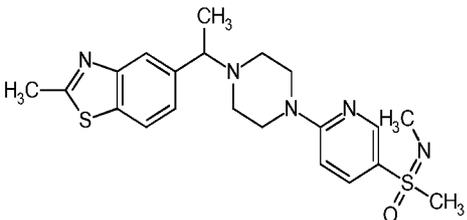
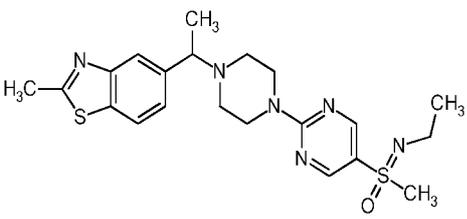
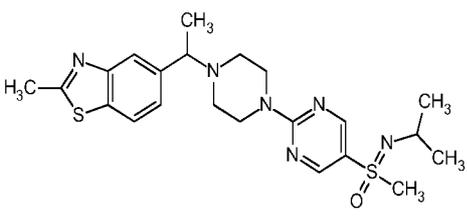
26		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	18
27		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	18.57
28		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	+++	
29		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	28.6

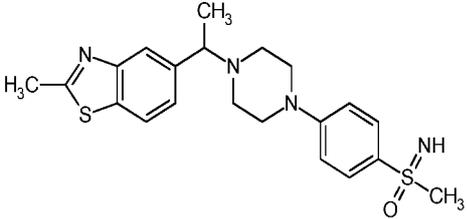
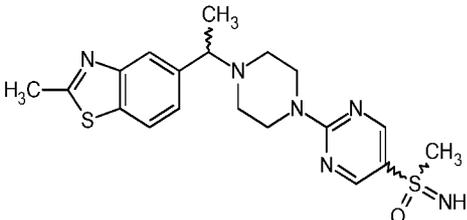
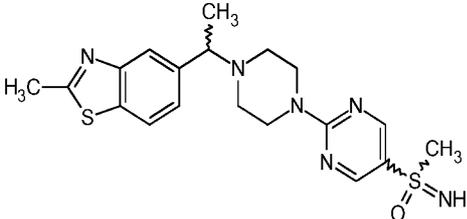
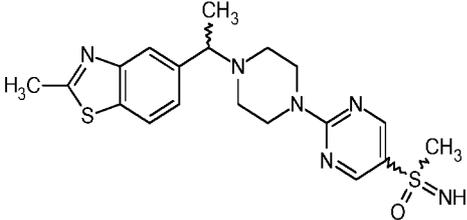
30		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	+++	
31		Рацемическое	++++	22.85
32		Рацемическое	++++	5.35
33		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	+++	13.22

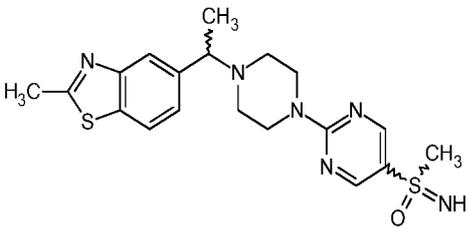
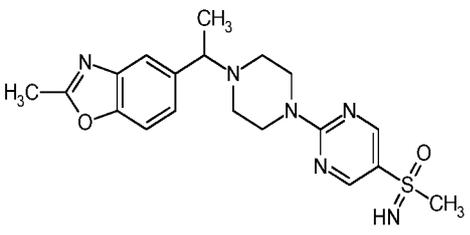
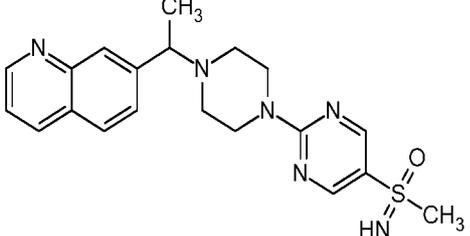
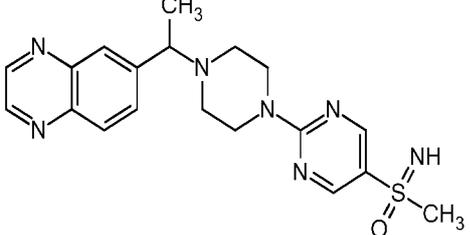
34		Синтезировано из Промежуточного соединения 7	++++	25.73
35		Синтезировано из Промежуточного соединения 7 и промежуточное соединение 11	++++	33.7
36		Синтезировано из Промежуточного соединения 7 and Intermediate 12	++++	45.51
37		Синтезировано из Примера 35	++++	27.77

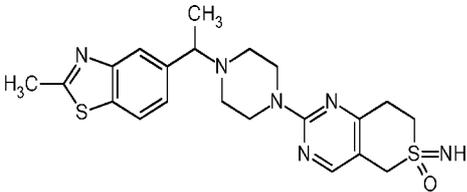
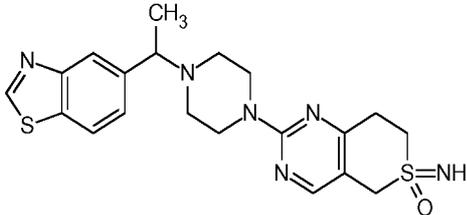
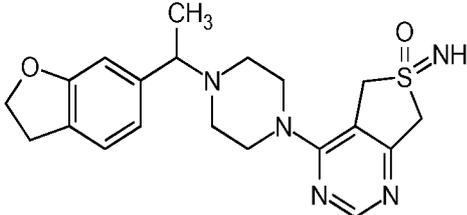
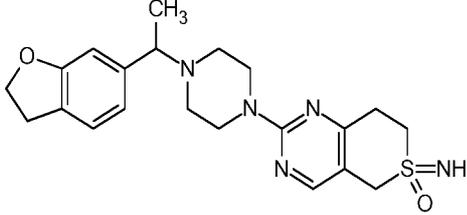
38		Синтезировано из Промежуточного соединения 12	+++	
39		Синтезировано из Промежуточного соединения 11	++++	
40		Синтезировано из Промежуточного соединения 11; Хиральная СКЖХ, Метод В, элюирующийся первым диастереомер	+	
41		Синтезировано из Промежуточного соединения 12; Хиральная СКЖХ, Метод В, элюирующийся вторым диастереомер	+	

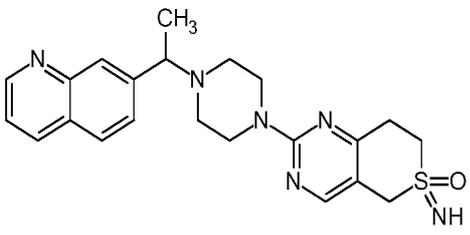
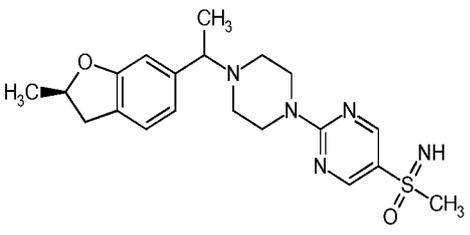
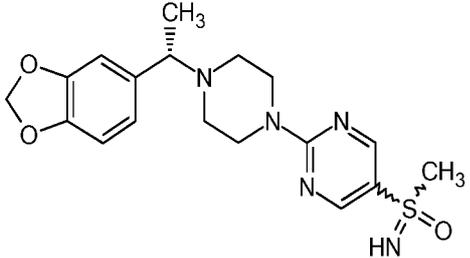
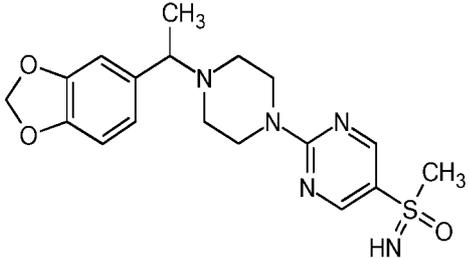
42		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	10.09
43		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	
44		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	
45		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	21.39

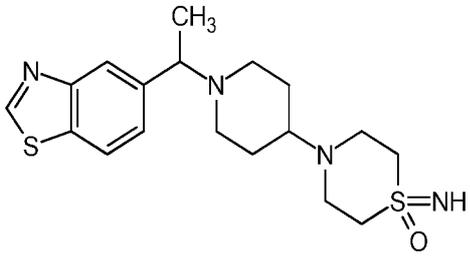
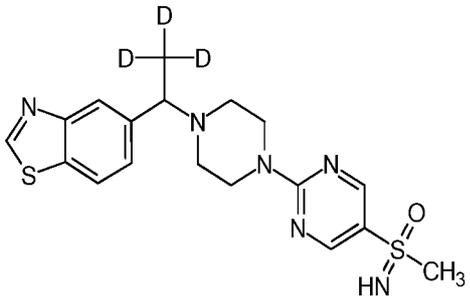
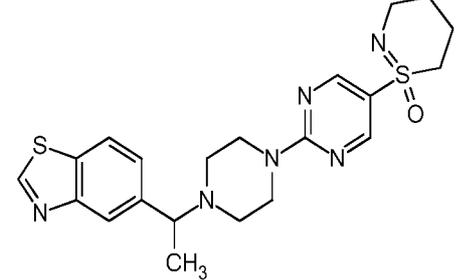
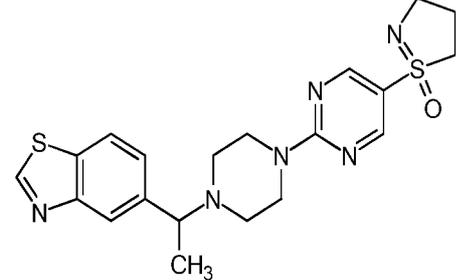
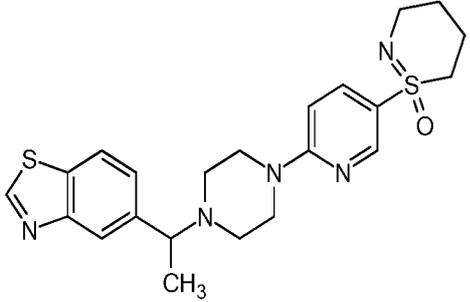
46		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	++++	11.51
47		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	+++	9.59
48		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	++++	5.34
49		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	+++	5.45

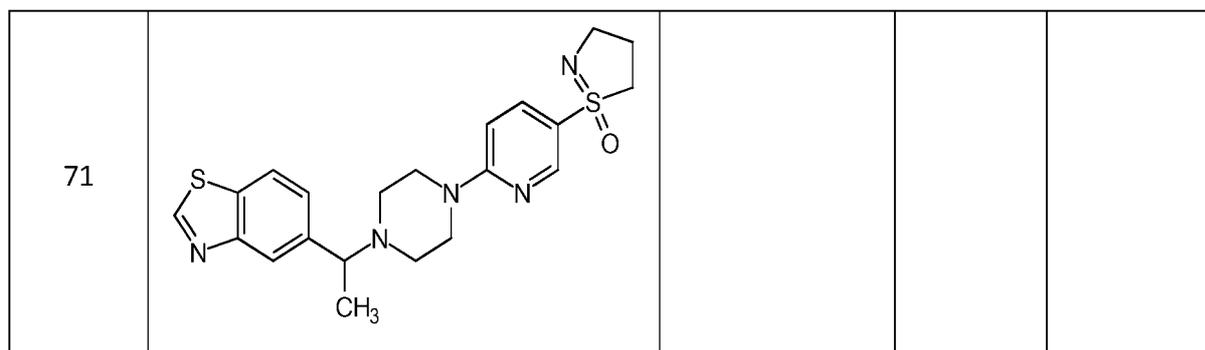
50		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>	++++	
51		<p>Хиральная СКЖХ, Метод С Элюирующийся первым диастереомер</p>	++++	8.38
52		<p>Хиральная СКЖХ, Метод С Элюирующийся вторым диастереомер</p>	++	
53		<p>Хиральная СКЖХ, Метод С Элюирующийся третьим диастереомер</p>	++++	12.81

54		Хиральная СКЖХ, Метод С Элюирующийся четвертым диастереомер	+	
55		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	+++	39.05
56		Рацемическая смесь 2 диастереомеров		
57		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	+++	

58		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	
59		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	8.48
60		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	7.79
61		Рацемическая смесь 2 диастереомеров	++++	11.34

62		Рацемическая смесь 2 диастереомеров		
63		Смесь 4 диастереомеров	++++	
64				
65				

66	 <chem>CC1CN(CCN1C2=CN=C3C=CC=C3S2)C4=CC=CC=C45CN=C6C=CC=C6S5</chem>			
67	 <chem>CC1CN(CCN1C2=CN=C3C=CC=C3S2)C4=CC=CC=C45CN=C6C=CC=C6S5(=O)N</chem>			
68	 <chem>CC1CN(CCN1C2=CN=C3C=CC=C3S2)C4=CC=CC=C45CN=C6C=CC=C6S5(=O)N7CCCCC7</chem>			
69	 <chem>CC1CN(CCN1C2=CN=C3C=CC=C3S2)C4=CC=CC=C45CN=C6C=CC=C6S5(=O)N7CCCCC7</chem>			
70	 <chem>CC1CN(CCN1C2=CN=C3C=CC=C3S2)C4=CC=CC=C45CN=C6C=CC=C6S5(=O)N7CCCCC7</chem>			



Соединения Формулы (I) имеют следующий диапазон активности:

	+	1 - 10 мкМ
5	++	0.2 - 1 мкМ
	+++	0.2 - 0.05 мкМ
	++++	ниже 0.05 мкМ

Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют адекватные свойства для применения в качестве лекарства. В частности, такие предпочтительные соединения демонстрируют высокую стабильность в твердом состоянии, высокую стабильность в присутствии микросом, высокую окислительную стабильность и подходящую проникающую способность. Пригодность других предпочтительных соединений согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства демонстрируется их высокой биологической активностью, такой как уровень O-GlcNAцилирования общих белков в экстрактах мозга. Соответствующие тесты для определения таких параметров известны специалистам в данной области, например, твердофазная стабильность (Waterman K.C. (2007) *Pharm Res* 24(4); 780–790), стабильность в присутствии микросом печени (Obach R. S. (1999) *Drug Metab Dispos* 27(11); 1350-135) и проникающей способностью (например, Caco-2 permeability assay, Calcagno A. M. (2006) *Mol Pharm* 3(1); 87-93); в качестве альтернативы, они описаны в примерах ниже, таких как Пример В02, в котором описано определение уровня O-GlcNAцилирования общих белков в экстрактах головного мозга. Соединения согласно настоящему изобретению, которые демонстрируют высокую активность в анализах ингибирования OGA и одно или более из указанных выше свойств, особенно хорошо подходят для применения в качестве лекарственного средства по показаниям, указанным в настоящем описании.

Соединения формулы (I) и исходные материалы для их получения, соответственно, получают способами, которые известны сами по себе, описаны в литературу, т.е., в реакционных условиях, которые известны и подходят для указанных реакций.

5

Также можно применять варианты, которые известны как таковые, но не описаны более подробно в настоящем тексте. При желании исходные материалы также можно получить *in situ*, оставив их без выделения в неочищенной реакционной смеси, и напрямую преобразовав в соединение согласно настоящему изобретению. С другой стороны, можно проводить реакцию поэтапно.

10

Приведенные ниже сокращения относятся, соответственно, к приведенным ниже определениям:

Ас (ацетил), вод. (оддний), ч (часы), г (грамм), л (литр), мг (миллиграмм), МГц (мегагерц),  
15 мкМ (микромольный), мин (минута), мм (миллилитр), ммоль (миллимоль), мМ (миллимолярный), т.п. (точка плавления), эквив. (эквивалент), мл (миллилитр), мкл (микролитр), АСN (ацетонитрил), АсОН (уксусная кислота), BINAP (2,2'-  
бис(дисфенилфосфино)-1,1'-бинафталин, ВОС (трет-бутоксикарбонил), СВZ (карбобензоксикарбонил), CDCl<sub>3</sub> (дейтерированный хлороформ), CD<sub>3</sub>OD (дейтерированный метанол),  
20 CH<sub>3</sub>CN (ацетонитрил), с-hex (циклогексан), DCC (дициклогексилкарбодиимид), ДХМ (дихлорметан), DHP (O-(2,4-динитрофенил)-гидроксиламин), dppf (1,1'-  
бис(дифенилфосфино)ферроцен), DIC (диизопропилкарбодиимид), DIEA (диизопропилэтиламин), ДМФА (диметилформаид), ДМСО (диметилсульфоксид), ДМСО-d<sub>6</sub> (дейтерированный диметилсульфоксид), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид), ESI (ионизация  
25 электрораспылением), EtOAc (этилацетат), Et<sub>2</sub>O (диэтиловый эфир), EtOH (этанол), FMOC (флуоренилметилоксикарбонил), HATU (диметиламино-([1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)-метиле-  
н]-диметил-аммония гексафторфосфат), ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), *i*-PrOH (2-пропанол), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (карбонат калия), ЖХ (жидкостная хроматография), MD Autoprep (масс-направленная система Autoprep), MeOH (метанол),  
30 MgSO<sub>4</sub> (сульфат магния), MS (масс-спектрометрия), MTBE (Метил-трет-бутиловый эфир), Mtr. (4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонил), MB (микроволны), NBS (N-бромсукцинимид), NaHCO<sub>3</sub> (бикарбонат натрия), NaBH<sub>4</sub> (борогидрид натрия), NMM (N-метилморфолин), ЯМР (ядерный магнитный резонанс), *m*-CPBA (3-хлорпербензойная кислота), MSH (O-мезителенсульфонилгидроксиламин), POA (феноксикацетат), Py (пиридин), PyBOP®

(бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидино-фосфоний гексафторфосфат), КТ (комнатная температура), Rt (время удерживания), SFC (СКЖХ сверхкритическая жидкофазная хроматография), ТФЭ (твёрдофазная экстракция), ТЗР (пропилфосфонический ангидрид), ТВАФ (тетра-*n*-бутиламмония фторид), ТВТУ (2-(1-*H*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-третрамилурониятетрафтор борат), ТЭА (триэтиламин), ТФУК (трифторуксусная кислота), ТГФ (тетрагидрофуран), ТСХ (тонкослойная хроматография), УФ (ультрафиолет).

В целом, соединения согласно формуле (I) и родственными формулами согласно настоящему изобретению могут быть получены из легкодоступных исходных материалов. Если такие исходные материалы не доступны для приобретения, их можно получить с использованием стандартных методик синтеза. В целом, пути синтеза для каждого отдельного соединения Формулы (I) и родственных формул будут зависеть от конкретных заместителей на каждой молекуле, причем такие факторы понятны среднему специалисту в данной области.

Следующие общие методы и процедуры, описанные в примерах ниже, можно применять для получения соединений Формулы (I) и родственных формул. Реакционные условия, приведенные в нижеследующих схемах, такие как значения температуры, растворители или применяемые совместно реагенты, приведены исключительно в качестве примеров и не накладывают ограничений. Понятно, что в тех случаях, когда приведены типичные или предпочтительные экспериментальные условия (т.е., значения температуры реакции, время, моли или реагенты, растворители и т.д.), также могут применяться другие экспериментальные условия, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьировать в зависимости от применяемых участвующих в реакции веществ и растворителей, но специалист в данной области сможет установить такие условия с использованием рутинных процедур оптимизации. Для всех процедур защиты и удаления защиты можно обратиться к источникам Philip J. Kocienski "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, Нью-Йорк, 1994 и, Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3<sup>e</sup> изд 1999.

"Уходящая группа" LG обозначает химический фрагмент, который может быть удален или заменен другой химической группой. В тексте описания, термин «уходящая группа» предпочтительно обозначает Cl, Br, I или реактивно модифицированную группу OH, такую как, например, активированный сложный эфир, имидазол или алкилсульфонилокси, содержащая от 1 до 6 атомов углерода (предпочтительно, метилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси), или арилсульфонилокси, содержащая от 6 до 10 атомов

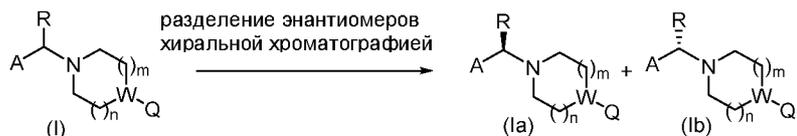
углерода (предпочтительно фенил- или *p*-толилсульфонилокси). Если уходящая группа LG присоединена к ароматическому или гетероароматическому кольцу, LG может дополнительно обозначать SO<sub>2</sub>-алкил или F. Радикалы этого типа для активации карбоксильной группы в типичных реакциях ацилирования описаны в литературе (например, в эталонных работах, таких как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методы органической химии], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Активированные сложные эфиры можно получать *in situ*, например, посредством добавления HOBT, N-гидроксисукцинимида или HATU, что является преимуществом.

В зависимости от природы A, R, W, Q, m и n можно выбирать различные стратегии для синтеза соединений Формулы (I). В процессе, показанном на следующих схемах A, R, W, Q, m и n соответствуют определениям, приведенным выше в описании, если не указано иное.

Соединения Формулы (I), где A, R, W, Q, m и n соответствуют приведенным выше определениям, могут быть получены и альтернативных соединений Формулы (I) с применением подходящих процедур, таких как процедуры, описанные ниже в настоящем тексте, или процедур взаимных превращений, известных специалистам в данной области.

Соединения Формулы (I) можно разделить на соединения Формулы (Ia) и (Ib) посредством хиральной хроматографии или хирального разделения, перекристаллизации с использованием оптически активной кислоты, с использованием методов, известных специалисту в данной области и описанных ниже в примерах (Схема 1).

Схема 1

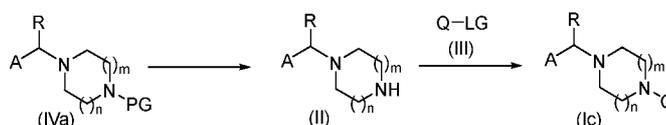


Соединения Формулы (Ic), где A, R, Q, m и n соответствуют определению выше, и W = N, могут быть получены путем добавления амина Формулы (II) к гетероциклу Формулы (III), где LG представляет собой уходящую группу, определенную выше. Это добавление можно осуществить в термических условиях, нагревая оба соединения при температуре от 50 °C до 200 °C, с использованием обычного нагрева или микроволнового излучения, в присутствии основания, такого как, без ограничения перечисленными, TЭА, DIEA, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в полярном растворителе, например, ДМФА, ДМАА или NMP (N-метил-2-пирролидоне). В качестве альтернативы это добавление можно катализировать комплексом металла, таким как, без ограничения перечисленными: PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> в присутствии лиганда, например, BINAP, *o*-Tol<sub>3</sub>P, X-Phos, и основания, например, NaOtBu, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> or K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в

подходящем растворителе или смеси растворителей, например, диоксане, смеси толуол/MeOH, при температуре от КТ до 150 °С, предпочтительно, при к.т., в течение нескольких ч, например, от одного ч ч 24 ч (Схема 2). Амин Формулы (II) получают после удаления защиты соединения (IVa). PG представляет собой подходящую защитную группу, которая совместима с описанными ниже химическими параметрами, такую как, без ограничения перечисленными: BOC. Её можно удалить в кислотных условиях, таких как, без ограничения перечисленными: HCl в MeOH или диоксане или ТФУК в ДХМ, что дает амин (II).

10

Схема 2



15

20

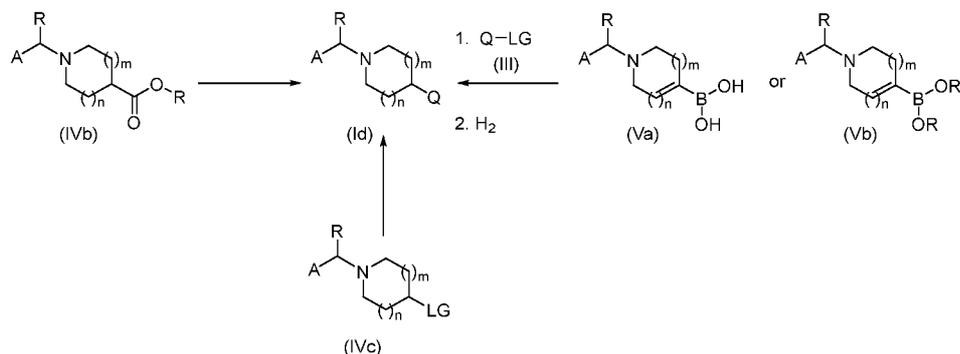
25

30

Соединения Формулы (Id), где A, R, Q, m и n соответствуют определению выше, и W = CH, могут быть получены из сложного эфира (IVb) с применением способа, известного специалисту в данной области и описанному в примерах ниже. Из сложноэфирной функциональной группы могут быть получены различные гетероциклы Q, такие как, без ограничения перечисленными: оксадиазол, триадиазол и триазол, (Jakopin, Z. *et al. Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 850–898. Hemming, K. *Science of Synthesis*, **2004**, *13*, 127-184. Augustine, J. K. *et al. Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9989-9996. 37. Kempson, J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II* (2011), 299-308). В зависимости от природы Q, соединение Формулы (Id) может быть получено из соединения (IVc) путем вытеснения уходящей группы LG, описанной выше, в присутствии основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в полярном растворителе, например, ДМФА, ДМСО или NMP (N-метил-2-пирролидон) (Схема 3), без ограничения перечисленными.

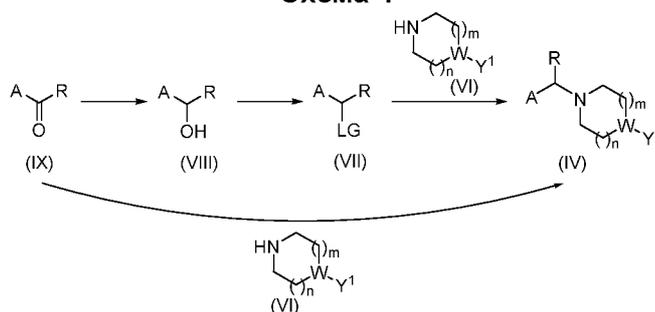
В качестве альтернативы, соединения Формулы (Id) могут быть получены путем катализируемой металлом реакции кросс-сочетания с подходящей бороновой кислотой (Va) или сложным эфиром (Vb) и гетероциклом Формулы (III), с применением условий, известных специалисту, таких как, без ограничения перечисленными: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> в качестве катализатора, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания, диоксан в качестве растворителя при температуре в диапазоне от КТ до 180 °С (Схема 3). Гидрогенирование полученного продукта сочетания в присутствии катализатора, такого как Pd(OH)<sub>2</sub>, даст соединение Формулы (Id) (например, Andres, J.-I. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8685-8699) (Схема 3).

Схема 3



Соединение Формулы (IV), где A, R, W, Q, m и n соответствуют определению выше, и Y<sup>1</sup> представляет собой защитную группу PG, если W = N или сложный эфир, то W = CH, могут быть получены из соответствующего кетона (IX) восстановительным аминированием с кетоном (VI), с использованием условий, известных специалисту в данной области, таких как применение NaBH(OAc)<sub>3</sub> в качестве восстанавливающего агента, в присутствии одного эквивалента AcOH в ДХЭ, но не ограничиваясь перечисленным. В качестве альтернативы восстановительное аминирование можно провести в два этапа, начиная с образования имина, которое можно катализировать при помощи Ti(OiPr)<sub>4</sub>, с последующим восстановлением с применением подходящего восстановителя, такого как, без ограничения перечисленными: NaBH<sub>4</sub> в MeOH (Abdel-Magid, A. F. at al. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862). В качестве альтернативы кетон (IX) можно восстановить до соответствующего спирта (VIII) с использованием обычных восстановителей, таких как NaBH<sub>4</sub> в спиртовом растворителе, таком как MeOH. Затем спиртовую функциональную группу можно преобразовать в подходящую уходящую группу, такую как, без ограничения перечисленными: Cl или OMs, с использованием условий, известных специалисту в данной области. Добавление амина (VI) к промежуточному соединению (VII) приведет к образованию соединения (IV).

Схема 4



В качестве альтернативы соединение Формулы (X), где W, Q, m и n соответствуют определению выше, и PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как BOC, но не ограничиваясь ей, может быть получено из амина (XI), из соединений (XII), где m, n и

PG соответствуют определению выше, и  $Y^2$  представляет собой сложный эфир или уходящую группу, или из соединений (XIIIa) или (XIIIb) (Схема 5).

Если W представляет собой N, соединения Формулы (X) могут быть получены путем добавления амина Формулы (XI) к гетероциклу Формулы (III), где LG представляет собой уходящую группу, определенную выше. Это добавление можно осуществить в термических условиях или можно катализировать комплексом металла с применением условий, известных специалисту в данной области и описанных ниже в примерах.

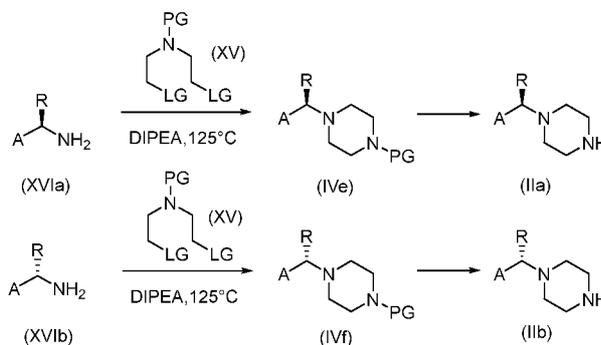
Если W представляет собой CH, соединение Формулы (X) может быть получены из сложного эфира (XII), где  $Y^2 = COOR$ , и  $W = CH$ , с применением условий, известных специалисту в данной области и описанных ниже в примерах. Различные гетероциклы Q могут быть получены из сложноэфирной функциональной группы, такие как, без ограничения перечисленными: оксадиазол, тиadiaзол и тиазол, (Jakopin, Z. *et al. Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 850–898. Hemming, K. *Science of Synthesis*, **2004**, *13*, 127-184. Augustine, J. K. *et al. Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9989-9996. 37. Kempson, J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II* (2011), 299-308). В зависимости от природы Q, соединение Формулы (X) может быть получено из соединения (XII), где W представляет собой CH, и  $Y^2 = LG$  определенную выше, путем вытеснения уходящей группы LG в присутствии основания, такого как  $Cs_2CO_3$  в полярном растворителе, например, ДМФА, ДМСО or NMP (N-метил-2-пирролидон), но не ограничиваясь перечисленными. Соединение Формулы (X), где Q представляет собой тиазол, может быть получено из соединения (XII), где  $Y^2$  представляет собой аминокетанкарботиольную группу, и подходящего альфа-бром-кетона, с применением условий, которые известны специалисту в данной области.

В качестве альтернативы соединение Формулы (X) может быть получены в реакции катализируемого металлом кросс-сочетания с подходящей бороновой кислотой (XIIIa) или сложным эфиром (XIIIb) и гетероциклом Формулы (III), с применением условий, которые известны специалисту в данной области, таких как  $Pd(PPh_3)_4$  в качестве катализатора,  $K_2CO_3$  в качестве основания, диоксан в качестве растворителя при температуре в диапазоне от КТ до  $180\text{ }^\circ\text{C}$  (Схема 5), но не ограничиваясь перечисленными. Гидрогенирование полученного продукта сочетания в присутствии катализатора, такого как  $Pd(OH)_2$ , даст соединение Формулы (X) (например, Andres, J.-I. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8685-8699) (Схема 5).

PG представляет собой подходящую защитную группу, которая совместима с описанными выше химическими условиями, такую как BOC, но не ограничиваясь ей. Она может быть удалена в кислотных условиях, таких как, без ограничения перечисленными: HCl в MeOH или диоксане или ТФУК в ДХМ, в результате чего выделяется амин (XIV). Его можно затем трансформировать в соединение Формулы (I) путем восстановительного аминирования с

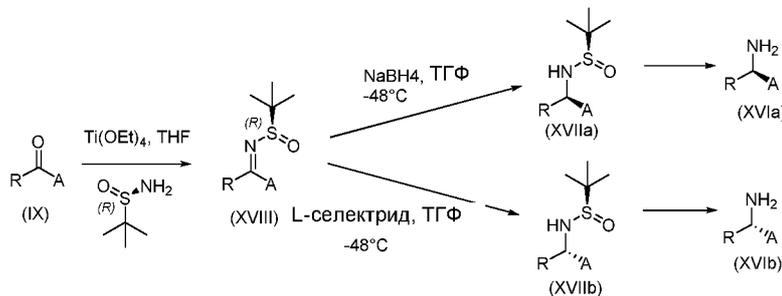


Схема 7



Для получения аминов Формулы (XVIa) и (XVIb) кетон Формулы (IX) можно преобразовать в хиральный имин (XVIII), осуществив реакцию с вспомогательным хиральным реагентом, таким как, без ограничения перечисленными: трет-бутансульфинамида группа в присутствии этоксида титана (Ellman J. A. et al. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984-995). Затем он может быть преобразован в сульфинамид (XVIIa) или (XVIIb), в зависимости от условий, используемых для этапа восстановления, как описано в источнике Ellman J. A. et al. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 626-629.

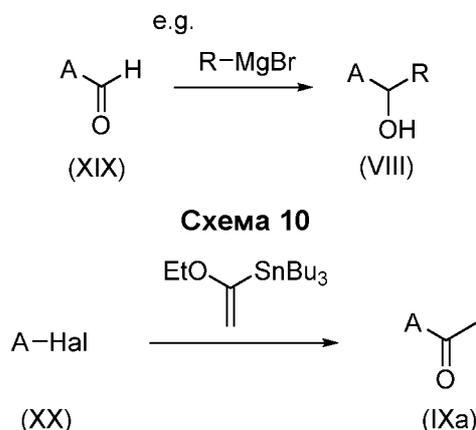
Схема 8



В качестве альтернативы, альдегид Формулы (XIX) можно преобразовать в спирт Формулы (VIII) путем добавления подходящего нуклеофила, таким как реагент Гриньяра (Схема 9), но не ограничиваясь им.

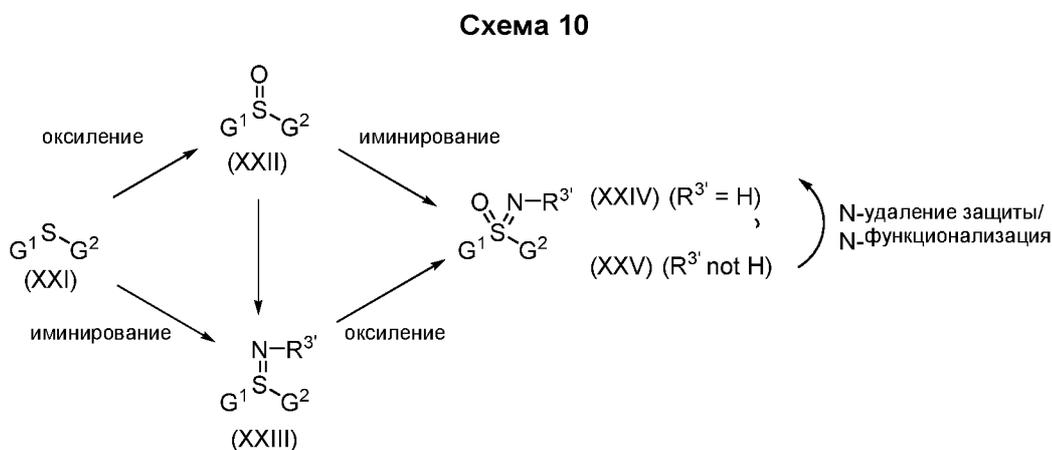
В другом процессе можно получить кетон Формулы (IXa) путем проведения реакции сочетания Стилле между арилгалидом (XX) и трибутил(1-этоксивинил)оловом в присутствии катализатора, такого как, без ограничения перечисленными: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в толуоле при температурах в диапазоне от КТ до 110°C (Схема 10).

Схема 9



- 5 Сульфоксиминовую группу, указанную в определении  $Z^5$ ,  $Z^6$ ,  $R'''$ ,  $R''''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  можно ввести или образовать на любой стадии синтеза соединений Формулы (I) как описано ниже в примерах.

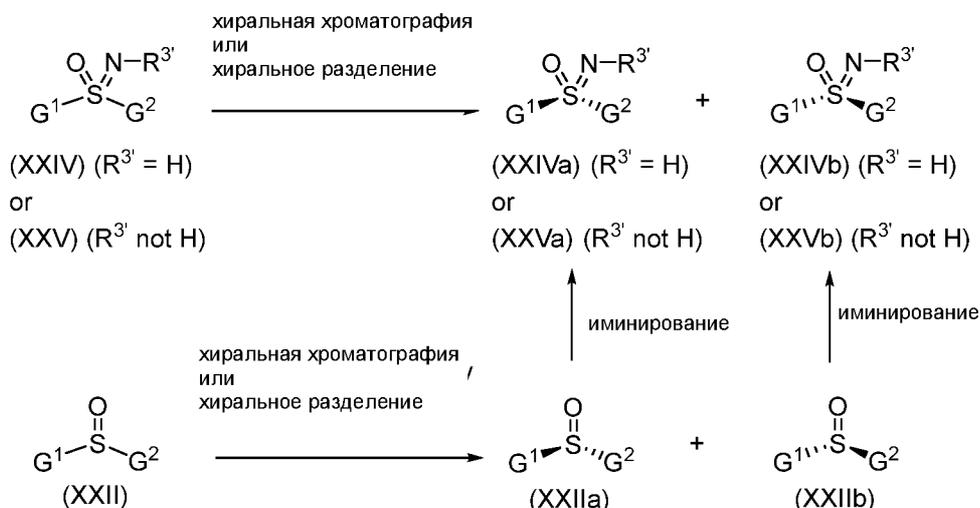
- 10 Общие пути синтеза для получения сульфоксиминов описаны в Схеме 10, где  $G^1$  и  $G^2$  вместе обозначают остальное соединение Формулы I:



- 15 Типичный синтез сульфоксиминов начинается с окисления сульфида (XXI) с последующим иминированием полученного сульфоксида (XXII). Катализируемое родием иминирование обычно дает *N*-защищенные сульфоксимины (XXV) ( $R^{3'}$  = защитная группа), из которых затем можно удалить защиту с получением свободных NH-сульфоксиминов (XXIV) ( $R^{3'}$  = H). Также можно осуществить катализируемое металлом иминирование сульфоксидов (XXII) или
- 20 сульфида (XXI) с применением альтернативных металлов, таких как, без ограничения

- перечисленными: комплексы меди, железа магния или рутения. Иминирование сульфоксида (XXII) с применением образующейся *in situ* гидразойной кислоты, активированных реагентов, таких как *O*-мезитиленсульфонилгидроксиламин (MSH) or *O*-(2,4-динитрофенил)-гидроксиламин (DPH) или карбаматаммония в присутствии диацетоксиодобензола [PhI(OAc)<sub>2</sub>], приводит напрямую к получению свободного сульфоксимины (XXIV) (R<sup>3'</sup> = H). *N*-функционализированный сульфоксимины XXV (R<sup>3'</sup> ≠ H) может быть получен из свободных NH-сульфоксимины (XXIV) (R<sup>3'</sup> = H) такими способами как катализируемое медью арилирование, нуклеофильные замещения или восстановительное алкилирование. В качестве альтернативы сульфоксимины (XXV) (R<sup>3'</sup> ≠ H) можно также получить путем окисления сульфиминов (XXIII), которые можно получить иминированием сульфидов (XXI) или преобразованием сульфоксидов (XXII) (Frings, M. et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 225-245 и цитируемые источники).
- 15 Сульфоксимины (XXIV) или (XXV) можно разделить на соединения Формулы (XXIVa) и (XXIVb) или (XXVa) и (XXVb) посредством хиральной хроматографии или хирального разделения, перекристаллизации с использованием оптически активной кислоты, с использованием методов, известных специалисту в данной области и описанных ниже в примерах (Схема 11).
- 20 В качестве альтернативы сульфоксид (XXII) можно разделить на соединения Формулы (XXIIa) and (XXIIb) посредством хиральной хроматографии или хирального разделения, с использованием методов, известных специалисту в данной области и описанных ниже в примерах (Схема 11).

**Схема 11**



Хиральный сульфоксид Формулы (XXIIa) и (XXIIb) можно преобразовать в хиральный сульфоксимин Формулы (XXIVa) и (XXIVb), соответственно, или (XXVa) и (XXVb), соответственно. Стереоспецифическое преобразование с сохранением конфигурации можно

5 осуществить путем катализируемого родием иминирования с последующим удалением защиты (H. Okamura et al. *Organic Letters* **2004**, 6, 1305-1307) или иминированием карбаматом алюминия и  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  в MeOH, что дает напрямую (XXIVa) и (XXIVb) (M. Zenzola et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7203 –7207).

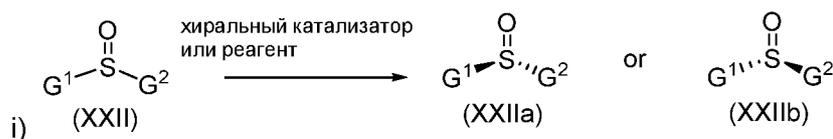
Основные пути получения хиральных сульфоксида показаны на Схеме 12. Разделение

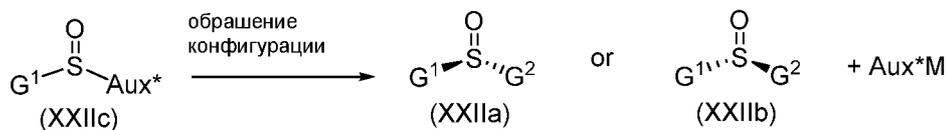
10 рацемической смеси (путь i) является одним из возможных способов, применяемых для получения хиральных сульфоксидов с применением либо химического подхода, либо ферментативной реакции. Преобразование диастереохимически чистого сульфината представляет собой альтернативный путь получения сульфоксидов с высокими значениями энантиомерного избытка (э.и.) (путь ii). Энантиоселективное окисления прохиральных

15 сульфатов (XXI) ферментативными или неферментативными методами представляет собой относительно прямой путь (путь iii) получения энантиомерно обогащенных сульфоксидов. Альтернативный способ получения (путь iv) заключается модификации структуры некоторых сульфоксидов без какой-либо потери стереохимии по атому серы (*Organosulfur chemistry in asymmetric synthesis*, Takeshi Toru ; 2008).

20

Схема 12





Aux\* = хиральный нуклеофиг

ii) G<sup>2</sup>M = металлорганическое соединение



Один из подходов к энантиоселективному окислению прохиральных сульфидов (XXI) до хиральных сульфоксидов Формулы (XXIIa) или (XXIIb) заключается в применении хиральных комплексов переходных металлов в комбинации с окислителем (путь ii). Обычно при этом применяют такой металл как Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub>, не ограничиваясь им, в стехиометрическом или каталитическом количестве, хиральный лиганд, выбранный из диэтилтартрата, миндальной кислоты, бинафтола, дибромбинафтола, гидробензоина или любого другого лиганда, известного специалисту, оксиданта, такого как, без ограничения перечисленными: сгидроксипероксид кумола, *трет*-бутилгидропероксид, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, с необязательным добавлением воды или третичного амина, такого как *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, N-метилморфолина или 1,4-диметилпиперазина (G. E. O'Mahony et al. *Arkivoc* **2011** (i) 1-110; J. Legros et al. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 19–31). Также можно применять альтернативные металлы, такие как, без ограничения перечисленными: Mn, V, Fe или W в присутствии хирального лиганда (G. E. O'Mahony et al. *Arkivoc* **2011** (i) 1-110; J. Legros et al. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 19–31). В качестве альтернативы можно провести кинетическое разделение сульфоксида Формулы (XXII) до сульфона (XXVI) в аналогичных условиях и в соответствии с хорошо известными методами, в которых один энантимерно обогащенный сульфоксид не подвергается изменениям (G. E. O'Mahony et al. *Arkivoc* **2011** (i) 1-110).

Когда предпочтительно проводить реакцию в основных условиях, подходящее основание может быть выбрано из оксидов металлов, например, оксида алюминия, гидроксида щелочного металла (гидроксида калия, гидроксида натрия и гидроксида лития, среди

прочего), гидроксида щелочноземельного металла (гидроксида бария и гидроксида кальция, среди прочего), алкоголятов щелочных металлов (этанолата калия и пропанолата натрия, среди прочего), карбонатов щелочных металлов (например, бикарбонат натрия) и нескольких органических оснований (например, *N,N*-диизопропилэтиламина, пиперидина или диэтанолamina, среди прочего).

Реакцию обычно проводят в инертном растворителе. Подходящими инертными растворителями являются, например, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорид углерода, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, *n*-пропанол, *n*-бутанол или трет-бутанол; эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как этиленгликоль монометиловый или моноэтиловый эфир, этиленгликольдиметиловый эфир (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид или диметилформамид (ДМФА); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO, ДМСО); дисульфид углерода; карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота трифторуксусная кислота (ТФУК); нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей. Особенное предпочтение отдается ДМФА, дихлорметану, ТГФ, H<sub>2</sub>O, метанолу, трет-бутанолу, трет-амиловому спирту, триэтиламину или диоксану.

В зависимости от применяемых условий время реакции составляет от нескольких минут до 14 дней, температура реакции лежит приблизительно в диапазоне от -80°C до 140°C, обычно от -50°C до 120°C, предпочтительно, от -20°C до 100°C.

Соединения Формулы (I) и вариантов этой формулы можно получить описанными выше путями. Исходные материалы обычно известны специалистам, или их можно легко получить известными способами.

Соединения Формулы (I) можно модифицировать, например, путем гидрогенирования или восстановления металлом, для удаления хлора, или использовать для следующей реакции, и/или преобразовать при помощи кислоты или основания в соль, предпочтительно, при помощи сильной кислоты. Доступны многочисленные статьи и способы и специалист в

данной области сможет применить их для органической химии, химической стратегии и тактики, путей синтеза, защиты промежуточных соединений, процедур расщепления и очистки. Общие химические модификации известны специалисту в данной области.

5 Галогенирование алкилов или замещение гидроксигруппы галогенами на кислотах, спиртах, фенолах и соответствующих им таутомерных структурах, можно в предпочтительном варианте осуществить с применением  $\text{POCl}_3$  или  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ . В некоторых случаях также полезен оксалилхлорид. Температуры могут варьировать от  $0^\circ\text{C}$  до температуры дефлегмации в зависимости от того, что галогенируют: пиридиновую структуру, карбоновую кислоту или сульфоновую кислоту. Время также можно корректировать от минут до

10 нескольких ч или даже до «в течение ночи». Аналогичным образом, алкилирование, образование эфира, образование сложного эфира, образование амида известны специалисту в данной области. Арилирование арилбороновыми кислотами можно осуществить в присутствии палладиевого катализатора, подходящего лиганда и основания, предпочтительно, карбонатной, фосфатной, боратной соли натрия, калия или цезия. Также

15 можно применять органические основания, такие как  $\text{Et}_3\text{N}$ , DIPEA или более основный DBU. Растворители также могут варьировать, начиная с толуола, диоксана, ТГФ, диглима, моноглима, спиртов, ДМФА, ДМАА, NMP (N-метил-2-пирролидона), ацетонитрила, в некоторых случаях даже воды, и других. Обычно применяемые катализаторы, такие как предшественники PdO катализаторов типа Pd ( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub> или Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> были

20 усовершенствованы до более сложных с более эффективными лигандами. В реакциях C-С арилирования вместо бороновых кислот и сложных эфиров можно применять соли арилтрифторбораты калия (сочетание Судзуки-Мияуры), органосиланты (сочетание Хиямы), реагенты Гриньяра (Кумада), цинкорганические соединения (сочетание Негиси) и станнаны (сочетание Стилле). Этот опыт можно экстраполировать на N- и O-арилирование. Доступны

25 многочисленные статьи и методы, которые специалист сможет применить для N-арилирования, даже электрондефицитных анилинов, и с арилхлоридами и анилинами, а также для O-арилирования с применением катализаторов на основе Cu и катализаторов на основе Pd.

30 На последнем этапе вышеперечисленных процессов может быть необязательно получена соль соединений, предпочтительно формулы (I). Указанные соединения в соответствии с изобретением могут применяться в конечной несолевой форме. С другой стороны, настоящее изобретение также охватывает применение этих соединений в виде их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть получены из различных

органических и неорганических кислот и оснований в соответствии с известными в данной области процедурами. Фармацевтически приемлемые солевые формы соединений согласно изобретению обычно получают традиционными способами. Если соединение согласно изобретению содержит карбоксильную группу, то в результате реакции соединения может образоваться одна из его подходящих солей с подходящим основанием, что дает соответствующую соль присоединения основания. К таким основаниям относятся, например, гидроксиды щелочных металлов, включая гидроксид калия, гидроксид натрия и гидроксид лития; гидроксиды щелочных металлов, таких как гидроксид магния, гидроксид кальция и бария; щелочи металлов, таких как это оксид калия и пропоксид натрия; и различные органические основы, такие как пиперидин, диэтанолламин и N-метилглюкамин (мегалин), бензатин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, бенетамин, диэтиламин, пиперазин, лизин, L-аргинин, аммиак, триэтанолламин, бетаин, этанолламин, этанолламин, тилперазин и этиламин. Также предусмотрены соли алюминия соединений согласно изобретению. В случае некоторых соединений формулы I, которые содержат основной центр, при обработке этих соединений фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами могут образовываться соли присоединения кислот, например, гидрогалогенидов, таких как хлороводород, бромоводород или йодоводород, другие минеральные кислоты и соответствующие им соли, такие как сульфаты, нитраты или фосфаты и др., а также алкил- и моноарилсульфонаты, такие как метанесульфонат, этанесульфонат, толуоллуолсульфонат и бензолсульфонат, и другие органические кислоты и соответствующие им соли, такие как карбонат, ацетат, трифторацетат, тартарат, малеат, сукцинат и др. Соответственно, приемлемые с фармацевтической точки зрения кислотно-добавочные соли соединений согласно изобретению включают следующее: ацетат, адипат, альгинат, аргинат, аспарат, бензоат, бензинсульфонат (безилат), бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, камфорат, камфорат, сульфурат, капрат, каприлат, хлорид, хлоробензоат, цитрат, цикламат, корица, циклопентанепопионат, диглюконат, дигидрофосфат, диногенофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этанесульфонат, формиат, гликолят, фумарат, галактантат, галактуронат, глюкогептаноат, глюкозат, глицерофат, гексаноат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидроид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изетионат, изобутират, лактат, лактобионат, малеат, малеат, малеат, малонат, мандалат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моноводородный фосфат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, олеат, нёбоат, пектинат, персульфат, фенилацетат, 3-фенилпропионат, фосфат, фосфонат, но не ограничиваясь перечисленными.

Оба вида солей можно получать или подвергать взаимным превращениям с использованием методик ионообменных смол.

5 В связи с вышеизложенным можно видеть, что выражения "фармацевтически приемлемая соль" и "физиологически приемлемая соль", используемые в настоящем документе как взаимозаменяемые, в этой связи понимаются как активный ингредиент, который включает в себя соединение согласно изобретению в форме одной из его солей, в частности, если эта форма соли придает фармакокинетические свойства активному ингредиенту, отличные от свободной формы активного ингредиента или любой другой солевой формы активного  
10 ингредиента, которая использовалась ранее. Фармацевтически приемлемая солевая форма активного вещества может также впервые обеспечить этому активному веществу желаемое фармакокинетическое свойство, которого ранее не было и может даже положительно повлиять на фармакодинамику этого активного вещества с точки зрения его терапевтической эффективности в организме.

15 Вышеуказанные фармацевтические соли, которые являются предпочтительными, включают ацетат, трифторцетат, безилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемисукцинат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, изотионат, мандалат, меглюмин, нитрат, олеат, фосфат, пивалат, натрийфосфат, стеарат, сульфат, сульфосалицилат, тартрат, тиомалат, тозилат и  
20 трометамин, но этот перечень не является ограничивающим.

Соли присоединения кислот основных соединений формулы (I) получают путем приведения в контакт формы свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты, что приводит к обычному образованию соли. Свободное основание можно регенерировать путем  
25 приведения солевой формы в контакт с основанием и выделения свободного основания обычным способом. Формы свободного основания в некоторых отношениях отличаются от соответствующих солевых форм в отношении некоторых физических свойств, таких как растворимость в полярных растворителях; однако, для целей настоящего изобретения соли в других отношениях аналогичны соответствующим формам свободных оснований.

30 Как упоминалось, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований соединений формулы I образуются с металлами и аминами, такими как щелочные металлы и щелочноземельные металлы или органические амины. Предпочтительными металлами являются натрий, калий, магний и кальций. Предпочтительными органическими аминами

являются N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, N-метил-D-глюкаамин и прокаин. Не предполагается, что это перечисление накладывает ограничения.

- 5 Соли присоединения оснований кислотных соединений формулы I получают путем приведения в контакт формы свободной кислоты с желательным основанием, что приводит к обычному образованию соли. Свободную кислоту можно регенерировать путем приведения солевой формы в контакт с кислотой и выделения свободной кислоты обычным способом. Формы свободных кислот в некоторых отношениях отличаются от соответствующих солевых
- 10 форм в отношении некоторых физических свойств, таких как растворимость в полярных растворителях; однако, для целей настоящего изобретения соли в других отношениях аналогичны соответствующим формам свободных кислот.

Если соединение формулы (I) содержит более одной группы, способной образовывать

15 фармацевтически приемлемые соли этого типа, формула I охватывает множество солей. Многоосновные солевые формы включают, например, биатртрат, диацетат, дифумарат, димеглумин, дифосфат, динатрий и триидрохлорид, но не предполагается, что это перечисление накладывает ограничения.

- 20 В связи с вышеизложенным можно видеть, что выражения "фармацевтически приемлемая соль" и "физиологически приемлемая соль", используемые в настоящем документе как взаимозаменяемые, в этой связи понимаются как активный ингредиент, который включает в себя соединение согласно изобретению в форме одной из его солей, в частности, если эта форма соли придает фармакокинетические свойства активному ингредиенту, отличные от
- 25 свободной формы активного ингредиента или любой другой солевой формы активного ингредиента, которая использовалась ранее. Фармацевтически приемлемая солевая форма активного вещества может также впервые обеспечить этому активному веществу желаемое фармакокинетическое свойство, которого ранее не было и может даже положительно повлиять на фармакодинамику этого активного вещества с точки зрения его терапевтической
- 30 эффективности в организме.

Благодаря своей молекулярной структуре соединения формулы (I) могут быть хиральными, и соответственно, могут существовать в различных энантиомерных формах. Соответственно, они могут существовать в рацемической или оптически активной форме.

Поскольку фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров соединений согласно настоящему изобретению может быть разной, может быть желательно применять энантиомеры. В этих случаях конечный продукт или даже промежуточные соединения можно  
5 разделить на энантиомерные соединения при помощи химических или физических мер, известных специалистам в данной области, или даже применять в синтезе без дополнительной обработки.

В случае рацемических аминов, диастереомеры получают из смеси путем реакции с  
10 оптически активным разделяющим агентом. Примерами подходящих разделяющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как (R)- и (S)- формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, ди-*O-p*-толуил-винной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, подходящей N-защищенной аминокислоты (например, N-бензоилпролина или N-бензолсульфонилпролина), или  
15 различные камфорсульфоновые кислоты. Полученные подходящим образом соль с оптически активной кислотой кристаллизуют с применением различных комбинаций растворителей, таких как, без ограничения перечисленными: метанол, этанол, изопропанол, ТГФ, вода, диэтиловый эфир, ацетон, метил трет-бутиловые эфиры и другие растворители, известные специалисту в данной области. Также некоторые преимущества дает  
20 хроматографическое разделение энантиомеров при помощи оптически активного разделяющего агента (например, динитробензоилфенилглицина, триацетат целлюлозы или других производных углеводов или хирально дериватизированных метакрилатных полимеров, иммобилизованных на силикагеле). Подходящими для этой цели элюентами являются смеси водных или спиртовых растворителей, такие как, например,  
25 гексан/изопропанол/ацетонитрил, например, в соотношении 82:15:3.

В процессе открытия и разработки терапевтических средств специалист в данной области стремится оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении желаемых  
30 свойств препарата *in vitro*. Разумно предположить, что многие соединения с плохим фармакокинетическим профилем восприимчивы к окислительному метаболизму. Анализ *in vitro* с микросомами печени, доступные в настоящее время, дают ценную информацию о ходе окислительного метаболизма этого типа, что в свою очередь позволяет рационально разрабатывать дейтерированные соединения формулы (I) с повышенной стабильностью за счет устойчивости к такому окислительному метаболизму. Это позволяет достичь

5      значительного улучшения фармакокинетических профилей соединений формулы (I), которые могут быть выражены количественно в виде увеличения времени полужизни *in vivo* ( $t/2$ ), концентрации при максимальном терапевтическом эффекте ( $C_{max}$ ), площади под кривой реакции дозы (AUC) и  $F$ ; и в терминах снижения клиренса, дозы и стоимости материалов.

10     Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединений формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей для ингибирования гликозидазы. Такое применение может иметь терапевтический или нетерапевтический характер. Термин  
15     “ингибирование” обозначает любое снижение активности гликозидазы, которое основано на действии конкретных соединений согласно изобретению, способных взаимодействовать с гликозидазой-мишенью таким образом, который обеспечивает возможность распознавания, связывания и блокирования. Понятно, что соединения согласно настоящему изобретению в конечном итоге взаимодействуют с мишенью чтобы реализовать своё действие (эффект).  
20     Соединения характеризуются такой заметной аффинностью в отношении по меньшей мере одной гликозидгидролазы, которая обеспечивает надежное связывание гликозидазы и предпочтительно полное блокирование ее активности. В более предпочтительном варианте вещества являются моноспецифичными, что гарантирует исключительное и направленное распознавание выбранной единственной гликозидазы-мишени. В контексте настоящего  
25     изобретения термин “распознавание” (без ограничения приведенным значением) относится к типу взаимодействий между специфичными соединениями и мишенью, в частности, к ковалентному или нековалентному связыванию или объединению, такому как ковалентная связь, гидрофобные/гидрофильные взаимодействия, силы Ван-дер-Ваальса, ионные пары, водородные связи, взаимодействия лиганд-рецептор и т.п. Такое объединение может также  
30     охватывать присутствие других молекул, таких как пептиды, белки или нуклеотидные последовательности. Настоящее взаимодействие по типу лиганд-рецептор предпочтительно характеризуется высокой аффинностью, высокой селективностью и минимальной перекрестной реактивностью в отношении других молекул-мишеней или даже её отсутствием что исключает нездоровые и вредоносные воздействия на субъекта, которого лечат.

В одном из предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения гликозидаза включает гликозидгидролазы, более предпочтительно, семейство 84 гидрозидгидролаз, наиболее предпочтительно, O-гликопротеин-2-ацетамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозидазу

(OGA), высоко предпочтительно, O-GlcNAcase млекопитающего. В особенно предпочтительном варианте соединения Формулы (I) согласно настоящему изобретению селективно связывают O-GlcNAcase, например, селективно ингибируя таким образом отщепление 2-ацетамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозид (O-GlcNAc), при этом не вызывая  
5 существенного ингибирования лизосомальной β-гексозаминазы.

Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно демонстрируют улучшенную биологическую активность, что легко видно в тестах на ферментативную активность, описанных в настоящем документе или известных из уровня техники. В таких *in vitro* анализах соединения предпочтительно проявляют и вызывают эффект ингибирования.  
10 IC<sub>50</sub> представляет собой концентрацию соединения, которая обеспечивает 50 % максимального ингибирования для этого соединения. В частности, гликозидаза-мишень ингибируется соединениями, описанными в настоящем документе, в случаях, когда концентрация соединений составляет менее 100 мкМ, предпочтительно, менее 10 мкМ,  
15 более предпочтительно, менее 1 мкМ, наиболее предпочтительно, менее 0.2 мкМ. В наиболее предпочтительном варианте соединения Формулы (I) демонстрируют IC<sub>50</sub> менее 0.02 мкМ.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования гликозидазы, в  
20 котором систему, способную экспрессировать гликозидазу, в частности, экспрессирующую указанную гликозидазу, приводят в контакт с по меньшей мере одним соединением Формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемыми солями, в таких условиях, в которых происходит ингибирование указанной гликозидазы. В одном из предпочтительных вариантов реализации этого способа, гликозидазу приводят в контакт с  
25 соединением, селективно ингибирующим O-GlcNAc-азу, и, в более предпочтительном варианте имеющем IC<sub>50</sub> меньше 0.2 мкМ. Также предпочтительно чтобы способ осуществляли *in vitro* и/или, чтобы способ не осуществляли с телом человека. В контексте этого способа предпочтительной является клеточная система. Клеточная система определяется как любой субъект при условии, что этот субъект содержит клетки. Клетка  
30 принадлежит к любому типу первичных клеток или генетически модифицированных клеток, которые могут быть в выделенном состоянии, в культуре, могут быть представлены в виде клеточной линии, собраны в ткани, органы или интактных лабораторных животных, при условии, что они способны экспрессировать гликозидазу. Также понятно, что экспрессия гликозидазы клеткой является необходимым предварительным условием для

- осуществления способа ингибирования. Хотя особенно предпочтительно, чтобы клетки были способны экспрессировать или фактически экспрессировали гликозидазу, не исключается применение клеток, дефицитных по гликозидазе, с искусственным добавлением гликозидазы в клеточную систему. Анализ согласно настоящему изобретению можно даже осуществить
- 5 полностью *in vitro*, без применения клеток, но с приведением гликозидазы в контакт с по меньшей мере одним соединением Формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или или его фармацевтически приемлемыми солями. В этом случае для этой цели обеспечивают некоторое количество выделенной гликозидазы в неочищенной или очищенной форме.
- 10 Как обсуждается в этом документе, сигнальные пути гликозидазы связаны с различными заболеваниями, предпочтительно с нейродегенеративными заболеваниями, диабетом, раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями и инсультом. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению можно применять в профилактике и/или лечении заболеваний,
- 15 которые зависят от указанных сигнальных путей, путем ингибирования одного или более из них. Соответственно, настоящее изобретение относится к терапевтическому и нетерапевтическому применению соединений согласно настоящему изобретению в качестве ингибиторов сигнальных путей, описанных в настоящем документе, предпочтительно OGA-опосредуемой передачи сигнала.
- 20 Способ согласно настоящему изобретению можно осуществлять либо *in vitro*, либо *in-vivo*. Чувствительность конкретной клетки к обработке соединениями согласно настоящему изобретению можно определить, в частности, посредством тестов *in-vitro*, в ходе исследования или в клинических условиях. Обычно культуру клеток объединяют с соединением согласно настоящему изобретению в различных концентрациях в течение
- 25 периода времени, достаточного для модулирования гликозидазной активности активными агентами, обычно приблизительно от одного часа до одной недели. Обработку *In vitro* можно осуществлять с применением культивируемых клеток из любого образца или клеточной линии.
- 30 Хозяин (реципиент) может принадлежать к любому виду млекопитающих, например, к виду приматов, в частности, представлять собой человека; грызунам, включая мышей, крыс и хомяков; кроликам; лошадям, коровам, собакам, кошкам и т.д. Животные модели представляют интерес для экспериментальных исследований, поскольку они обеспечивают модель для лечения заболевания у человека.

Для идентификации пути передачи сигнала и для выявления взаимодействий между разными путями передачи сигнала, различные ученые разработали подходящие модели и модельные системы, например, модели на основе культур клеток и модели с использованием трансгенных животных. Для определения определенных стадий в каскаде передачи сигнала можно применять взаимодействующие соединения для модулирования сигнала. Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять в качестве реагентов для тестирования OGA-зависимых путей передачи сигнала в организме животных и/или в моделях на основе культур клеток или при клинических заболеваниях, упомянутых в настоящей заявке.

Применение в соответствии с предыдущими абзацами этого описания можно осуществлять в либо моделях *in vitro*, либо в моделях *in-vivo*. The inhibition can be monitored by the techniques described in the course of the present specification. Применение *in-vitro* предпочтительно используют для образцов, полученных у людей, страдающих нейродегенеративными заболеваниями, диабетом, раком, сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как инсульт. Исследование нескольких конкретных соединений и/или их производных делает возможным выбор активного ингредиента, который наилучшим образом подходит для лечения субъекта-человека. Величина дозы *in-vivo* выбранного производного в предпочтительных вариантах корректируют предварительно в зависимости от чувствительности гликозидазы и/или тяжести заболевания у соответствующего субъекта с учетом данных *in-vitro*. Это позволяет значительно повысить терапевтическую эффективность. Более того, приведенная в настоящем документе информация, касающаяся применения соединений формулы (I) и их производных для получения лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга, справедлива и может применяться в соответствующих случаях без ограничений к применению соединения для ингибирования активности гликозидазы, предпочтительно, активности OGA.

Другой аспект настоящего изобретения относится к лекарственному средству, содержащему по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению и/или его пригодные для фармацевтического применения производные, соли, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях. "Лекарственное средство" в контексте изобретения представляет собой любой агент в области медицины, которые содержит одно или более соединений Формулы (I), или его препарат (например, фармацевтическая композиция или

фармацевтический состав), и может применяться для профилактики, терапии, последующего ухода или ухода после лечения у пациентов, страдающих заболеваниями, ассоциированными с активностью OGA, с обеспечением по меньшей мере временного изменения их общего состояния или состояния отдельных участков в отношении патологии.

5

Соответственно, изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента эффективное количество по меньшей мере одного соединения Формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемых солей совместно с приемлемыми для фармацевтического применения

10 адъювантами и/или вспомогательными веществами.

В контексте настоящего изобретения “адъювант” обозначает каждое вещество, которое обеспечивает, усиливает или изменяет специфический ответ на активный ингредиенте согласно настоящему изобретению при одновременном, совместном или последовательном

15 введении. Известные адъюванты для инъекционных растворов представляют собой, например, составы алюминия, такие как гидроксид алюминия фосфат алюминия, сапонины, такие как QS21, мурамилдипептид или мурамилтрипептид, белки, такие как гамма-интерферон, TNF (ФНО), M59, сквален или многоатомные спирты.

20 Далее, активный ингредиент можно вводить отдельно или в комбинации с другими средствами лечения. Синергитический эффект может быть достигнут при применении в фармацевтической композиции более чем одного соединения т.е., соединение Формулы (I) объединяют с по меньшей мере одним другим агентом в качестве активного ингредиента, причем указанный другой агент представляет собой либо другое соединение Формулы (I),

25 либо соединение с другим структурным каркасом. Активные ингредиенты можно применять либо одновременно, либо последовательно. Соединения согласно настоящему изобретению подходят для комбинирования с агентами, известными специалисту в данной области (например, WO 2008/025170) и полезными с соединениями согласно настоящему изобретению.

30

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению или для применения согласно настоящему изобретению, может быть представлено в комбинации с любым другими активными агентами или фармацевтическими композициями, где такая комбинированная терапия могут быть полезна для модулирования активности O-GlcN-азы,

например, для лечения нейродегенеративных, воспалительных, сердечно-сосудистых или иммунорегуляторных заболеваний или любого состояния, описанного в настоящей заявке. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению или для применения согласно настоящему изобретению, может быть представлено в комбинации с

5 одним или большим числом агентов, полезных в предотвращении или лечении таупатий и болезни Альцгеймера. Примеры таких агентов включают, без ограничения:

- 10 - ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChEI), такие как Арицепт® (донепезил), Экселон® (ривастигмин), Разадин® (Razadyne ER®, Реминил®, Нивалин®, галантамин), Cognex® (когнекс, такрин), антагонисты NMDA (N-метил-D-аспартата), такие как мемантин (Ахуга® (акзура), Ебиха® (ебикса)), гуперзин А, фенсерин, Debio-9902 SR (ZT-1 SR), занапезил (ТАК0147), ганстигмин, NP7557, Агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора  $\alpha 7$ , антагонисты рецептора 5-НТ6, агонисты и положительные аллостерические модуляторы мускаринового ацетилхолинового рецептора М1 и т.д.
- 15 - Ингибиторы агрегации тау (Tau), такие как метиленовый синий и т.д.
- Агенты, блокирующие распространение и развитие агрегации тау, такие как антитела к тау и вакцины против тау, и т.д.
- стабилизаторы микротрубочек, такие как AL-108, AL-208, паклитаксел и т.д.
- Агенты, снижающие уровень бета-амилоидного пептида (A  $\beta$ ), такие как ингибиторы  $\beta$ -секретазы (BACE-1), биологические вещества, удаляющие сенильные бляшки, такие
- 20 как антитела к A $\beta$  и вакцины A $\beta$

Изобретение также относится к комплекту (набору), состоящему из отдельных упаковок эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению и/или его

25 фармацевтически приемлемых солей, производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективное количество дополнительного лекарственного активного ингредиента. Комплект содержит подходящие контейнеры, такие как коробки, индивидуальные флаконы, мешки и ампулы. Комплект может, например, содержать отдельные ампулы, каждая из которых содержит эффективное количество

30 соединения согласно настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемых солей, производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, и эффективное количество дополнительного активного лекарственного ингредиента, в растворенной или лиофилизированной форме.

- Фармацевтические составы (препараты) могут быть выполнены с возможностью введения любым желательным подходящим способом, например, например, оральным (в том числе буккальным или сублингвальным), ректальным, назальным, локальным (в том числе
- 5 буккальным, сублингвальным или трансдермальным), вагинальным или парентеральным (в том числе подкожным, внутримышечным, внутривенным или внутрикожным) способами. Такие составы могут быть приготовлены с использованием известных в области фармацевтики процессов путем, например, объединения действующего вещества с наполнителем (наполнителями) или адъювантом (адъювантами).
- 10
- Фармацевтическую композицию согласно изобретению получают известным способом с использованием обычных твердых или жидких носителей, разбавителей / добавок и обычных для области фармацевтики адъювантов и с соответствующей дозировкой. Количество вспомогательного материала, объединяемого с действующим веществом для получения
- 15 одной лекарственной формы, варьирует в зависимости от хозяина, которого лечат, и конкретного способа введения. Подходящие вспомогательные вещества включают органические или неорганические вещества, которые подходят для различных путей введения, таких как энтеральный (например, пероральный), парентеральный или местный, и которые не вступают в реакцию с соединениями Формулы (I) или их солями. Примерами
- 20 подходящих вспомогательных веществ являются вода, растительные масла, бензиловые спирты, бензин спирты, алкилгликоли, полиэтиленгликоль, глицерин триацетат, желатин, углеводы, например, лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк и вазелин.
- Фармацевтические составы, адаптированные для (выполненные с возможностью)
- 25 перорального применения, могут вводиться в виде отдельных единиц препарата, таких как, например, например, капсулы или таблетки; порошки или гранулы; растворы или суспензии в водных или неводных жидкостях; съедобные пены или вспененные пищевые продукты; или жидкие эмульсии масло в воде или жидкие эмульсии вода в масле.
- 30 Фармацевтические составы, адаптированные для парентерального введения включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостетики и растворенные вещества, обеспечивающие изотоничность состава крови реципиента, которого лечат; и водные и неводные суспензии, которые могут включать суспензионную среду и загустители. Составы можно применять в однократных или

многодозовых контейнерах, например, запаянных ампулах или виалах, и хранить в лиофилизированном (высушенном замораживанием) состоянии, при этом нужно только добавить стерильный жидкий носитель, например, воду для инъекций, непосредственно перед применением. Инъекционные растворы и суспензии, полученные по рецепту, могут  
5 быть приготовлены в форме стерильных порошков, гранул и таблеток.

Само собой разумеется, что, в дополнение к указанным выше конкретным компонентам, препараты могут также содержать другие агенты, обычные для этой области и для конкретного типа состава; так, например, составы, которые подходят для перорального  
10 введения, могут включать вкусоароматические вещества.

В одном из предпочтительных вариантов реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция адаптирована для перорального введения. Препараты можно стерилизовать и/или они могут содержать добавки, такие как белки-носители (например,  
15 сывороточный альбумин), смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, наполнители, хелатирующие агенты, антиоксиданты, растворители, связующие, суспендирующие вещества, смачивающие вещества, эмульгаторы, соли (для влияния на осмотическое давление), буферные вещества, красители, вкусоароматические вещества и одно или более дополнительных активных веществ, например, один или более витаминов.  
20 Добавки хорошо известны в данной области, и они применяются в различных составах.

Соответственно, изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента эффективное количество по меньшей мере одного соединения Формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или их физиологически  
25 приемлемых солей совместно с фармацевтически допустимыми адъювантами для перорального введения, необязательно в комбинации с по меньшей мере одним другим активным фармацевтическим ингредиентом. Приведенное выше в настоящем документе описание путей введения и комбинированных препаратов, соответственно, справедливо и может применяться без ограничений для комбинации обоих признаков, когда это  
30 целесообразно.

Термины “эффективное количество”, или “эффективная доза”, или “доза” используются в настоящем документе взаимозаменяемо и обозначают количество фармацевтического соединения, обладающего профилактически или терапевтически значимым влиянием на

заболевание или патологические состояния, т.е., такое, которое вызывает в ткани, системе, у животного или человека биологический или медицинский ответ, являющийся желательным или целесообразным, например, с точки зрения исследователя или врача.

5 “Профилактический эффект” снижает вероятность развития заболевания и даже предотвращает начало заболевания. “Терапевтически значимый эффект” до некоторой степени облегчает один или более симптомов нарушения, или возвращает в норму, полностью или частично, один или более физиологических или биохимических параметров, ассоциированных с заболеванием или патологическим состоянием, или вызывающих его. Дополнительно выражение “терапевтически эффективное количество” обозначает  
10 количество, которое, по сравнению с соответствующим пациентом, который не получил это количество, обладает следующим последствием: улучшенное лечение, заживление, предотвращение или устранение заболевания, синдрома, состояния, жалобы, нарушения или побочных эффектов, а также уменьшение прогрессирования заболевания, жалобы или нарушения. Выражение “терапевтически эффективное количество” охватывает также  
15 количества, которые эффективно повышают нормальную физиологическую функцию.

Соответствующая доза или диапазон дозировок для введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению является достаточно высокой для того, чтобы обеспечить желательный профилактический или терапевтический эффект снижения  
20 симптомов вышеупомянутых заболеваний. Понятно, что конкретная доза, частота и период введения конкретному человеку будут зависеть от различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, рациона и пути введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного заболевания, для которого применяется конкретная терапия. Используя  
25 хорошо известные средства и методы специалист в данной области легко сможет определить точную дозу посредством рутинных экспериментов. Приведенное выше в настоящем тексте описание, касающееся в соответствующих случаях справедливо и применимо без ограничений для фармацевтической композиции, содержащей соединения  
30 Формулы (I).

Фармацевтические составы можно вводить в форме единиц дозировки, которые содержат заранее определенное количество активного ингредиента на единицу дозировки.

Концентрация профилактически активного ингредиента в составе может варьировать примерно от 0.1 до 100 вес. %. В предпочтительном варианте соединение Формулы (I) или

- его фармацевтически приемлемых солей водят в дозах приблизительно от 0.5 до 1000 мг, более предпочтительно, от 1 до 700 мг, наиболее предпочтительно, от 5 до 100 мг на единицу дозы. Обычно такой диапазон доз подходит для применения в качестве общего количества, вводимого в день. Другими словами, дневная доза в предпочтительном варианте составляет приблизительно от 0.02 до 100 мг/кг массы тела. Тем не менее, конкретная доза для каждого пациента зависит от большого количества различных факторов, как уже было описано в настоящем тексте (например, зависит от состояния, которое лечат, способа введения и возраста, веса и состояния пациента).
- Предпочтительными составами (или препаратами), разделенными на единицы дозировки, являются те, которые содержат дневную дозу или часть дозы, как указано выше, или соответствующую их долю активного ингредиента. Кроме того, фармацевтические составы этого типа могут быть приготовлены с применением способа, общеизвестного в области фармацевтики.
- 15 Хотя терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в конечном случае должно в конечном итоге определяться лечащим врачом или ветеринаром с учетом ряда факторов (например, возраста и массы животного, точно определенного состояния, которое необходимо лечить, тяжести состояния, природы состава и способа введения), эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению для лечения нейродегенеративных заболеваний, например, таупатий и болезнь Альцгеймера, обычно находится в диапазоне от 0.1 до 100 мг/кг массы тела реципиента (млекопитающего) в день, и в особенно типичном случае в диапазоне от 1 до 10 мг/кг массы тела в день. Соответственно, фактическое количество в день для взрослого млекопитающего весом 70 кг обычно лежит в диапазоне между 70 и 700 мг, причем это количество можно вводить в виде одной дозы в день, или, обычно, в виде ряда долей дозы (как, например, двух, трех, четырех, пяти или шести) в день, таким образом, чтобы общая дневная доза оставалась такой же. Эффективное количество соли или сольвата, или физиологически функционального производного соли или сольвата может быть определено как доля эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению как такового. Можно предположить, что для лечения других состояний, упомянутых выше, подходят близкие дозы.
- 20
- 25
- 30

Фармацевтическую композицию согласно изобретению можно применять в качестве лекарственного средства в медицине для людей и в ветеринарной медицине. В соответствии

с изобретением соединения Формулы (I) и/или их физиологически приемлемые соли подходят для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызваны, опосредованы и/или стимулированы активностью OGA. В особенно предпочтительном варианте заболевания представляют собой

5 нейродегенеративные заболевания, диабет, рак, сердечно-сосудистые заболевания и инсульт, более предпочтительно, нейродегенеративные заболевания, наиболее предпочтительно, одну или более таупатий, высоко предпочтительно, болезнь Альцгеймера и деменцию. Следует понимать, что хозяин (реципиент) соединения включен в объем защиты в соответствии с настоящим изобретением.

10

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям Формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемым солям для применения в профилактическом или терапевтическом лечении и/или мониторинга заболеваний, которые вызваны, опосредованы и/или стимулированы активностью OGA. Другой аспект изобретения

15

относится к соединениям Формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемым солям для применения в профилактическом или терапевтическом лечении и/или мониторинге нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта. Приведенное выше в настоящем тексте описание, касающееся соединений Формулы (I), включая любые предпочтительные

20

варианты реализации, справедливо и применимо без ограничений к соединениям формулы (I) и их солям для применения в профилактическом или терапевтическом лечении и/или мониторинге нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта.

25

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания, которое вызвано, опосредовано и/или стимулировано активностью OGA, в котором эффективное количество по меньшей мере одного соединения Формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемых солей вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу

30

лечения нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта, предпочтительно, таупатии, при этом эффективное количество по меньшей мере одного соединения Формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемых солей вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Предпочтительное лечение представляет собой пероральное введение.

Приведенное выше описание изобретения и вариантов его реализации в соответствующих случаях справедливо и применимо без ограничений к способам лечения.

5 Нейродегенеративное заболевание или состояние в более предпочтительном варианте  
выбрано из одной или более таупатий и болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического  
склероза (ALS, БАС), бокового амиотрофического склероза с когнитивными  
нарушениями(ALSci), болезни агриофильных зерен, поведенческого варианта лобно-  
височной деменции (bvFTD), болезни Блюита (Bluit), кортикобазальной дегенерации (CBP),  
10 деменции боксеров, Деменции с тельцами Леваи, диффузных нейрофибрилярных клубков с  
кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской  
деменции, семейной датской деменции, деменции с паркинсонизмом, связанной с  
хоромосомой 17 (FTDP-17), дегенерации лобно-височной доли (FTLD), ганглиоглиомы,  
ганглиоцитомы, болезни Герстмана — Штраусслера — Шейнкера , глобулярной глиальной  
таупатии, гваделупского паркинсонизма, болезни Галлевордена-Шпатца (нейродегенерации  
15 с накоплением железа в головном мозге типа 1), свинцовой энцефалопатии, липофукциноза,  
менингоангиоматоза, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии,  
болезни Нимана-Пика (тип С), паллидо-пonto-нигральной дегенерации, бозезни Паркинсона,  
деменции при болезни Паркинсона (PDD), комплекса паркинсонизм-деменция Гуама,  
болезни Пика (PiD), постэнцефалитического паркинсонизма(PEP), первичной  
20 прогрессирующей афазии, прионных болезней (включая болезнь Крейтцфельда-Якоба  
(GJD(БКЯ)), варианта болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD), фатальной семейной  
бессонницы, Куру, прогрессирующего суперкортикального глиоза, прогрессирующего  
надъядерного паралича (PSP, ПНП), первичной вегетативной невропатии, синдрома  
Ричардсона, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, характеризующейся  
25 только клубками, туберозного склероза, бозезни Хантингтона. Наиболее предпочтительны  
одна или более таупатий и болезнь Альцгеймера.

Изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и/или их  
физиологически приемлемых солей для профилактического или терапевтического лечения  
30 и/или мониторинга заболеваний, которые вызваны, опосредованы и/или стимулированы  
активностью OGA. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединений  
формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей для получения лекарственного  
средства для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга  
заболеваний, которые вызваны, опосредованы и/или стимулированы активностью OGA.

Соединения Формулы (I) и/или их физиологически приемлемые соли можно также применять в качестве промежуточных соединения для получения дополнительных терапевтических ингредиентов. Лекарственное средство предпочтительно получают нехимически образом, например, например, путем объединения активного ингредиента с по меньшей мере одним твердым, жидким и/или полужидким носителем или вспомогательным веществом, 5 необязательно в комбинации с единственным или большим количеством других активных веществ в соответствующей лекарственной форме.

Соединения Формулы (I) согласно настоящему изобретению можно вводить до или после начала заболевания, один раз или несколько раз в качестве терапии. Вышеуказанные 10 соединения и медицинские препараты, применяемые в соответствии с изобретением, применяются, в частности, для терапевтического лечения. Терапевтически значимый эффект до некоторой степени облегчает один или более симптомов нарушения, или возвращает в норму, полностью или частично, один или более физиологических или биохимических параметров, ассоциированных с заболеванием или патологическим 15 состоянием, или вызывающих его. Мониторинг считается одним из видов лечения, при условии, что соединения вводят с другими интервалами, например, чтобы усилить ответ или полностью устранить патогены и/или симптомы заболевания. Можно применять либо идентичные, либо разные соединения. Лекарственное средство также можно применять для 20 снижения вероятности развития заболевания, или даже предотвращения начала нарушений, связанных с активностью OGA, до лечения возникающих и сохраняющихся симптомов. Нарушения, охватываемые изобретением, предпочтительно представляют собой нейродегенеративные заболевания, диабет, рак, сердечно-сосудистое заболевания и инсульт.

25 В контексте изобретения рекомендуется профилактическое лечение, если у субъекта есть какие-либо предрасположенности к упомянутым выше физиологическим или патологическим состояниям, таким как семейная предрасположенность, генетический дефект или перенесенное ранее заболевание.

30 В объеме настоящего изобретения соединения Формулы (I) предложены впервые. Низкомолекулярные соединения согласно настоящему изобретению являются эффективными и селективными ингибиторами гликозидазы с улучшенной проникающей способностью. Было показано, что соединения Формулы (I) конкурируют с PUGNAc,

известным ингибитором OGA, который связывается в субстратном кармане. Эндогенный субстратом является O-GlcN-ацелированный белок. O-GlcN-ацелирование ядерных и цитоплазматических белков является одной из наиболее распространенных посттрансляционных модификаций у животных и растений. Цикл O-GlcNAc модулирует ряд процессов в клетке, и растут свидетельства того, что нарушение регуляции O-GlcN-ацелирования играет роль в этиологии нескольких заболеваний, включая таупатии и Болезнь Альцгеймера. O-GlcNAc-трансфераза (OGT) и O-GlcNAc-аза (гликопротеин 2-ацетиамидо-2-дезоксид-β-D-глюкопиранозидаса, OGA) – это два фермента, которые регулируют цикл (циркуляцию) O-GlcNAc. Полученные данные указывают на то, что ингибиторы, которые блокируют OGA, могут способствовать поддержанию здоровых уровней O-GlcNAc у пациентов с таупатиями и болезнью Альцгеймера, и, соответственно, ингибировать образование нейрофибриллярных клубков. Таким образом, настоящее изобретение включает применение соединений Формулы (I) в регуляции, модулировании и/или ингибировании гликозидазного сигнального каскада, что применять в качестве полезного исследовательского инструмента, для диагностики и/или в лечении любых нарушений, которые отвечают за сигнализацию и ингибирование OGA.

Низкомолекулярные ингибиторы можно применять к отдельно и/или в комбинации с физическими измерениями для диагностики эффективности лечения. Лекарственные средства и композиции, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для лечения опосредуемых гликозидазой состояний представляет собой перспективный новый подход для широкого спектра вариантов терапии, обеспечивающих прямое и быстрое улучшение состояния здоровья у человека и животных. Этот эффект особенно полезен для эффективной борьбы с таупатиями и болезнью Альцгеймера, как самостоятельно в комбинации с другими средствами нейродегенеративных заболеваний.

Благодаря неожиданно ощутимой ингибирующей активности в отношении OGA, в дополнение к пассивной проникающей способности, соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают преимущество, заключающееся в возможности применять более низкую дозу, по сравнению с менее эффективными и селективными ингибиторами, известными из уровня техники, с достижением эквивалентных или даже превосходящих биологических эффектов. Дополнительно такое снижение дозы обуславливает преимущество, заключающееся в уменьшении побочных эффектов или даже их отсутствии.

Соединения Формулы (I), их соли, изомеры, таутомеры, энантиомерные формы, диастереомеры, рацематы, производные, пролекарства и/или метаболиты характеризуются высокой специфичностью и стабильностью, низкой стоимостью изготовления и простотой в обращении. Эти характеристики создают основу для воспроизводимого действия, включая  
5 отсутствие перекрестной реактивности, и для надежного и безопасного взаимодействия со структурой-мишенью.

Все источники, цитируемые в настоящем документе, включены в описание изобретения в настоящем документе посредством ссылки.

10 Методики, которые являются существенными, подробно описаны в описании. Другие методики, которые не описаны подробно, соответствуют известным стандартным методам, хорошо известным специалисту в данной области, или более подробно описаны в цитируемых источниках, патентных заявках или стандартах. Хотя для осуществления или  
15 испытания настоящего изобретения могут использоваться методы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным здесь, ниже приведены соответствующие примеры. Приведенные ниже примеры даны в качестве иллюстрации, а не ограничения. В рамках примеров используются стандартные реагенты и буферы, не содержащие загрязняющих веществ (когда это практически возможно). Примеры, в частности, следует  
20 понимать в том смысле, что они не ограничиваются приведенными в явном виде комбинациями признаков; напротив, приведенные примеры можно дополнительно комбинировать без ограничений при условии, что техническая задача изобретения решается. Аналогичным образом, признаки любого пункта формулы могут быть объединены с признаками одного или нескольких других пунктов формулы.

25

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Соединения, соответствующие Формуле (I) можно получить из легкодоступных исходных материалов с применением нескольких подходов к синтезу, используя химические протоколы как синтеза в растворе, так и твердофазного синтеза, или смешанные протоколы синтеза в растворе и в твердой фазе. Примеры путей синтеза описаны ниже в примерах. Все приведенные выходы представляют собой неоптимизированные выходы. Если не указано иное, соединения Формулы (I) и близких формул получали в форме рацемической смеси, и их можно разделить с получением энантимерно обогащенной смеси или чистого энантиомера.

Коммерчески доступные исходные материалы, используемые в приведенных ниже описаниях экспериментов приобретали в Aldrich, Sigma, ACROS, ABCR, Combi-Blocks, Matrix, Apollo scientific, Alfa Aesar и т.д. ,если не указано иное.

Данные ВЭЖХ, МС и ЯМР, приведенные в примерах ниже, получали следующим образом:

**Анализы методом <sup>1</sup>H-ЯМР** осуществляли с использованием устройства BRUKER NMR, модель AV-II и AV-III, ЯМР с Фурье-преобразованием, 400 МГц. Остаточный сигнал дейтерированного растворителя использовали в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги ( $\delta$ ) регистрировали в ppm относительно остаточного сигнала растворителя ( $\delta = 2.50$  для <sup>1</sup>H-ЯМР в DMSO-d<sub>6</sub> и 7.26 в CDCl<sub>3</sub>). s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квадруплет), br (широкий), quint (квинтет (квинтуплет)).

### **Условия анализа ЖХМС:**

**Название прибора:** Agilent Technologies 1290 infinity 11.

**Метод А:** Метод: А-0.1% ТФУК в H<sub>2</sub>O, В-0.1% ТФУК в ацетонитриле (ACN); скорость потока: 2.0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50 x 4.6 мм, 3.5 мкм), режим +ve

**Метод В:** Метод: А-10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O, В- ACN; скорость потока: 1.0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50 x 4.6 мм, 3.5 мкм), + режим +ve

**Метод С:** Метод: А-0.1% HCOOH в H<sub>2</sub>O, В-ACN; скорость потока: 1.5 мл/мин ; колонка: ZORBAX Eclipse XDB-C18 (50 x 4.6 мм, 3.5 мкм), режим +ve

### **Условия анализа ВЭЖХ:**

**Название прибора:** Приборы Agilent серии 1200 (см. ниже) с использованием % с УФ-детекцией (maxplot).

**Метод А:** Метод: А-0.1% ТФУК в H<sub>2</sub>O, В-0.1% ТФУК в ацетонитриле (ACN); скорость потока: 2.0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50 x 4.6 мм, 3.5 мкм).

5 **Метод В:** Метод: А-10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O, В-ACN; скорость потока: 1.0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50 x 4.6 мм, 3.5 мкм).

**Условия анализа хиральной ВЭЖХ:**

**Название прибора:** Agilent 1260 infinity II

10 **Метод А:** Подвижная фаза: 0.1% DEA в н-гексане: EtOH: 60:40; скорость потока: 1.0 мл/мин; колонка: Chiralcell OD-H (250 x 4.6 мм, 5 мкм).

**Условия анализа Хиральной СКЖХ:**

**Название прибора:** THAR-SFC 80 и THAR-SFC 200 (аналитические)

15 Соотношение между CO<sub>2</sub> и соразтворителем в диапазоне между 50:50 и 90:10

**Метод А:** Подвижная фаза: 20 мМ аммиак в изопропаноле (IPA), скорость потока: 4 мл/мин; колонка: Chiralpak ADH (250 x 4.6 мм, 5 мкм).

**Метод В:** Подвижная фаза: 20 мМ аммиака в метаноле, скорость потока: 10 мл/мин; колонка: YMC Cellulose C (250 x 4.6 мм, 5 мкм).

20 **Метод С:** Подвижная фаза: 20 мМ аммиак в изопропаноле (IPA) , скорость потока: 4 мл/мин; колонка: Lux A1 (250 x 4.6 мм, 5 мкм).

**Method D:** Подвижная фаза: 20 мМ аммиак в MeOH, скорость потока: 4 мл/мин; колонка: Chiralpak ADH (250 x 4.6 мм, 5 мкм).

25 **Метод Е:** Подвижная фаза: изопропанол (IPA), скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250 x 4.6 мм, 5 мкм).

**Условия анализа препаративной ВЭЖХ:**

**Метод А:** А-0.1% ТФУК в H<sub>2</sub>O, В-MeOH или CAN; колонка: Sunfire C8 (19 x 250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30 x 250 мм, 10 мкм).

30 **Метод В:** А-10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> в H<sub>2</sub>O, В-MeOH or ACN, Column: Sunfire C8 (19 x 250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30 x 250 мм, 10 мкм).

**Условия анализа хиральной препаративной СКЖХ:**

**Название прибора:** THAR-SFC 80, THAR-SFC 200 и PIC SFC 10-150

Соотношение между CO<sub>2</sub> и со-растворителем в диапазоне между 50:50 и 90:10

**Метод А:** Подвижная фаза: 20 мМ аммиак в изопропанол (IPA); скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak ADH (250 x 30 мм, 5 мкм).

5 **Метод В:** Подвижная фаза: 20 мМ аммиак в метаноле; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: YMC Cellulose C (250 x 30 мм, 5 мкм).

**Метод С:** Подвижная фаза: 20 мМ аммиак в изопропанол (IPA) ; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: Lux A1 (250 x 30 мм, 5 мкм).

**Method D:** Подвижная фаза: 20mM аммиак в MeOH; скорость потока: 4 мл/мин; колонка: Chiralpak ADH (250 x 30 мм, 5 мкм).

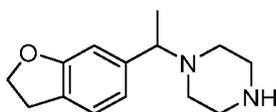
10 **Метод Е:** Подвижная фаза: изопропанол (IPA), скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Phenomenex Lux Amylose-1 (250 x 30 мм, 5мкм).

**Химические реакции при под действием микроволн:** осуществляли на микроволновом реакторе с одним режимом Initiator™ Sixty от Biotage.

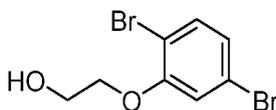
15

**Общие условия флэш-хроматографии,** использующиеся для очистки Промежуточных соединений или соединений Формулы I: силикагель 230-400 меш; градиенты, используемые для элюирования: от 10 до 80% EtOAc в петролейном эфире или от 1 до 15% MeOH в ДХМ

20 **Промежуточное соединение 1: (1-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин)**



*Этап 1: 2-(2, 5-дибромфенокси)этан-1-ол*



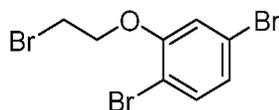
25 К перемешиваемому раствору 1, 4-дибром-2-фторбензола (Combi-Blocks, 1000 г, 3.94 моль) в этиленгликоле (5100 мл), добавляли NMP (N-метил-2-пирролидон) (500 мл) при к.т. в атмосфере азота. Затем добавляли KO<sup>t</sup>Bu (1547 г, 1.38 моль) порциями на протяжении 45 мин при 5 °С и нагревали полученную смесь при 90 °С в течение 16 ч. Завершение реакции отслеживали методом ВЭЖХ (Метод А), затем реакционную смесь охлаждали до КТ,  
30 разбавляли водой (2000 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное твердое

вещество фильтровали и промывали этиленгликолем (2 x 300 мл). К фильтрату добавляли воду (16000 мл), охлаждали до 10 °С и перемешивали в течение 1 ч при той же температуре для полного осаждения твердых вещества. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой (2 x 1000 мл), петролейным эфиром (3 x 1000 мл) и сушили под вакуумом.

5 Твердое вещество дистиллировали совместно с толуолом (3 x 500 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 78% (910 г, белое твердое вещество). <sup>1</sup>**H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 4.14 (t, J = 4.0 Гц, 2H), 4.01 (q, J = 3.6 Гц, 2H). **ЖХМС:** (Метод А) 296.0 (M+H), Время удерживания 3.9 мин, 98.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 3.7 мин, 99.5% (Макс.).

10

*Этап 2: 1, 4-дибром-2-(2-бромэтокси)бензол*

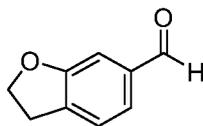


К перемешиваемому раствору 2-(2, 5-дибромфенокси)-этан-1-ола (910.0 г, 3.07 моль) в толуоле (6370 мл), добавляли PBr<sub>3</sub> (Aldrich, 145 мл, 1.54 моль) в атмосфере азота при 0 °С на протяжении 15 мин. Полученную смесь нагревали при 90 °С в течение 4 ч, а затем охлаждали до 0 °С. Добавляли PBr<sub>3</sub> (13.57 мл, 142.92 ммоль), а затем медленно добавляли воду (20 мл) и продолжали нагревание при 90 °С в течение 3 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь охлаждали до 10 °С и нейтрализовали 1 н. раствором NaOH (2200 мл). Слой твердого вещества молочного цвета, образовавшийся сразу после нейтрализации, фильтровали через слой целита. Органический слой отделяли, промывали водой (1820 мл), соевым раствором (1820 мл) и сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем его выпаривали при 45 °С под вакуумом. Полученный неочищенный материал растворяли в EtOAc (3185 мл), органический слой промывали водой (1820 мл), соевым раствором (1820 мл) и сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

25 Органический слой выпаривали при 40 °С при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 86% (946 г, белое твердое вещество). <sup>1</sup>**H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.54 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Гц, 1H), 7.13-7.10 (m, 1H), 4.45 (t, J = 1.2 Гц, 2H), 3.82 (t, J = 1.6 Гц, 2H). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 4.7 мин, 93.0% (Макс.).

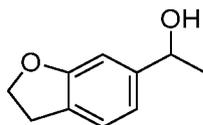
30

*Этап 3: 2, 3-дигидробензофуран-6-карбальдегид*



К перемешиваемому раствору 1, 4-дибром-2-(2-бромэтокс)бензола (946 г, 2.64 моль) в безводном ТГФ (9.5 л) в атмосфере азота, медленно добавляли *n*-бутиллитий (1812 мл, 2.89 моль, 1.6 М в гексане) на протяжении 30 мин при -78 °С и продолжали перемешивание в течение 1 ч при той же температуре. Вторую партию *n*-бутиллития (1812 мл, 2.89 моль, 1.6 М в гексане) медленно добавляли на протяжении 30 мин при -78 °С и продолжали перемешивание в течение еще 1 ч. Затем медленно добавляли ДМФА (408 мл, 5.27 моль) при той же температуре и перемешивали смесь в течение 45 мин. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь нагревали до 10 °С, 5  
нейтрализовали добавлением насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (3784 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 2800 мл). Объединенный органический слой промывали водой (2838 мл), солевым раствором (2838 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при 40 °С при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 96% в неочищенном виде (404 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.90 (s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Гц, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.60 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 3.27 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.9 мин, 84.3% (Макс.). 10  
15

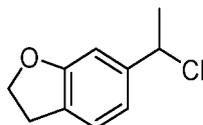
*Этап 4: 1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ол*



К перемешиваемому раствору 2, 3-дигидробензофуран-6-карбальдегида (404 г, 2.73 моль) в безводном ТГФ (4040 мл) в атмосфере азота, медленно добавляли раствор метилмагнийхлорида (1820 мл, 5.45 моль, 3М в ТГФ) на протяжении 30 мин при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали с применением насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl (1616 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 2828 мл). Объединенный органический слой промывали водой (1616 мл), солевым раствором (1616 мл), сушили с использованием Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при 45 °С при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 60-120 меш, элюент: 18% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. 20  
25  
30

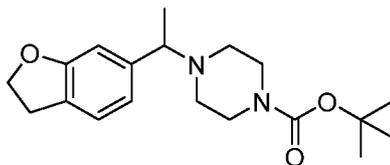
**Выход:** 46% (210 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.12 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.77 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.05 (d, *J* = 4.4 Гц, 1H), 4.66-4.60 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 3.12 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 1.28 (t, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 147.0 (M-H<sub>2</sub>O+H), Время удерживания 2.7 мин, 90.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.6 мин, 91.7% (Макс.).

*Этап 5: 6-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензофуран*



К перемешиваемому раствору 1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ола (200 г, 1.22 ммоль) в ДХМ (1600 мл) при 0 °С, оксалилхлорид (155 мл, 3.66 ммоль), добавляли каталитическое количество диметилформамида (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 16 ч. затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и дистиллировали совместно с безводным ДХМ (3 x 500 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 97% (crude) (220 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.32 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.6 Гц, 2H), 5.28 (q, *J* = 13.2 Гц, 1H), 4.52 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 3.15 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 1.75 (d, *J* = 8.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 147.2 (M+H-chloro), Время удерживания 4.2 мин, 77.2% (Макс.).

*Этап 6: трет-бутил-4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат*

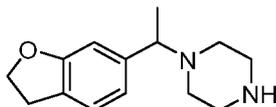


К перемешиваемому раствору трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (562 г, 3.02 моль) в ДМФА (2000 мл), добавляли 6-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензофуран (220 г, 1.21 моль) в ДМФА (400 мл) и перемешивали полученную смесь при 50 °С в течение 20 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 1000 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл), сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 60-120 меш, элюент: 22% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 35% (210 г, бледно-коричневое

смолистое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.13 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.49 (q, *J* = 8.8 Гц, 2H), 3.33-3.26 (m, 3H), 3.12 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 2.33-2.22 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 333.0 (M+H), Время удерживания 3.2 мин, 71.8% (Макс.).

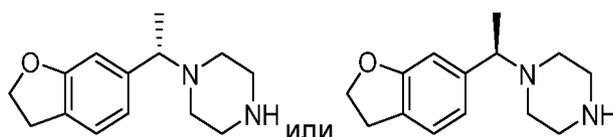
5

Этап 7: 1-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин



К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (202 г, 608.4 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл), добавляли HCl в диоксане (4M, 1000 мл) при 0 °С. Затем реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ВЭЖХ (Метод А). затем реакционную смесь фильтровали и промывали 1, 4-диоксаном (200 мл), EtOAc (200 мл), ацетонитрил (200 мл) и диэтиловым эфиром (200 мл). Полученное твердое вещество растворяли в воде (350 мл) и промывали этилацетатом (3 x 300 мл). Водный слой подщелачивали 5 н. раствором NaOH (300 мл) до pH = 13 и экстрагировали этилацетатом (2 x 300 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 60-120 меш, элюент: 10% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 73% (103 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.12 (d, *J* = 9.6 Гц, 1H), 6.73-6.67 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 3.26 (q, *J* = 6.6 Гц, 1H), 3.12-3.09 (m, 2H), 2.64-2.61 (m, 4H), 2.26-2.20 (m, 4H), 1.21 (d, *J* = 6.6 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 233.0 (M+H), Время удерживания 1.7 мин, 92.1% (Макс.).

25 **Промежуточное соединение 2: (S)-1-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин or (R)-1-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин**

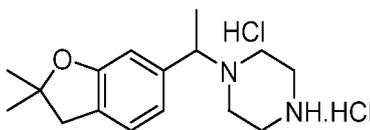


К перемешиваемому раствору 1-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазина (102 г, 439.7 ммоль) в 5% растворе воды в метаноле (1236 мл, 12 об.), добавляли D-ди-*n*-анизоилвинную кислоту (92.86 г, 219.8 ммоль) при к.т. и нагревали с обратным

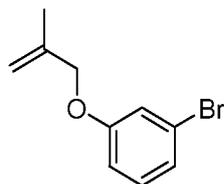
30

холодильником в течение 30 мин. В первом случае весь материал растворяли, а затем соль осаждали в форме белого твердого вещества. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, а затем собирали твердое вещество фильтрацией и промывали дважды 5% водой в метаноле (2 x 1.0 л). Оптическая чистота твердого вещества составляла 87% э.и. Твердое  
5 вещество нагревали с обратным холодильником в метаноле, содержащем 5% воды 12 об. (1.2 л). Смеси давали остыть до КТ и перемешивали в течение ночи, а затем собирали твердое вещество фильтрацией и промывали дважды с 5% воды в метаноле (2 x 1.0 л). Оптическая чистота твердого вещества составляла 94% э.и. Твердое вещество снова  
10 растворяли в нагреваемом с обратным холодильником метаноле, содержащем 5% воды (1.2 л). Смеси давали остыть до КТ и перемешивали в течение ночи, а затем собирали твердое вещество фильтрацией и промывали 5% воды в метаноле (1.2 л). Оптическая чистота твердого вещества составляла 97.94% э.и. (энантиомерная чистота: 98.9%). Последнее сушили в вакууме, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде соли D-ди-*p*-анизоилвинной кислоты (1-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазина  
15 геми((2R,3R)-2,3-бис((4-метоксибензоил)окси)сукцинат)). **Выход:** 33% (65 г, беловатое твердое вещество). Это твердое вещество растворяли в воде (100 мл) и подщелачивали полученный раствор (pH = 14) с использованием 5н. раствора NaOH (200 мл). Это соединение экстрагировали этилацетатом (2 x 500 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (500 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Его  
20 выпаривали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 59% (30.5 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.12 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.72 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.49 (t, *J* = 8.7 Гц, 2H), 3.30 (q, *J* = 6.6 Гц, 1H), 3.12 (t, *J* = 8.6 Гц, 2H), 2.65-2.62 (m, 4H), 2.20-2.17 (m, 4H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 233.0 (M+N), Время удерживания 1.6 мин, 84.2% (Макс.).  
25 **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.6 мин, 85.8% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод D) Время удерживания 3.0 мин, 97.8% (Макс.).

**Промежуточное соединение 3: 1-(1-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин дигидрохлорид**

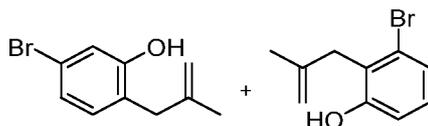


Этап 1: 1-бром-3-((2-метилаллил)окси)бензол



К перемешиваемому раствору 3-бромфенола (Oakwood Products, 10.0 г, 28.90 ммоль) в безводном ацетоне (60 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (8 г, 86.7 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли 2-метил-3- бромпропилен (3.2 мл, 31.7 ммоль) и нагревали  
5 реакционную смесь с обратным холодильником в течение 6 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали часть фильтрата под вакуумом. Полученный неочищенный материал использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки. **Выход:** 84% (11.0 г, коричневая жидкость).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ): 7.28 (s, 1H), 7.17-7.01 (m, 2H), 6.89-6.86 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.85 (s, 3H).

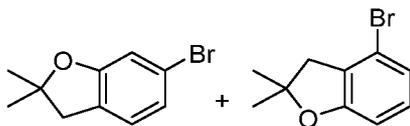
*Этап 2: 5-бром-2-(2-метилаллил)фенол и 3-бром-2-(2-метилаллил)фенол*



1-бром-3-((2-метилаллил)окси)бензол (11.0 г, 48.4 ммоль) добавляли в полиэтиленгликоль (50 мл) при к.т. и перемешивали реакционную смесь при 250 °С в течение 1 ч под действием микроволнового излучения. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), к полученной смеси добавляли воду (100 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи  $Na_2SO_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 30-50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. Смесь региоизомеров (1.4:1) использовали для следующего этапа без дополнительной обработки. **Выход:** 91% (10 г, коричневая жидкость).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.28 (s, 1H), 7.21-6.90 (m, 2H), 6.96-6.80 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.82 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод В) 225.0 (M-N), Rt1: 6.4 мин, 52.3%, время удерживания 2: 6.6 мин, 36.3% (Макс.).

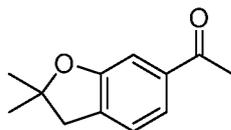
25

*Этап 3: 6-бром-2, 2-диметил-2,3-дигидробензофуран*

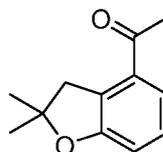


Перемешиваемый раствор смеси региоизомеров 5-бром-2-(2-метилаллил)фенола и 3-бром-2-(2-метилаллил)фенола (10 г, 44.0 ммоль) в муравьиной кислоте (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ и полностью концентрировали реакционную смесь под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 15% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. Смесь региоизомеров использовали на следующем этапе без дополнительной обработки. **Выход:** 80% (8 г, темно-коричневая жидкость). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.98 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 6.8, 2.4 Гц, 1H), 3.03 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 2.96 (s, 1H), 1.51 (d, J = 2.0 Гц, 3H), 1.48 (d, J = 2.0 Гц, 3H).

*Этап 4: 1-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-он*



изомер А



изомер В

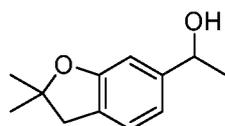
К дегазированному раствору смеси региоизомеров 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидробензофурана и 3-бром-2,2-диметил-2,3-дигидробензофурана (7.6 г, 33.5 ммоль) в безводном толуоле (100 мл) добавляли 1-этоксивинилтрибутилолово (14 мл, 40.15 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (940 мг, 1.2 ммоль) и нагревали полученную смесь при 90 °С в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем добавляли водный раствор HCl (6н., 50 мл) и перемешивали смесь при 40 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали (pH~8) с использованием твердого NaHCO<sub>3</sub>, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 55% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали изомер А и изомер В.

Анализ изомера А: **Выход:** 30% (2.2 г, бледно-желтая жидкость). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45 (dd, J = 7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.56

(s, 3H), 1.50 (s, 6H). **ЖХМС:** (Метод А) 191.0 (M+H), время удерживания 4.0 мин, 98.4%, (Макс.).

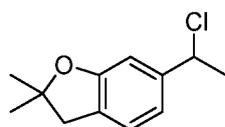
Isomer **B** analysis: **Выход:** 15% (500 мг, бледно-желтая жидкость). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.37 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.48 (s, 6H). **ЖХМС:** (Метод А) 191.0 (M+H), Время удерживания 4.2 мин, 99.2% (Макс.).

*Этап 5: 1-(2, 2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ол*



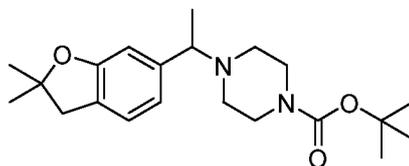
К перемешиваемому раствору 1-(2, 2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил) этан-1-она (2.1 г, 11.0 ммоль) в метаноле (11 мл) при 0 °С, NaBH<sub>4</sub> (838 мг, 22.0 ммоль) добавляли и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 60 мин. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 76% (crude) (1.6 г, коричневая жидкость). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 3.01 (s 2H), 1.50-1.48 (m, 9H). **ЖХМС:** (Метод А) 175.0 (M+H), Время удерживания 3.5 мин, 96.9% (Макс.).

*Этап 6: 6-(1-хлорэтил)-2, 2-диметил-2,3-дигидробензофуран*



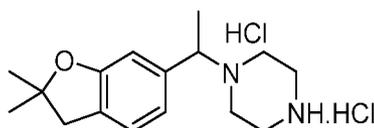
К перемешиваемому раствору 1-(2, 2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил) этан-1-ола (1.6 г, 8.32 ммоль) в ДХМ (10 мл), добавляли SOCl<sub>2</sub> (2.0 мл, 24.9 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки. **Выход:** 91% (1.75 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество).

Этап 7: трет-бутил-4-(1-(2, 2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат



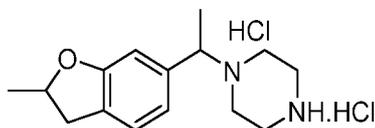
К перемешиваемому раствору 1-вос-пиперазина (960 мг, 22.19 ммоль) в ДМФА (3 мл)  
5 добавляли 6-(1-хлорэтил)-2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран (900 мг, 4.21 ммоль) и  
нагревали реакционную смесь при 70 °С в течение ночи. Завершение реакции отслеживали  
методом ТСХ, а затем выпаривали реакционную смесь под вакуумом. К полученной смеси (5  
мл) добавляли воду и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенный  
органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали  
10 под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage  
Isolera, элюент: 35% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в  
заголовке соединение. **Выход:** 46% (700 мг, бледно-коричневое смолистое твердое  
вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.06 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.75 (q, J = 8.0 Гц, 1H), 6.70 (s,  
1H), 3.47-3.32 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.86-2.85 (m, 2H), 2.45-2.44 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 15H). 1.36  
15 (d, J = 6.4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 361.0 (M+H), Время удерживания 3.7 мин, 63.4% (Макс.).

Этап 8: 1-(1-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазина дигидрохлорид

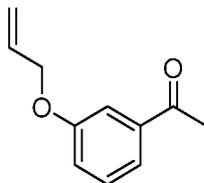


К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-(2, 2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-  
20 ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 1.94 ммоль) в безводном 1,4-диоксан (5 мл)  
добавляли раствор HCl в диоксане (4M, 10 мл) при 0 °С и перемешивали при к.т. в течение 2  
ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь  
концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в  
заголовке соединение. **Выход:** 93% (600 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц,  
25 CDCl<sub>3</sub>): 12.3 (s, 1H), 9.64 (s, 2H), 7.26 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 7.05-7.04 (m, 2H), 4.50 (bs, 1H), 3.80-  
3.10 (m, 1H), 3.40-3.10 (m, 9H), 1.67 (s, 3H), 1.42-1.41 (m, 6H). ЖХМС: (Метод А) 261.2 (M+H),  
Время удерживания 1.8 мин, 82.2% (Макс.).

**Промежуточное соединение 4: 1-(1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазина дигидрохлорид**



Этап 1: 1-(3-(аллилокси)фенил)этан-1-он

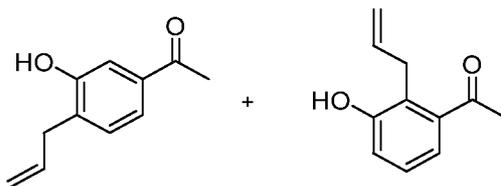


5

К перемешиваемому раствору 1-(3-гидроксифенил)этан-1-она (25 г, 18.36 моль) в безводном ацетоне (60 мл), добавляли  $K_2CO_3$  (81.2 г, 58.75 моль) при к.т. и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 10 мин. Затем добавляли аллилбромид (24 мл, 27.54 моль) и нагревали полученную смесь с обратным холодильником в течение 6 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ; затем реакционную смесь фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 93% (30 г, коричневая жидкость).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.56 (d,  $J$  = 8.0 Гц, 1H), 7.52 (t,  $J$  = 2.0 Гц, 1H) 7.39 (t,  $J$  = 7.6 Гц, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 8.2, 2.8 Гц, 1H), 6.12-6.11 (m, 1H), 5.46 (dd,  $J$  = 14.2, 1.2 Гц, 1H), 5.33 (dd,  $J$  = 10.6, 1.2 Гц, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).

15

Этап 2: Смесь 1-(4-аллил-3-гидроксифенил)этан-1-она и 1-(2-аллил-3-гидроксифенил)этан-1-она

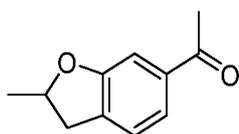


Раствор 1-(3-(аллилокси)фенил)этан-1-она (5.0 г, 36.7 ммоль) в полиэтиленгликоле (10 мл) перемешивали при 250 °С в течение 2 ч под действием микроволнового излучения. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), water (10 мл) к полученной смеси добавляли и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $Na_2SO_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera,

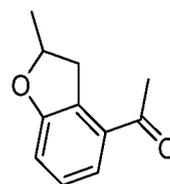
25

элюент: 30-50% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. На основании анализа методом ЖХМС соотношение между двумя региоизомерами составляло 1.5:1. Смесь региоизомеров использовали на следующем этапе без дополнительной обработки. **Выход:** 57% (17 г, pale коричневая жидкость). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50-7.49 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.01-6.99 (m, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.15 (s, H), 3.49 (d, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.08 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод В) 175.2 (M+H), время удерживания 1: 4.9 мин, 53.8%; время удерживания 2: 2.5 мин, 34.3% (Макс.).

10 **Этап 3:** 1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-она (Изомер А) и 1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-4-ил)этан-1-она (Изомер В)



Изомер А



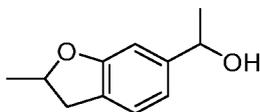
Изомер В

15 К перемешиваемому раствору 1-(4-аллил-3-гидроксифенил)этан-1-она и 1-(2-аллил-3-гидроксифенил)этан-1-она (17 г, 96.4 ммоль) в безводном ДХМ (60 мл), добавляли хлорид циркония (44 г, 0.1929 моль) при к.т. и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 12 ч. затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, время регистрации: 1.5 ч (длинная регистрация), элюент: 4% EtOAc в гексане), в результате чего получали изомер А и изомер В.

20 Анализ изомера А: **Выход:** 6.0 % (1.5 г, коричневая жидкость). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49 (t, *J* = 9.2 Гц, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.57 (t, *J* = 1.2 Гц, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 3.5 мин, 99.4% (Макс.).

25 Анализ изомера В: **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.37 (d, *J* = 7.60 Гц, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.60 Гц, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.49-1.47 (m, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 177.3 (M+H), Время удерживания 3.7 мин, 74.5% (Макс.).

**Этап 4:** 1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ол

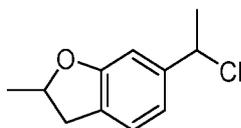


К перемешиваемому раствору 1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-она (0.32 г, 1.82 ммоль) в метаноле (7.4 мл, 20 об.) при 0 °С, добавляли NaBH<sub>4</sub> (0.14 мл, 3.60 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 60 мин. После завершения реакции

5 (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (5 мл) и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (5 мл), сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 82.5% (неочищенный продукт, 0.25 г, коричневая жидкость). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.12 (d, J =

10 7.4 Гц, 1H), 6.85 (d, J = 7.4 Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.97-4.95 (m, 1H), 4.87-4.86 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 1.48-1.47 (m, 6H). **ЖХМС:** (Метод А) 161.2 (M-H<sub>2</sub>O+H), Время удерживания 3.1 мин, 99.7% (Макс.).

*Этап 5: 6-(1-хлорэтил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран*



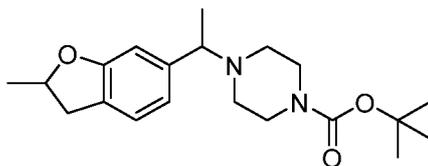
15 К перемешиваемому раствору 1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ола (0.25 мг, 1.90 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли SOCl<sub>2</sub> (0.5 мл, 5.8 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали методом

20 ТСХ), реакционную смесь концентрировали под вакуумом и дистиллировали полученный неочищенный продукт совместно с дихлорметаном (2 x 10 мл), в результате чего получали

указанное в заголовке соединение. Полученное твердое вещество использовали затем на следующем этапе без дальнейшей очистки. **Выход:** 80% (275 мг, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.13 (d, J = 7.5 Гц, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.09-4.90 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 1.83 (d, J = 8.00 Гц, 3H), 1.46 (d, J =

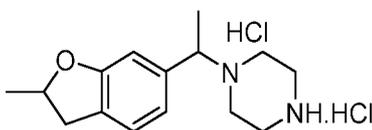
25 6.3 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 161.2 (M-HCl+H), Время удерживания 4.3 мин 65.2% (Макс.).

*Этап 6: трет-бутил-4-(1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат*



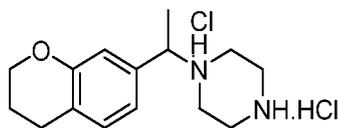
К перемешиваемому раствору 1-Вос-пиперазина (658 мг, 11.7 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 6-(1-хлорэтил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран (580 мг, 2.9 ммоль) и ТЭА (1.6 мл, 11.7 ммоль) и нагревали при 70 °С в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, а затем выпаривали реакционную смесь под вакуумом. К полученной смеси (5 мл) добавляли воду и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 35% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 31% (250 мг, бледно-коричневая смола). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.06 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.47-3.32 (m, 1H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.45-2.42 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 4H), 1.47-1.42 (m, 12H), 1.36 (d, J = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 347.3 (M+H), Время удерживания 3.7 мин, 63.4 % (Макс.).

15 **Этап 7: 1-(1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин дигидрохлорид**

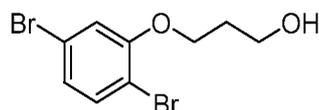


К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (250 мг, 0.08 ммоль) в безводном 1,4-диоксан (5 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4M, 10 мл) при 0 °С и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 93% (600 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.79-9.61 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 7.09-7.03 (m, 2H), 4.97-4.51 (m, 1H), 3.51 (q, J = 6.6 Гц, 1H), 3.83-3.31 (m, 8H), 3.16-3.13 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.6 Гц, 3H), 1.52 (d, J = 6.4 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение 5: 1-(1-(хроман-7-ил)этил)пиперазин дигидрохлорид**

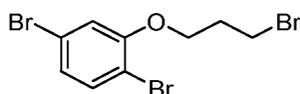


Этап 1: 3-(2, 5-дибромфенокси)пропан-1-ол



К перемешиваемому раствору 1, 4-дибром-2-фторбензола (15 г, 59.28 ммоль) в пропан-1, 3-  
5 диоле (90 мл), добавляли NMP (N-метил-2-пирролидон) (7 мл) при к.т. в атмосфере азота. Затем медленно добавляли KO<sup>t</sup>Bu (27.88 г, 207.5 ммоль) на протяжении 20 мин при 10 °С и нагревали полученную реакционную смесь при 100 °С в течение 12ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (200 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Полученное твердое вещество  
10 фильтровали и промывали этиленгликолем (2 x 50 мл). К фильтрату добавляли воду (400 мл), реакционную смесь охлаждали до 10 °С и перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали водой (2 x 50 мл), петролейным эфиром (3 x 50 мл) и сушили под вакуумом. Твердое вещество  
15 дистиллировали совместно с толуолом (3 x 50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 88% (16 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.4 Гц, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Гц, 2H), 3.69 (t, J = 6.4 Гц, 2H), 2.42-2.41 (m, 2H).

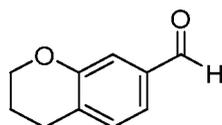
Этап 2: 1, 4-дибром-2-(3-бромпропокси)бензол



20 К перемешиваемому раствору 3-(2, 5-дибромфенокси)пропан-1-ола (16 г, 51.96 ммоль) в толуоле (1351 мл), медленно добавляли PBr<sub>3</sub> (5.06 г, 18.70 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота на протяжении 15 мин и нагревали при 90 °С в течение 2 ч. затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С, медленно добавляли воду (2 мл) и продолжали нагревание при 90 °С в  
25 течение 8 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь охлаждали до 10 °С и нейтрализовали 2н. раствором NaOH (100 мл). Органический слой промывали водой (200 мл), соевым раствором (200 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали при 45 °С под вакуумом. Полученный неочищенный материал разбавляли этилацетатом (250 мл), органический слой промывали водой (250 мл),

солевым раствором (250 мл) и сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученный органический слой выпаривали при 40 °С при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 88% (17 г, беловатое твердое вещество).

5 *Этап 3: хроман-7-карбальдегид*

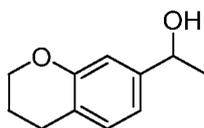


К перемешиваемому раствору 1,4-дибром-2-(3-бромпропокси)бензола (5 г, 13.5 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) в атмосфере азота, медленно добавляли *n*-бутиллитий (9.3 мл, 14.87 ммоль, 1.6 М в гексане) на протяжении 30 мин при -78 °С и продолжали в течение 1 ч при той же температуре. Вторую партию *n*-бутиллития (9.3 мл, 14.87 ммоль, 1.6 М в гексане) медленно добавляли на протяжении 30 мин при -78 °С и продолжали перемешивание в течение еще 1 ч. Затем медленно добавляли ДМФА (1.73 г, 27.04 ммоль) при той же температуре и поддерживали -78 °С в течение еще 5 мин. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь нагревали до 10 °С и нейтрализовали добавлением насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл) и промывали объединенный органический слой водой (200 мл), солевым раствором (200 мл). Органический слой сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при 40 °С при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение, которое использовали затем на следующем этапе без дальнейшей очистки.

15 **Выход:** 82% (1.8 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.16 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 4.62 (t,  $J = 4.0$  Гц, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 2H).

20

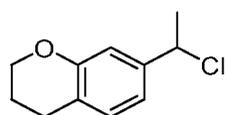
*Этап 4: 1-(хроман-7-ил)этан-1-ол*



25 К перемешиваемому раствору хроман-7-карбальдегида (1.8 г, 12.33 ммоль) в безводном ТГФ (18 мл) в атмосфере азота, медленно добавляли раствор метилмагнийхлорида (7.5 мл, 22.47 ммоль, 3 М в ТГФ) на протяжении 30 мин при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали

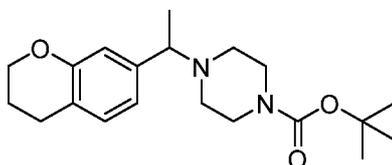
реакционную смесь с использованием насыщ. раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), соевым раствором (30 мл), сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали при 45 °С при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 15% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 30% (600 мг, бледно-желтая смолистая жидкость).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.04 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.86 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Гц, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 4.85 (q,  $J = 6.4$  Гц, 1H), 4.21 (t,  $J = 5.2$  Гц, 2H), 2.81 (t,  $J = 6.4$  Гц, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.52 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 161.1 (M+N-H<sub>2</sub>O),  
5  
10  
Время удерживания 2.2 мин, 59.2% (Макс.).

*Этап 5: 7-(1-хлорэтил)хроман:*



К перемешиваемому раствору 1-(хроман-7-ил)этан-1-ола (600 мг, 3.37 ммоль) в ДХМ (60 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли тионилхлорид (0.75 мл, 10.11 ммоль) и каталитическое количество диметилформамида (0.01 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал дистиллировали совместно с безводным ДХМ (3 x 500 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение, которое использовали на следующем этапе без  
15  
20  
дополнительной очистки. **Выход:** 97% (неочищенное) (630 мг, бледно-коричневое смолистое твердое вещество).

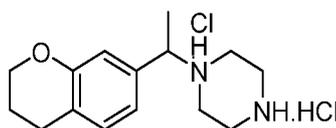
*Этап 6: трет-бутил-4-(1-(хроман-7-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат:*



К перемешиваемому раствору трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (684 мг, 3.67 ммоль) в ДМФА (6.0 мл), 7-(1-хлорэтил) добавляли хроман (600 мг, 3.06 ммоль) и ТЭА (2.1 мл) и нагревали при 50 °С в течение 20 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), затем реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым  
25

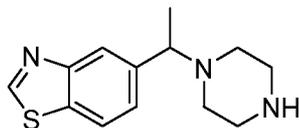
раствором (50 мл), фильтровали и сушили с использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученную неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 22% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 41% (700 мг, бледно-желтое смолистое твердое вещество).  **$^1\text{H}$ -ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7.00 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 6.74 (d,  $J = 1.6$  Гц, 1H), 4.20 (t,  $J = 5.2$  Гц, 2H), 3.43-3.42 (m, 5H), 2.80 (t,  $J = 6.8$  Гц, 2H), 2.45-2.42 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.49-1.26 (m, 12H). **ЖХМС:** (Метод А) 347 (M+H), Время удерживания 2.3 мин, 69% (Макс.).

10 **Step7: 1-(1-(хроман-7-ил)этил)пиперазин дигидрохлорид:**

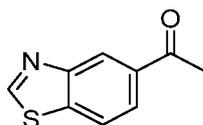


К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(1-(хроман-7-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (700 мг, 608.4 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл), добавляли HCl в диоксане (4M, 1000 мл) при 0 °C и перемешивали при к.т. в течение 19 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь концентрировали под вакуумом и дистиллировали совместно с безводным ДХМ (3 x 100 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 87% (570 мг, бледно-желтая смолистая жидкость).  **$^1\text{H}$ -ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  12.14 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.16-7.04 (m, 3H), 4.61-4.60 (m, 1H), 4.16-3.13 (m, 4H), 3.64-3.41 (m, 4H), 3.93-3.33 (m, 2H), 2.94-1.89 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 247.3 (M+H), Время удерживания 1.6 мин, 49.8% (Макс.).

**Промежуточное соединение 6: 5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол**

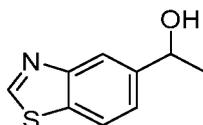


25 **Этап 1: 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-он:**



К дегазированному раствору 5-бромбензотиазола (Combi-Blocks, 750 г, 3.51 моль) в безводном толуоле (6 л), 1-этоксивинилтрибутилолово (1.42 л, 4.21 моль), а затем добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (105.6 г, 150.7 ммоль) при к.т. и нагревали полученную смесь при 90 °С в течение 16 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (1 л). Фильтрат выпаривали под вакуумом и добавляли к неочищенной смеси 5н. раствор HCl (2.5 л). Полученный раствор светло-коричневого цвета перемешивали при к.т. в течение 1.5 ч, нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> (12 л) на протяжении 1 ч при 0 °С и экстрагировали этилацетатом (2 x 5 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2.5 л), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал растворяли в ДХМ (750 мл), к нему добавляли гексан (3 л), фильтровали полученное твердое вещество и промывали твердые вещества метил-третбутиловым эфиром (МТБЕ) (4 л). Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом и растворяли остаток в EtOAc (2.5 л). К полученному раствору добавляли уголь (35 г). Органический слой перемешивали в течение 6 ч при к.т. и фильтровали и промывали твердые вещества этилацетатом (1 л). Органический слой концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 79% (475 г, светло-коричневое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.53 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (dd, J = 8.4, 1.3 Гц, 1H), 2.71 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод С) 178.0 (M+H), Время удерживания 1.4 мин, 98.5% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) время удерживания 2.6 мин, 97.2% (Макс.).

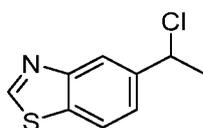
*Этап 2: 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ол:*



К перемешиваемому раствору 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-он (475 г, 2.68 моль) в метаноле (4.75 л) порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (152.28 г, 4.03 моль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ. Затем реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (400 мл) при 0 °С и концентрировали под вакуумом. К полученной неочищенной смеси добавляли воды (2.5 л) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 2.5 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 л), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

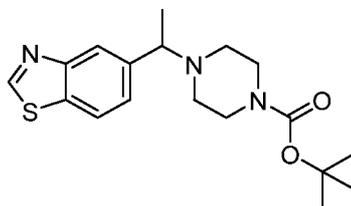
концентрировали под вакуумом. Полученное неочищенное твердое вещество растирали со смесью гексан: диэтиловый эфир (8:2) и декантировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединения. **Выход:** 93% в неочищенном виде (440 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.37 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 5.32 (d, *J* = 4.0 Гц, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод С) 180.1 (M+N), Время удерживания 1.2 мин, 98.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 99.5% (Макс.).

*Этап 3: 5-(1-хлорэтил)бензо[d]тиазол:*



К перемешиваемому раствору 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ола (440 г, 2.46 моль) в ДХМ (4.4 л) добавляли по каплям тионилхлорид (534 мл, 7.37 моль) на протяжении 30 мин при 0 °С и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч при 0-10 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ. затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал дистиллировали совместно с безводным ДХМ (3 x 400 мл), сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединения, которое использовали на следующем этапе без дальнейшей очистки. **Выход:** 100% в неочищенном виде (488 г, yellow solid). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 10.79 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод С) 198.1 (M+N), Время удерживания 2.0 мин, 50.1% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 3.9 мин, 66.8% (Макс.).

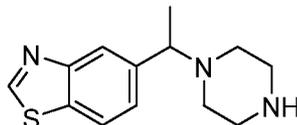
*Этап 4: трет-бутил-4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат:*



К перемешиваемому раствору трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (522 г, 2.97 моль) и ТЭА (2.5 л, 17.34 моль) в ДМФА (2 л) добавляли по каплям 5-(1-хлорэтил)бензо[d]тиазол (488 г, 2.48 моль) в ДМФА (3 л) при к.т. в атмосфере азота atm и нагревали реакционную смесь до 60 °С в течение 24 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем

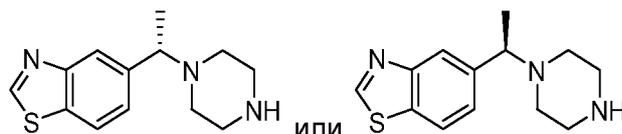
реакционную смесь охлаждали до к.т. К полученной смеси добавляли воду (10 л) и экстрагировали водный слой этилацетатом (6 x 2 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2.5 л), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 60-120 меш, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 81% (700 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.45 (q, *J* = 6.8 Гц, 1H), 3.34-3.29 (m, 4H), 2.37-2.27 (m, 4H), 1.41-1.18 (m, 12H). **ЖХМС:** (Метод А) 348.1 (M+H), Время удерживания 1.6 мин, 85.6% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.89 мин, 81.5% (Макс.).

*Этап 5: 5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол*



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (700 г, 2.02 моль) в 1,4-диоксане (3 л) добавляли по каплям раствор HCl в диоксане (3.50 л, 4M) при 0 °C и перемешивали полученный раствор при к.т. в течение 6 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь концентрировали под вакуумом и растирали полученный неочищенный материал с EtOAc (2 x 1 л). Соль-гидрохлорид растворяли в воде (2.5 л) и промывали водный слой этилацетатом (3 x 2 л) и ДХМ (3 x 2 л). Полученный водный слой подщелачивали 6-нормальным NaOH (pH ~12) и экстрагировали этилацетатом (3 x 2 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл), водой (500 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 70% (350 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.58 (q, *J* = 6.8 Гц, 1H), 2.71-2.68 (m, 4H), 2.37-2.27 (m, 4H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 248.1 (M+H), Время удерживания 0.88 мин, 97.3% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.6 мин, 99.1% (Макс.).

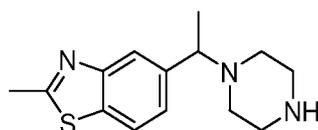
**Промежуточное соединение 7: (S)-5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол or (R)-5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол**



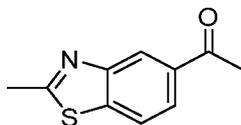
К перемешиваемой смеси промежуточного соединения **6** (100 г, 405.0 ммоль) в EtOH (2 л, 20об.) добавляли D-ди-*п*-анизоилвинную кислоту (42.31 г, 101.2 ммоль) при к.т. и нагревали при 90 °С в течение 20 мин. (примечание: наблюдали медленное образование соли через 3 - 5 мин после добавления D-ди-*п*-анизоилвинной кислоты). затем реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и промывали остаток на фильтре этиловым спиртом (EtOH )(2 x 250 мл, 5 об.), диэтиловым эфиром (250 мл) и сушили в высоком вакууме. Для повышения э.и. соль (66 г, 79% ее) затем нагревали с обратным холодильником в EtOH (1 л, 10 об.) в течение 24 ч и перемешивали при к.т. в течение ночи. Полученную соль фильтровали, промывали этанолом (EtOH) (200 мл, 2 об.), диэтиловым эфиром (200 мл) и сушили в высоком вакууме. Эту же процедуру повторяли и достигали э.и. 96.1% (21.2 г). Этот этап повторяли в масштабе 300 г, в результате чего получали соль (113.2 г).

15 Полученную как описано выше соль (134.4 г) растворяли в воде (300 мл), подщелачивали до pH ~14.6 н. раствором NaOH (350 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 1 л). Объединенный слой в EtOAc промывали солевым раствором (2 x 1 л), водой (300 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (соотношение энантиомеров 20 97.41:2.58%). **Выход:** 85% (63.0 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 3.55 (q, *J* = 6.8 Гц, 1H), 2.67-2.66 (m, 4H), 2.34-2.25 (m, 4H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 248.2 (M+H), Время удерживания 1.5 мин, 98.5% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.6 мин, 98.7% (Макс.). **Хиральная ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 11.1 25 мин, 97.4% (Макс.).

**Промежуточное соединение 8: 2-метил-5-(1-(пиперазин-1-ил) этил)бензо[*d*]тиазол**

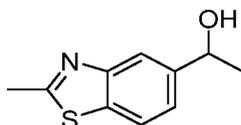


Этап 1: 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-он



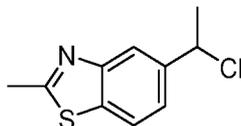
К дегазированному раствору 5-бром-2-метилбензо[d]тиазола (10 г, 43.85 ммоль, Combi block) в безводном толуоле (40 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.07 г, 4.3 ммоль), а затем 1-этоксивинилтрибутилолово (16.2 мл, 48.2 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 90 °С в течение 16 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и фильтровали через целит. Полученный фильтрат выпаривали под вакуумом, а затем к неочищенному материалу добавляли бн. раствор HCl (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем нейтрализовали с использованием NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 80 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 60-80% EtOAc в гексане). **Выход:** 72% (6 г, yellow solid). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 11.2 Гц, 1H), 7.95 (d, *J* = 11.2 Гц, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 192.3 (M+H), Время удерживания 2.9 мин, 96.8% (Макс.).

Этап 2: 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ол



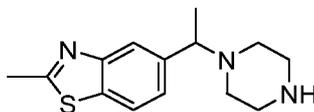
К перемешиваемому раствору 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-она (6 г, 31.31 ммоль) в метаноле (30 мл), NaBH<sub>4</sub> (2.37 г, 62.74 ммоль) порциями добавляли при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали льдом и выпаривали под вакуумом. К полученной реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 60 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 70-90% EtOAc в гексане). **Выход:** 87% (5.3 г, коричневое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.94 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 5.28 (d, *J* = 4.4 Гц, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 194.2 (M+H), Время удерживания 2.5 мин, 98.9% (Макс.).

Этап 3: 5-(1-хлорэтил)-2-метилбензо[d]тиазол



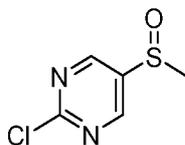
К перемешиваемому раствору 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил) этан-1-ола (5.3 г, 27.4 ммоль) в  
5 безводном ДХМ (50 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (4 мл, 54.8 ммоль) при 0 °С и  
перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ,  
затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и дистиллировали совместно с  
толуолом (10 мл). Полученный неочищенный материал сушили в высоком вакууме, в  
10 результате чего получали указанное в заголовке соединение, которое использовали на  
следующем этапе без дальнейшей очистки. **Выход:** 5.5 г (без очистки), коричневое масло.  
**<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.05-8.01 (m, 2H), 7.53 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 5.51 (q, *J* = 6.8  
Гц, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 212.2 (M+H), Время  
удерживания 4.2 мин, 36.1% (Макс.).

15 Этап 4: 2-метил-5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол

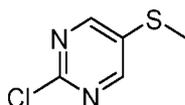


К перемешиваемому раствору пиперазина (13.6 г, 15.9 ммоль) в безводном ДХМ (80 мл)  
добавляли по каплям 5-(1-хлорэтил)-2-метилбензо[d]тиазол (4.2 г, 19.8 ммоль) в течение  
20 периода продолжительностью 20 мин и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение  
ночи. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) к полученной реакционной  
смеси добавляли воду (50 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Органический слой  
отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали  
25 флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 18-20% метанол в ДХМ), в результате чего  
получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 16% (870 мг, бледно-коричневое  
смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.6 Гц,  
1H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (t, *J* = 6.0 Гц, 4H),  
2.44-2.24 (m, 4H), 1.33 (d, *J* = 8.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 262.2 (M+H), Время удерживания  
1.8 мин, 97.3% (Макс.).

**Промежуточное соединение 9: 2-Хлор-5-(метилсульфинил)пиримидин**

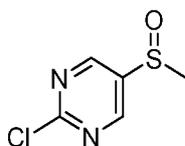


Этап 1: 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин



- 5 К перемешиваемому раствору 5-бром-2-хлорпиримидина (5 г, 25.8 ммоль) и 1, 2-диметилдисульфид (2.92 г, 31.02 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли *n*-BuLi (16.0 мл, 25.8 ммоль, 1.6 М в гексане) при -78 °С и перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) затем реакцию гасили путем добавления насыщенного NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (50
- 10 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 60-120 меш, элюент: 15% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 13% (0.6 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.50 (s, 2H), 2.56 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 161.1 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 95.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.4 мин, 98.5% (Макс.).

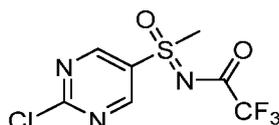
Этап 2: 2-хлор-5-(метилсульфинил)пиримидин



- 20 К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(метилтио)пиримидина (0.6 г, 2.49 ммоль) в ДХМ (2 мл, 10 об.) порциями добавляли *m*-CPBA (0.644 г, 3.23 ммоль) при 0 °С в течение 30 мин. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали 10%-м раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили с использованием
- 25 безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 10-12% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 33% (330 мг,

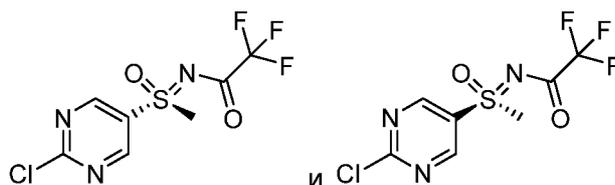
беловатое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ ):  $\delta$  8.88 (s, 2H), 2.92 (s, 3H).  $\text{ЖХМС}$ : (Метод А) 177.1 (M+H), Время удерживания 0.8 мин, 99.1% (Макс.).  $\text{ВЭЖХ}$ : (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 99.6% (Макс.).

5 Промежуточное соединение 10: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

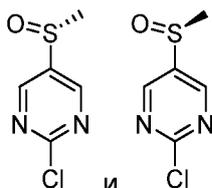


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 9 (0.9 г, 5.09 ммоль) в ДХМ (18.0 мл, 20 об.) добавляли трифторацетамид (1.15 г, 10.19 ммоль), MgO (0.8 г, 20.38 ммоль),  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (0.12 г, 0.25 ммоль) и  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (2.46 г, 7.64 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 16-18% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 74% (1.1 г, белое твердое вещество).  $\text{ЖХМС}$ : (Метод А) 288.0 (M+H), Время удерживания 3.8 мин, 71.1% (Макс.).

20 Промежуточное соединение 11 и Промежуточное соединение 12: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)-(R)-(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид и N-((2-хлорпиримидин-5-ил)-(S)-(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид



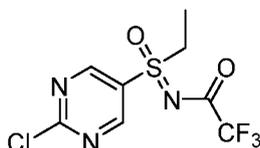
Этап 1: (R)-2-хлор-5-(метилсульфинил)пиримидин и (S)-2-хлор-5-(метилсульфинил)пиримидин:



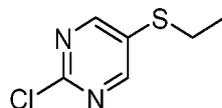
- Промежуточное соединение **9** (502 г, 2.84 моль) разделяли сверхкритической жидкостной хроматографией (Pic SFC 10-150; CO<sub>2</sub>: изопропанол (IPA) (70:30); колонка: Lux A1 (250 x 30); скорость потока: 100 мл/мин; длина волны: 210 нм; время цикла: 5 мин; противодавление: 100 бар, Метод E). Элюирующийся первым пик (250.0 л изопропанола (IPA)) концентрировали при 40 °С. **Выход:** 40% (201.0 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.05 (s, 2H), 2.98 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод A) 177.0 (M+N), Время удерживания 0.7 мин, 99.9% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод B) Время удерживания 2.04 мин, 99.8% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод E) время удерживания 2.1 мин, 100% (Макс.).
- 10 Элюирующийся вторым пик (250.0 л изопропанола (IPA)) концентрировали при 40 °С. **Выход:** 36% (180.0 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.04 (s, 2H), 2.98 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод A) 177.0 (M+N), Время удерживания 0.8 мин, 99.8% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод A) Время удерживания 1.02 мин, 98.8% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод E) время удерживания 4.6 мин, 99.7%.
- 15 *Этап 2: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)-(S)-(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид и N-((2-хлорпиримидин-5-ил)-(R)-(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид*
- К перемешиваемому раствору элюирующегося первым соединения, выделенного на этапе 1 (0.5 г, 2.8 ммоль), в ДХМ (5 мл) добавляли трифторацетамид (0.64 г, 5.66 ммоль), MgO (0.45 г, 11.3 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (0.062 г, 0.14 ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (1.36 г, 4.20 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ. затем реакционную смесь фильтровали через целит, промывали дихлорметаном. Органический слой концентрировали под вакуумом и очищали полученный неочищенный материал флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 25-28% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали Промежуточное соединение **11**. **Выход:** 86% (0.69 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод A) 191.9 (M-COCF<sub>3</sub>+H), Время удерживания 3.8 мин, 73.8%.
- 25
- 30 К перемешиваемому раствору элюирующегося вторым соединения, выделенного на этапе 1 (2.0 г, 0.01 ммоль), в ДХМ (20 мл, 10 об.) добавляли трифторацетамид (2.56 г, 0.226 ммоль), MgO (1.83 г, 0.05 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (250 мг, 0.56 ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (5.49 г, 0.016 ммоль) и перемешивали в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ,

затем реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 15-25% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали **Промежуточное соединение 12**. **Выход:** 62% (2.0 г, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 2H), 4.04 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 288.0 (M+N), Время удерживания 1.9 мин, 92.8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Время удерживания 3.8 мин, 96.1% (Макс.).

10 **Промежуточное соединение 13: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)(этил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид**

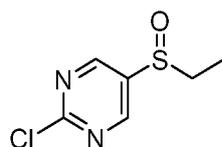


*Этап 1: 2-хлор-5-(этилтио)пиримидин*



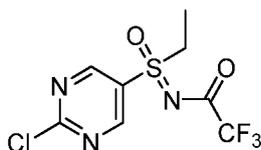
К перемешиваемому раствору трет-бутилнитрита (5.99 г, 58.13 ммоль) и 1,2-диэтилдисульфана (9.4 г, 77.51 ммоль) в ДХМ (200 мл) порциями добавляли 2-хлорпиримидин-5-амин (5 г, 38.75 ммоль) при к.т. в течение 30 мин и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали неочищенный материал, который очищали флэш-хроматографией (силикагель: 60-120 меш, элюент: 5% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 24% (1.6 г, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.74 (s, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 1.26-1.22 (m, 3H).

*Этап 2: 2-хлор-5-(этилсульфинил)пиримидин*



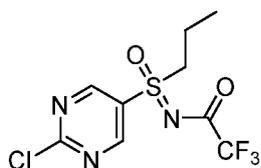
К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(этилтио)пиримидина (1.6 г, 9.16 ммоль) в ДХМ (32.0 мл, 20 об.), охлажденному до 0 °С, порциями добавляли *m*-CPBA (2.05 г, 11.90 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 0 °С в течение 30 мин. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали 10% раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 10-12% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 58% (1.0 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.99 (s, 2H), 3.31 (q, *J* = 8.6 Гц, 2H), 1.11 (t, *J* = 8.6 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 191.2 (M+N), Время удерживания 1.3 мин, 98.7% (Макс.).

*Этап 3: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)(этил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид*

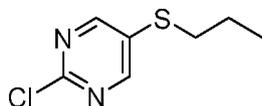


К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(этилсульфинил)пиримидина (0.95 г, 5.00 ммоль) в ДХМ (18.0 мл, 20 об.) добавляли трифторацетамид (1.13 г, 10.0 ммоль), MgO (0.8 г, 20.0 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (0.11 г, 0.25 ммоль) and PhI(OAc)<sub>2</sub> (2.41 г, 7.5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 16-18% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 63% (1.1 г, белое твердое вещество).

**Промежуточное соединение 14: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)(пропил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид**



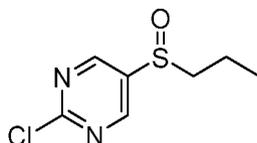
*Step-1: 2-хлор-5-(пропилтио)пиримидин*



5

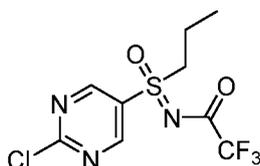
К перемешиваемому раствору трет-бутилнитрита (6.9 мл, 57.91 ммоль) и 1, 2-дипропилдисульфана (12 мл, 77.2 ммоль) в ДХЭ (200 мл) порциями добавляли 2-хлорпиримидин-5-амин (5.0 г, 38.61 ммоль, Angene) при к.т. в течение 30 мин и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции  
10 отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 20% EtOAc in Pet-Ether), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 25% (2.0 г, бледно-желтое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.72 (s, 2H), 2.68 (t, *J* = 9.2 Гц, 2H), 1.81-1.54 (m, 2H), 1.14-0.90 (m, 3H). **ЖХМС:**  
15 (Метод А) 189 (M+H), Время удерживания 3.7 мин, 94.5 (Макс.).

*Step-2: 2-хлор-5-(пропилсульфинил)пиримидин*



20 К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(пропилтио)пиримидина (2.3 г, 12.7 ммоль) в ДХМ (23 мл, 10 об.) порциями добавляли *m*-CPBA (Spectrochem, 1.89 г, 10.97 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 60 мин при 0 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали 10%м раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенный слой в ДХМ промывали солевым раствором (20  
25 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 60-70% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 43% (0.9 г, бледно-желтое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.01 (s, 2H), 3.19-3.00 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 6.0 Гц, 3H).

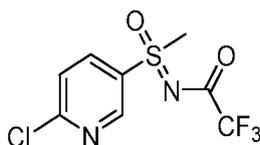
Этап 3: *N*-((2-хлорпиримидин-5-ил)(оксо)(пропил)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид



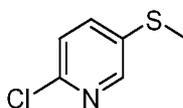
5 К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(пропилсульфинил)пиримидина (0.9 г, 4.07 ммоль) в ДХМ (20 мл, 10 об.) добавляли трифторацетамид (0.92 г, 8.10 ммоль), MgO (1.56 г, 16.30 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (90.11 мг, 0.20 ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (1.97 г, 6.11 ммоль) при к.т. и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и  
10 концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 16-18% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 78% (1.0 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.36 (s, 2H), 3.19-3.00 (m, 2H), 1.75-1.53 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 6.0 Гц, 3H).

15

Промежуточное соединение 15: *N*-((6-хлорпиридин-3-ил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид



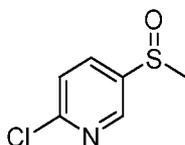
20 Этап 1: 2-хлор-5-(метилтио)пиридин



К перемешиваемому раствору трет-бутилнитрита (6.01 г, 58.33 ммоль) и диметилдисульфана (7.32 мл, 77.78 ммоль) в ДХЭ (50 мл) порциями добавляли 6-хлорпиридин-3-амин (5.0 г, 38.89  
25 ммоль) при к.т. в течение 30 мин и перемешивали при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь вливали в воду и

экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали title compound. **Выход:** 73% (4.5 г, бесцветная жидкость). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.30 (d, J = 2.8 Гц, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 2.54 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 160.2 (M+H), Время удерживания 2.3 мин, 95.4% (Макс.).

Этап 2: 2-хлор-5-(метилсульфинил)пиридин

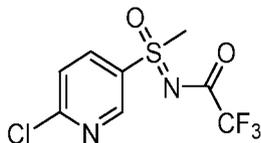


10

К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(метилтио)пиридина (4.5 г, 28.19 ммоль) в ДХМ (45 мл, 10 об.), охлажденному до 0 °С, порциями добавляли *m*-CPBA (6.32 г, 36.64 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали 10% раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 60-70% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 72% (3.5 г, бледно-желтое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.69 (d, J = 3.2 Гц, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 2.89 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 176.2 (M+H), Время удерживания 1.4 мин, 96.3% (Макс.).

20

Этап 3: *N*-((6-хлорпиридин-3-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

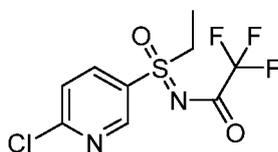


25

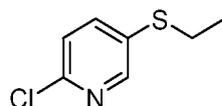
К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(метилсульфинил)пиридина (2.0 г, 11.42 ммоль) в ДХМ (20 мл, 10 об.) добавляли трифторацетамид (2.58 г, 22.85 ммоль), MgO (1.84 г, 45.68 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (252 мг, 0.57 ммоль) and PhI(OAc)<sub>2</sub> (5.52 г, 17.13 ммоль) и перемешивали

реакционную смесь при к.т. в течение ночи. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 16-18% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 86% (2.8 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.03 (s, 1H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод В) 190.9 (M-CF<sub>3</sub>CO), Время удерживания 2.6 мин, 96.4% (Макс.).

10 **Промежуточное соединение 16: N-((6-хлорпиридин-3-ил)(этил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид**

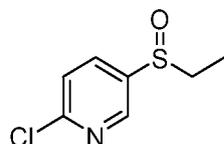


*Этап 1: 2-хлор-5-(этилтио)пиридин*



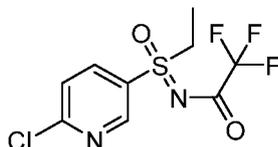
К перемешиваемому раствору трет-бутилнитрита (6.01 г, 58.0 ммоль) и 1, 2-диэтилдисульфона (9.6 мл, 78.0 ммоль) в ДХМ (75 мл, 15 об.) порциями добавляли 6-хлорпиридин-3-амин (5 г, 38.9 ммоль) при к.т. в течение 30 мин и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном (2 x 15 мл). Объединенный органический слой концентрировали под вакуумом и очищали полученный неочищенный материал флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 6-10% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 78% (5.3 г, бледно-желтая смолистая жидкость). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.35 (d, J = 2.3 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.07 (q, J = 7.2 Гц, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 174.0 (M+H), Время удерживания 3.9 мин, 97.1% (Макс.).

*Этап 2: 2-хлор-5-(этилсульфинил)пиридин*



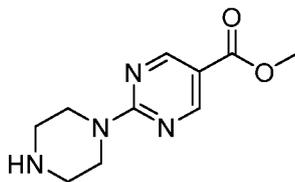
К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(этилтио)пиридина (5.3 г, 30.5 ммоль) в ДХМ (53 мл), охлажденному до -30 °С, порциями добавляли *m*-CPBA (Spectrochem, 6.85 г, 39.7 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч. Завершение реакции отслеживали методом  
5 ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали 10% водным NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл), слой ДХМ сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 60-65% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке  
10 соединения. **Выход:** 66% (3.8 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.65 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 190.2 (M+H), Время удерживания 1.9 мин, 98.4% (Макс.).

15 **Этап 3:** *N*-((6-хлорпиридин-3-ил)(этил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

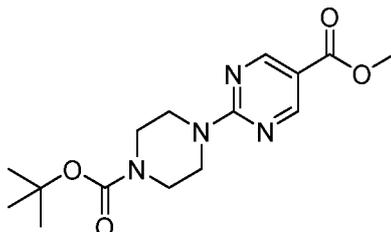


К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-(этилсульфинил)пиридина (3.8 г, 20.0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли трифторацетамид (4.5 г, 40.0 ммоль), MgO (3.2 г, 80.1 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (0.44 г, 1.0 ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (9.68 г, 30.0 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи.  
20 После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь фильтровали через целит, промывали дихлорметаном (2 x 20 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 30-35% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке  
25 соединения. **Выход:** 85% (5.1 г, бледно-коричневая смола). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.97 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 6.3 Гц, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.6 Гц, 1H), 4.09-4.07 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 5.1 Гц, 3H).

**Промежуточное соединение 17: Метил 2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат**



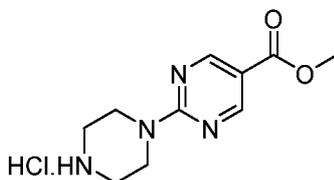
Этап 1: метил 2-(4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат



К перемешиваемому раствору метил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (5 г, 28.97 ммоль) в  
5 безводном ДМФА (60 мл) добавляли ТЭА (12.09 мл, 86.92 ммоль) и *tert*-бутил-пиперазин-  
1-карбоксилат (5.93 г, 31.87 ммоль) при 0 °С и нагревали реакционную смесь в течение ночи  
при 100 °С. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь  
концентрировали для уменьшения количества ДМФА (~ 30 мл) и фильтровали полученное  
твердое вещество, которое растворяли в ДХМ (35 мл). Органический слой промывали водой  
10 (20 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, в  
результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 70% (7 г, беловатое  
твердое вещество). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.81 (s, 2H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.80 (s, 3H),  
3.48-3.38 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 323.3 (M+H), Время удерживания 4.3 мин,  
99.9% (Макс.).

15

Этап 2: метил-2-(4-(λ<sup>2</sup>-хлоранил)-4λ<sup>4</sup>-пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат

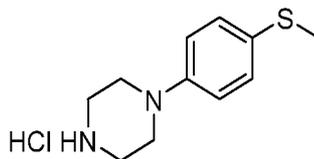


К перемешиваемому раствору метил-2-(4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-  
ил)пиримидин-5-карбоксилата (6.9 г, 21.42 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (30 мл)  
20 добавляли раствор HCl в диоксане (50 мл, 4 N) и перемешивали реакционную смесь при к.т.  
в течение 3 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь  
концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал растирали с  
диэтиловым эфиром (50 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение.

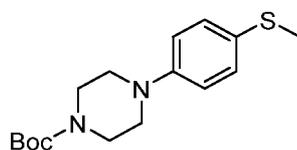
**Выход:** 98% (4.7 г, беловатое твердое вещество). **ЖХМС:** (Метод А) 223.3 (М-Вос), Время удерживания 1.6 мин, 99.8% (Макс.).

**Промежуточное соединение 18: 1-(4-(метилтио)фенил)пиперазин гидрохлорид**

5



*Этап 1: трет-бутил-4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-карбоксилат*

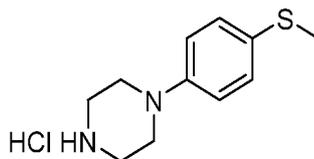


К дегазированному перемешиваемому раствору (4-бромфенил)(метил)сульфана (5.0 г, 24.6 ммоль) добавляли 1-Вос-пиперазин (4.6 г, 24.6 ммоль), Daverphos (2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил) (2.63 г, 6.66 ммоль, Combi-blocks) и KO<sup>t</sup>Bu (4.7 г, 49.0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), Pd(dba)<sub>3</sub> (0.45 г, 0.4 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали под действием микроволнового излучения при 120 °С в течение 15 мин. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С при пониженном давлении. К полученной неочищенной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 88% (6.0 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7.25-7.23 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 2H), 3.58-3.57 (m, 4H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). **ЖХМС:** (Метод А) 309.2 (M+H), Время удерживания 4.3 мин, 98.7% (Макс.).

15

20

*Step-2: 1-(4-(метилтио)фенил)пиперазин гидрохлорид*

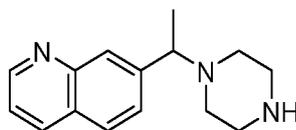


25

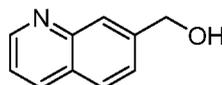
К перемешиваемому раствору - трет-бутил-4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (6.0 г, 19.41 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли раствор HCl в диоксане

(4M, 20 мл) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 89% (4.8 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7.5 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.06-6.93 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 4H), 2.51-2.38 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).

**Промежуточное соединение 19: 7-(1-(пиперазин-1-ил)этил)хинолинил**



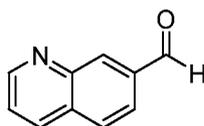
*Этап 1: хинолин-7-илметанол*



10

К перемешиваемому раствору метилхинолинил-7-карбоксилата (5 г, 26.73 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0 °С порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (1.50 г, 40.10 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при к.т. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл).  
15 Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 30% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 98% (4.1 г, yellow gummy oil). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.86 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 8.35 (d, J = 10.8 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 11.2 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, J = 11.2 Гц, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 5.43 (t, J = 7.2 Гц, 1H), 4.71 (d, J = 7.2 Гц, 2H).  
20 **ЖХМС:** (Метод А) 160.0 (M+H), Время удерживания 0.7 мин, 93.5% (Макс.).

*Этап 2: Хинолинил-7-карбальдегид*

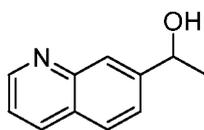


25 К перемешиваемому раствору хинолин-7-илметанола (4 г, 25.15 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (16 г, 37.72 ммоль) и перемешивали в течение 6 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали

через целит. К фильтрату добавляли воду (5 мл), водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 13% EtOAc в гексане), в результате чего получали  
5 указанное в заголовке соединение. **Выход:** 98% (3.4 г, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 10.23 (s, 1H), 9.08-9.07 (m, 1H), 8.68-8.62 (m, 2H), 8.16 (s, 2H), 7.71-7.68 (m, 1H). **ЖХМС:** (Метод А) 158.1 (M +H), Время удерживания 1.2 мин, 99.3% (Макс.).

*Этап 3: 1-(хинолин-7-ил)этан-1-ол*

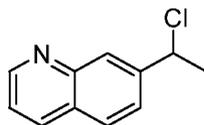
10



К перемешиваемому раствору хинолинил-7-карбальдегида (3.2 г, 20.25 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли метилмагнийхлорид (5.4 г, 16.20 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 6 ч при к.т. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь  
15 нейтрализовали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (15 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 25% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 49% (1.5 г, желтая смолистая жидкость). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.87-8.85 (m, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.3 Гц, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 174.2 (M+H), Время удерживания 1.1 мин, 91.6% (Макс.).  
20

*Этап 4: 7-(1-хлорэтил)хинолинил*

25

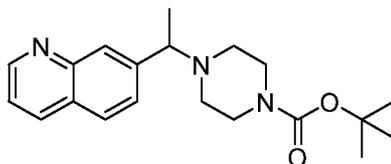


К перемешиваемому раствору 1-(хинолин-7-ил)этан-1-ола (400 мг, 2.30 ммоль) в ДХМ (20 мл, 50 об.) добавляли SOCl<sub>2</sub> (0.82 мл, 6.92 ммоль) при 0 °С и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь

концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал дистиллировали совместно с безводным ДХМ (3 x 500 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 87% (380 мг, crude, коричневое смолистое твердое вещество). **ЖХМС:** (Метод А) 192.3 (М+Н), Время удерживания 1.8 мин, 86.2% (Макс.).

5

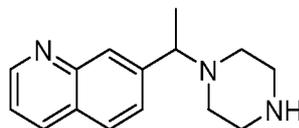
*Этап 5: трет-бутил-4-(1-(хинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат*



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (5.7 г, 36.5 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли 7-(1-хлорэтил)хинолон (700 мг, 3.65 ммоль) при 0 °С и перемешивали при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 16% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 65% (800 мг, коричневая смола liquid). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.87 (t, *J* = 4.2 Гц, 1H), 8.35 (d, *J* = 8.1 Гц, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.2 Гц, 1H), 3.67-3.34 (m, 1H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 7H), 1.42 (s, 9H). **ЖХМС:** (Метод А) 342.2 (М+Н), Время удерживания 1.8 мин, 95.7% (Макс.).

20

*Этап 6: 7-(1-(пиперазин-1-ил)этил)хинолинил*



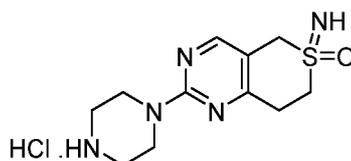
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(1-(хинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (800 мг, 2.34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли HCl в диоксане (4M, 2.34 мл, 9.36 ммоль) при 0 °С и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом.

25

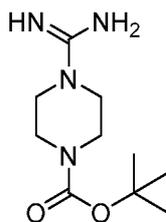
Полученный неочищенный материал растирали с EtOAc и выпаривали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 71% (800 мг, беловатое твердое вещество). **ЖХМС:** (Метод А) 242.0 (M+N), Время удерживания 0.6 мин, 89.9% (Макс.).

5

**Промежуточное соединение 20: 6-имино-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-6H-тиопирано[4,3-d]пиримидин 6-оксид гидрохлорид**



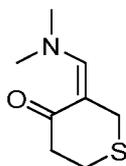
10 *Этап 1: трет-бутил 4-карбамимидоилпиперазин-1-карбоксилат*



К перемешиваемому раствору 1-Вос-пиперазина (3.0 г, 16.13 ммоль) в безводном ДМФА (15 мл) добавляли 1Н-пиперазин-1-карбоксамид гидрохлорид (2.364 г, 16.13 ммоль), а затем DIPEA (2.4 мл, 17.741 ммоль) по каплям при 20 °С и перемешивали в течение ночи при 60 °С.

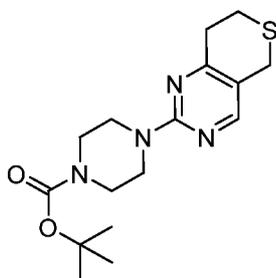
15 Полученную реакционную смесь охлаждали до 15-20 °С, добавляли МТВЕ (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали дополнительным количеством МТВЕ (10 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение, которое использовали для следующего этапа без дальнейшей очистки. **Выход:** 95% (3.5 г, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>Н-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.71 (s, 3H), 3.43-3.37 (m, 8H), 1.41 (s, 9H). **ЖХМС:** (Метод А) 229.3 (M+N), Время удерживания 1.8 мин, 97.9% (Макс.).

*Этап 2: (E)-3-((диметиламино)метилен)тетрагидро-4H-тиопиран-4-он*



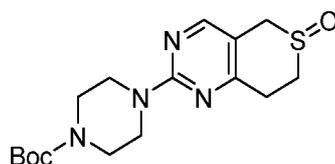
К перемешиваемому раствору тетрагидро-4Н-тиопиран-4-она 1,1-диоксида (2.5 г, 21.52 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли ДМФА-ДМАА (8.65 мл, 64.554 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 6 ч при 100 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке сознание. **Выход:** 95% (3.5 г, коричневое твердое вещество). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.29 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.49-2.47 (m, 2H).

10 *Этап 3: трет-бутил-4-(7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат*



К перемешиваемому раствору *трет*-бутил 4-карбамимидаилпиперазин-1-карбоксилата (3.5 г, 15.35 ммоль) и (Е)-3-((диметил амино)метил)тетрагидро-4Н-тиопиран-4-она 1, 1-диоксида (3.5 г, 20.47 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.24 г, 30.7 ммоль) при к.т. и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 30-40% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке сознание. **Выход:** 44% (3.0 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.15 (s, 1H), 3.69-3.68 (m, 4H), 3.39-3.38 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 4H), 2.55-2.51 (m, 4H), 1.42 (s, 9H). **ЖХМС:** (Метод А) 337.2 (M+H), время удерживания 2.6 мин, 99.6% (Макс.).

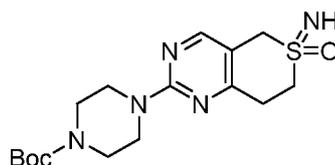
25 *Этап 4: трет-бутил-4-(6-оксидо-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат*



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-4-(7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (3.0 г, 8.92 ммоль) в ДХМ (30 мл, 10 об.) при 0 °С порциями добавляли *m*-CPBA (1.53 г, 8.916 ммоль) и перемешивали в течение 60 мин при 0 °С. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь нейтрализовали 10%м раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 60-70% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 92% (2.9 г, бледно-желтое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.17 (s, 1H), 3.92-3.90 (m, 2H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.34-3.16 (m, 4H), 3.13-2.89 (m, 4H), 1.43 (s, 9H). **ЖХМС:** (Метод А) 253.1 (M-Вос), Время удерживания 2.2 мин, 97.9% (Макс.).

15

*Этап 5: tert*-бутил-4-(6-имино-6-оксидо-5,6,7,8-тетрагидро-6H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-4-(6-оксидо-7,8-дигидро-5H-тиопирано[4,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2.9 г, 8.24 ммоль) в ДХМ (60 мл, 20 об.) добавляли трифторацетамид (1.86 г, 16.477 ммоль), MgO (1.33 г, 32.952 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (182 мг, 0.412 ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (3.98 г, 12.357 ммоль) и перемешивали в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 55-60% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали промежуточное соединение *tert*-бутил-4-(6-оксидо-6-((2,2,2-

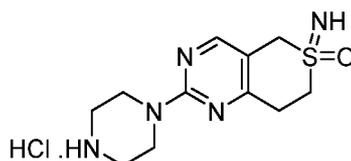
20

25

трифторацетил)имино)-5,6,7,8-тетрагидро-6 $\lambda^4$ -тиопирано[4,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат. **Выход:** 55% (2.1 г, бледно-коричневое масло).

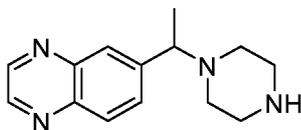
- К этому промежуточному соединению добавляли метанол (10 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.13 г, 8.24 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К этому полученному остатку добавляли воду (50 мл), экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение.
- 5 **Выход:** 66% (800 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.13 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.38-3.37 (m, 4H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.12-3.11 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). **ЖХМС:** (Метод А) 268.1 (M-Вос), Время удерживания 2.2 мин, 95.7% (Макс.).
- 10

- 15 *Этап 6: 6-имино-2-(пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-6 $\lambda^4$ -тиопирано[4,3-d]пиримидина 6-оксида гидрохлорид*

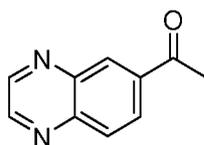


- К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(6-имино-6-оксидо-5,6,7,8-тетрагидро-6 $\lambda^4$ -тиопирано[4,3-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2.0 г, 5.45 ммоль) в 1,4 диоксане (10 мл) добавляли HCl в диоксане (4M, 10 мл) при 0 °C и перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение.
- 20 **Выход:** 82% (0.95 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.96 (bs, 2H) 8.13 (s, 1H), 4.26-4.22 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.71-3.70 (m, 4H), 3.38-3.37 (m, 4H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.12-3.11 (m, 2H). **ЖХМС:** (Метод В) 268.1 (M+H), Время удерживания 0.6 мин, 99.2% (Макс.).
- 25

**Промежуточное соединение 21: 6-(1-(пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин**

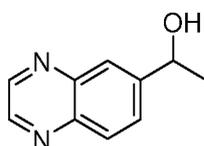


Этап 1: 1-(хиноксалин-6-ил)этан-1-он



К дегазированному перемешиваемому раствору 6-бромхиноксалина (2.0 г, 9.50 ммоль) в 5 толуоле (20 мл) добавляли 1-этоксивинилтрибутилолово(3.8 г, 10.5 ммоль), а затем Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.67 г, 0.95 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 16 ч при 90 °С. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали через целит и выпаривали фильтрат под вакуумом. К полученной неочищенной смеси добавляли 6 н. раствор HCl (20 мл) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в 10 течение 1 ч. Раствор нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 30% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 45% (800 мг, коричневое твердое 15 вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.06-9.04 (m, 2H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.28 (t, *J* = 2.8 Гц, 1H), 8.16 (d, *J* = 11.6 Гц, 1H), 2.97 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 173 (M+H), Время удерживания 2.2 мин, 99.1% (Макс.).

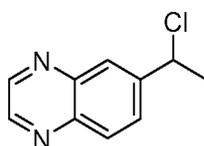
Этап 2: 1-(хиноксалин-6-ил)этан-1-ол



20 К перемешиваемому раствору 1-(хиноксалин-6-ил)этан-1-она (0.8 г, 4.65 ммоль) в безводном метаноле (20 мл) при 0 °С порциями добавляли NaBH<sub>4</sub> (0.36 г, 9.30 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой и экстрагировали водный слой

дихлорметаном (2 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали водой (20 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки. **Выход:** 75% (600 мг, dark коричневая жидкость). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.91-8.89 (m, 2H), 8.03 (t, *J* = 11.6 Гц, 2H), 7.87-7.86 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 5.9 Гц, 1H), 4.98-4.97 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 8.6 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 175.0 (M+H), Время удерживания 1.8 мин, 95.0% (Макс.).

*Этап 3: 6-(1-хлорэтил)хиноксалин*

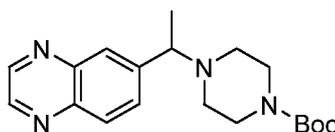


10

К перемешиваемому раствору 1-(хиноксалин-6-ил)этан-1-ола (0.6 г, 3.46 ммоль) в безводном ДХМ (10 мл) добавляли по каплям тионилхлорид (0.5 мл, 6.93 ммоль) при 0 °С и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха под вакуумом и использовали полученный неочищенный материал на следующем этапе как есть без какой-либо дополнительной очистки. **Выход:** 97% (650 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.74 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 2H), 4.46-4.23 (m, 1H), 1.87 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 193 (M+H), Время удерживания 3.41 мин, 71.4% (Макс.).

15

*Этап 4: трет-бутил-4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат*



20

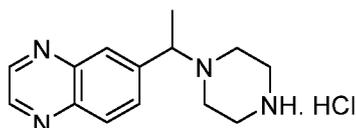
К перемешиваемому раствору 1-Вос-пиперазина (3.8 г, 20.83 ммоль) в безводном ДМФА (40 мл) добавляли ТЭА (8.7 мл, 62.4 ммоль) и 6-(1-хлорэтил)хиноксалин (4 г, 20.83 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи при 90 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом. К полученной неочищенной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (150 мл). Органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

25

концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 45-50% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 46% (3.5 г, коричневое твердое вещество). **ЖХМС:** (Метод А) 343.2 (M+H), Время удерживания 2.5 мин, 75.3% (Макс.).

5

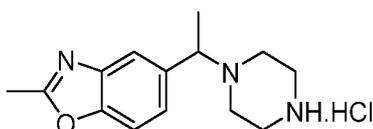
*Этап 5: 6-(1-(пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин гидрохлорид*



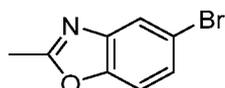
К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (3.5 г, 10.23 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли HCl в диоксане (4M, 35 мл, 10 об.) при 0 °C и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал растирали с диэтиловый эфир (15 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 87% (2.1 г, коричневое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): 8.94 (d, *J* = 6.0 Гц, 2H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 3.85 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 3.54 (t, *J* = 5.2 Гц, 2H), 3.16 (d, *J* = 3.6 Гц, 2H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.55-2.58 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 243.3 (M+H), Время удерживания 1.3 мин, 95.0% (Макс.).

**Промежуточное соединение 22: 2-метил-5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]оксазол гидрохлорид**

20



*Этап 1: 5-бром-2-метилбензо[d]оксазол*



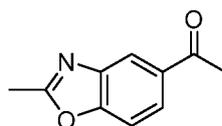
Перемешиваемый раствор 2-амино-4-бромфенола (10.0 г, 53.18 ммоль) в триэтилортоацетате (100 мл) нагревали в течение ночи при 105 °C. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera,

25

элюент: 8-12% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 85% (9.5 г, бледно-розовый кристалл).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  7.90 (d,  $J = 2.8$  Гц, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 2.62 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 211.9 (M+N), Время удерживания 3.7 мин, 97.7% (Макс.).

5

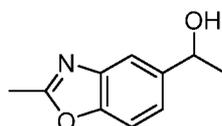
*Этап 2: 1-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)этан-1-он*



К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метилбензо[d]оксазола (9.5 г, 45.03 ммоль) в безводном толуоле (95 мл) добавляли 1-этоксивинилбутилолово (16.7 мл, 49.53 ммоль), а затем Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 г, 2.25 ммоль) и нагревали в течение ночи при 90 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли вод. раствор HCl (6н, 50 мл), перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали водный слой этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой (2 x 100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 25-30% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 65% (5.2 г, беловатое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.99 (dd,  $J = 8.8$ , 1.6 Гц, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 2.66 (s, 6H). **ЖХМС:** (Метод А) 176.0 (M+N), Время удерживания 2.6 мин, 98.2% (Макс.).

10  
15  
20

*Этап 3: 1-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)этан-1-ол*

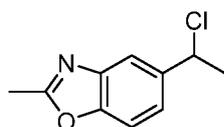


К перемешиваемому раствору 1-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)этан-1-она (5 г, 28.5 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0 °С добавляли NaBH<sub>4</sub> (1.62 г, 42.84 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при к.т. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой и экстрагировали водный слой этилацетатом (60 мл). Органический слой промывали водой (2 x 60 мл), солевым раствором (60 мл), сушили с

25

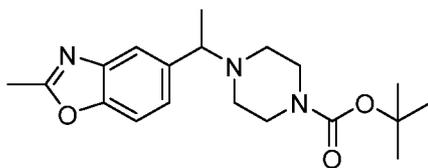
использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 40-45% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 84% (4.2 г, dark brown oil).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7.59-7.55 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.6$  Гц, 1H), 5.23 (d,  $J = 5.6$  Гц, 1H), 4.83 (t,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.35 (d,  $J = 8.4$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 178.0 (M+H), Время удерживания 2.4 мин, 92.3% (Макс.).

*Этап 4: 5-(1-хлорэтил)-2-метилбензо[d]оксазол*



10 К перемешиваемому раствору 1-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)этан-1-ола (2 г, 11.3 ммоль) в безводном ДХМ (20 мл) при 0 °С добавляли тионилхлорид (1.23 мл, 16.94 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал дистиллировали совместно с толуолом и использовали на следующем этапе как  
15 есть без дальнейшей очистки. **Выход:** 84% (1.89 г, коричневое смолистое твердое вещество).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.66 (dd,  $J = 8.4, 3.6$  Гц, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Гц, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.76 (d,  $J = 6.6$  Гц, 3H).

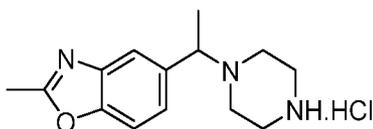
*Этап 5: трет-бутил-4-(1-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат*



20 К перемешиваемому раствору 5-(1-хлорэтил)-2-метилбензо[d]оксазола (1 г, 5.12 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (2 мл, 15.36 ммоль) и N-Вос-пиперазин (1.14 г, 6.15 ммоль) и нагревали при 90 °С в течение ночи. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь концентрировали под вакуумом и растворяли полученную  
25 смесь в ДХМ (10 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 40-50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 68% (1.2 г, коричневая смола).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  7.57 (d,  $J = 6.0$  Гц, 2H),

7.28 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Гц, 1H), 3.57-3.55 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 12H). ЖХМС: (Метод В) 346.0 (M+H), Время удерживания 6.1 мин, 99.3% (Макс.).

5 **Этап 6: 2-метил-5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]оксазола гидрохлорид**

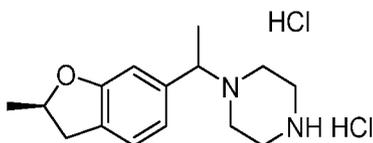


К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(1-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (0.9 г, 2.60 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl в диоксане (4M, 9 мл) при 0 °C и перемешивали при к.т. в течение ночи.

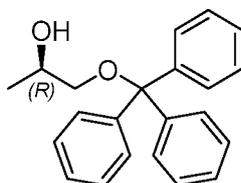
10 После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром (10 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 30% (192 мг, коричневое твердое вещество). ЖХМС: (Метод А) 246.0 (M+H), Время удерживания 1.5 мин, 90.4% (Макс.).

15

**Промежуточное соединение 23: 1-(1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазина дигидрохлорид**



**Этап 1: (R)-1-(третилокси)пропан-2-ол**



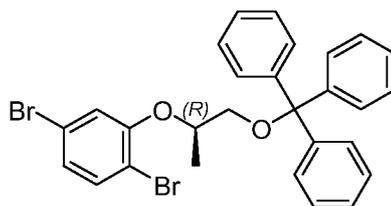
20

К перемешиваемому раствору (R)-пропан-1, 2-диола (15.0 г, 0.19моль) в ДХМ (300 мл) при 0 °C медленно добавляли ТЭА (44.37 мл, 0.31моль) and тритилхлорид (56 г, 0.20 моль) в ДХМ (100 мл) в атмосфере азота и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи.

25 После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь нейтрализовали насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (150 мл) и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл),

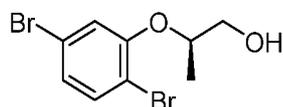
сушили с использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 84% (52.09 г, бледно-желтая смолистая жидкость).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49-7.42 (m, 6H), 7.35-7.29 (m, 6H), 7.28-7.25 (m, 3H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.16 (dd,  $J = 9.2, 3.2$  Гц, 1H), 3.02 (dd,  $J = 9.2, 8.0$  Гц, 1H), 2.39 (s, 1H), 1.09 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H).

Этап 2: *(R)-((2-(2,5-дибромфенокси)пропокси)метантриил)трибензол*



К перемешиваемому раствору 1, 4-дибром-2-фторбензола (32 г, 0.13 ммоль) и *(R)*-1-(тритилокси)пропан-2-ола (44.24 г, 0.14 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли партиями  $\text{KOtBu}$  (56.8 г, 0.5 ммоль) на протяжении 25 мин при  $5^\circ\text{C}$  и нагревали реакционную смесь при  $70^\circ\text{C}$  в течение ночи. После завершения (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь охлаждали до КТ, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 150 мл). Объединенный органический слой промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили с использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 6% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 65% (45.3 г, беловатое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.48-7.41 (m, 7H), 7.36-7.12 (m, 11H), 4.60-4.57 (m, 1H), 3.46 (dd,  $J = 10.0, 6.4$  Гц, 1H), 3.17 (dd,  $J = 10.0, 6.2$  Гц, 1H), 1.33 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H).

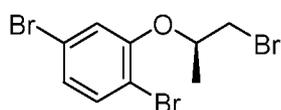
Этап 3: *(R)*-2-(2, 5-дибромфенокси) пропан-1-ол



К перемешиваемому раствору *(R)*-((2-(2,5-дибромфенокси)пропокси)метантриил)трибензола (25 г, 32.54 ммоль) в безводном ДХМ (250 мл) добавляли по каплям 10% ТФУК в ДХМ (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч. После завершения (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 150 мл).

Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 18% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 32% (7.5 г, бледно-коричневое смолистое масло). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ВЭЖХ:** (Метод А), Время удерживания 4.2 мин, 99.7% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод D), время удерживания 2.7 мин, 96.6%.

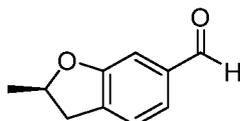
10 *Этап 4: (R)-1, 4-дибром-2-((1-бромпропан-2-ил)окси)бензол*



К перемешиваемому раствору (*R*)-2-(2, 5-дибромфенокси) пропан-1-ола (7.0 г, 22.5 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли TPP (трифенилфосфат) (7.09 г, 27.09 ммоль) и CBr<sub>4</sub> (8.98 г, 27.09 ммоль) в атмосфере азота при 0 °С и перемешивали реакционную смесь в течение 2 ч при к.т. После завершения (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь выпаривали под вакуумом и очищали полученный неочищенный материал флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 10% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 62% (5.1 г, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.0 Гц, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.6, 5.2 Гц, 1H), 3.50 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 1.53 (d, *J* = 6.0 Гц, 3H).

20

*Этап 5: (R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-карбальдегид*



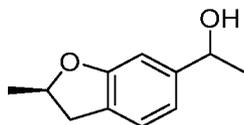
К перемешиваемому раствору (*R*)-1, 4-дибром-2-((1-бромпропан-2-ил)окси)бензола (4.8 г, 0.013 моль) в безводном ТГФ (40 мл) в атмосфере азота, *n*-бутиллитий (8.8 мл, 0.014 моль, 1.6 М в гексане) медленно добавляли на протяжении 10 мин при -78 °С и перемешивали в течение 1 ч. Second lot of *n*-бутиллитий (8.8 мл, 0.014 моль, 1.6 М в гексане) медленно добавляли на протяжении 10 мин при -78 °С и продолжали перемешивание в течение еще 1 ч. Затем медленно добавляли ДМФА (1.0 мл, 12.8 ммоль), выдерживали в течение 45 мин при -78 °С и отслеживали завершение реакции методом ТСХ. Затем реакционную смесь нагревали до 10 °С, нейтрализовали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20

30

мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 25 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (5 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 15-20% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 78% (1.7 г, коричневое смолистое масло). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.92 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Гц, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.04-4.99 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 16.4, 8.8 Гц, 1H), 2.89 (dd, *J* = 14.0, 2.8 Гц, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 163.1 (M+H), Время удерживания 3.4 мин, 64.6% (Макс.).

10

*Этап 6: 1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ол*

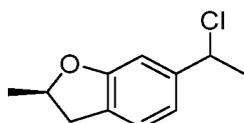


К перемешиваемому раствору (R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-карбальдегида (1.6 г, 9.80 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) в атмосфере азота медленно добавляли раствор метилмагнийхлорида (4.9 мл, 0.02 моль, 3 М в ТГФ) на протяжении 10 мин при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 X 15 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5 мл), солевым раствором (2 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 18% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 91% (1.0 г, бледно-желтая жидкость). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.14 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.86 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.86 (q, *J* = 6.4 Гц, 1H), 3.31 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Гц 1H), 2.81 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Гц, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 161.0 (M-H<sub>2</sub>O+H), время удерживания 2.2 мин, 81.1% (Макс.).

20

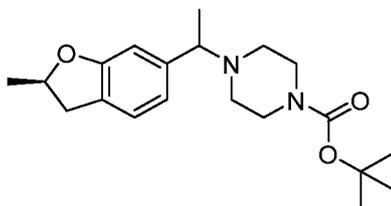
25

*Этап 7: (2R)-6-(1-хлорэтил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран*



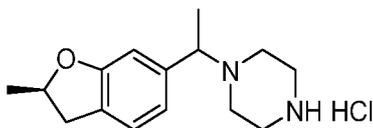
К перемешиваемому раствору 1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ола (0.5 г, 2.80 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0.48 мл, 4.79 ммоль)  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1h. После завершения (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь концентрировали под вакуумом и дистиллировали полученный неочищенный материал совместно с безводным ДХМ (2 x 500 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 98% (crude, 500 мг, коричневое смолистое масло). **ЖХМС:** (Метод А) 161.0 (M-HCl+H), Время удерживания 4.9 мин, 35.9% (Макс.).

10 *Этап 8: трет-бутил-4-(1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат*



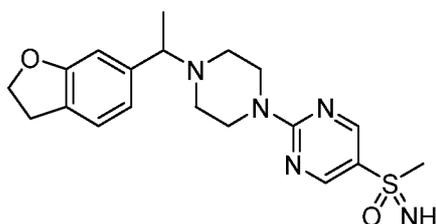
К перемешиваемому раствору 1-Вос-пиперазина (3.18 г, 17.08 ммоль) в ДМФА (5.6 мл) медленно добавляли (2R)-6-(1-хлорэтил)-2-метил-2,3-дигидробензофуран (2.8 г, 14.23 ммоль), а затем ТЭА (8.00 мл, 56.94 ммоль) при к.т. и нагревали реакционную смесь при  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (20 мл) воду и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 25 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили с использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 12% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 71% (3.45 г, бледно-коричневая смолату liquid).  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.08 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.75 (t,  $J = 7.6$  Гц, 2H), 4.96-4.92 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 6H), 2.80 (dd,  $J = 15.4, 8.4$  Гц, 1H), 2.41-2.37 (m, 4H), 1.49-1.44 (m, 12H), 1.35 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 347.2 (M+H), время удерживания 2.37 мин, 81.0% (Макс.).

*Этап 9: 1-(1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин дигидрохлорид*

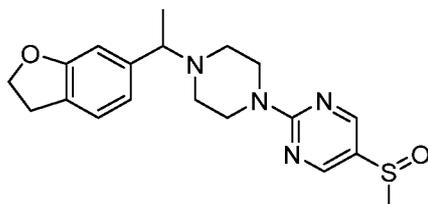


К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (3.4 г, 9.82 ммоль) в безводном 1, 4-диоксане (10 мл) добавляли по каплям раствор HCl в диоксане (17 мл, 4M) при 0 ° C и перемешивали  
5 реакцию смесь при к.т. в течение 2 ч. После завершения (отслеживали методом ТСХ) реакцию смесь концентрировали под вакуумом и растирали полученный неочищенный материал с EtOAc, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 94% (2.9 г, pale коричневое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.27 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 7.08 (q, *J* = 4.4 Гц, 2H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.86-3.84 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 4H),  
10 3.57 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 4H), 2.81-2.77 (m, 1H) 1.70 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 247.2 (M+H), время удерживания 1.7 мин, 81.7% (Макс.).

**Пример 1: (2-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



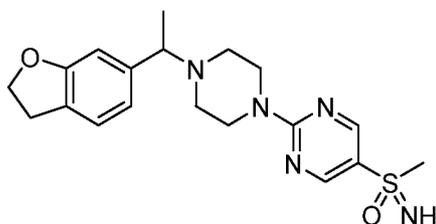
15 **Этап 1:** 2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(метилсульфинил)пиримидин



20 К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **1** (0.24 г, 1.04 ммоль) в ДМФА (2 мл, 10 об.) добавляли ТЭА (0.43 мл, 3.13 ммоль) и промежуточное соединение **9** (0.2 г, 1.04 ммоль) и перемешивали реакцию смесь в течение ночи при 80 °C. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакцию смесь охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (30 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи

безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 30-32% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 42% (160 мг, беловатое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.61 (s, 2H), 7.15 (d,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.4$  Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t,  $J = 8.4$  Гц, 2H), 3.78-3.75 (m, 4H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.51-2.50 (m, 4H), 1.28 (d,  $J = 8.4$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 373.3 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 97.2% (Макс.).

Этап 2: 2-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон



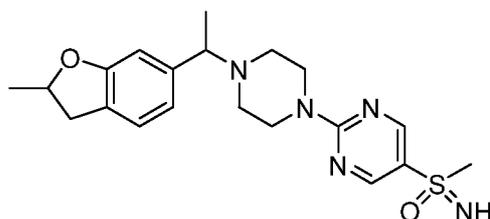
К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(метилсульфинил)пиримидина (180 мг, 0.48 ммоль) в ДХМ (2 мл, 10 об.) добавляли трифторацетамид (100 мг, 0.96 ммоль),  $\text{MgO}$  (78 мг, 1.93 ммоль),  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (42 мг, 0.01 ммоль) и  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (230 мг, 0.72 ммоль) и перемешивали в течение ночи при к.т. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали промежуточное соединение N-((2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 45% (105 мг, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (2 мл) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (100 мг, 0.79 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Через 30 мин смесь концентрировали под вакуумом. К полученной неочищенной смеси добавляли (4 мл) воду, экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 2-3% метанол в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 13% (20 мг, беловатое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.66-8.65 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H),

6.75 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.38 (q,  $J = 6.4$  Гц, 1H), 3.15 (t,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 4H), 1.29 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 388.3 (M+N), Время удерживания 2.1 мин, 94.9% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 95.2% (Макс.).

5

**Пример 2: Имино(метил)(2-(4-(1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)- $\lambda^6$ -сульфанон**



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **4** (300 мг, 0.90 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляли ТЭА (0.7 мл, 4.80 ммоль) и промежуточное соединение **10** (300 мг, 1.2 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали 2,2,2-трифтор-N-(метил(2-(4-(1-(2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 30% (150 мг, беловатое твердое вещество).

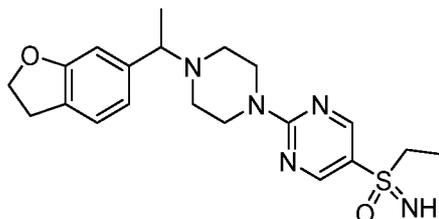
К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (414 мг, 4.53 ммоль) и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (20 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 20% (75 мг, беловатое твердое вещество).  **$^1\text{H}$ -ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta$  8.66 (s, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.75 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.82-3.81 (m, 4H), 3.37-3.20 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.47-2.33 (m, 4H), 1.38 (q,  $J = 2.4$  Гц, 3H), 1.28 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). **ЖХМС:**

30

(Метод А) 402.0 (М+Н), время удерживания 2.4 мин, 99.0% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) время удерживания 2.4 мин, 98.3% (Макс.).

**Пример 3: (2-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этил)(имино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**

5

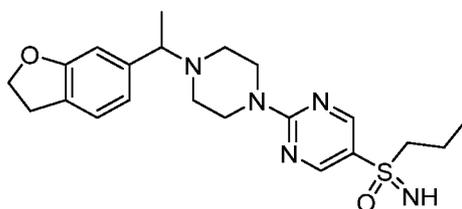


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **1** (0.25 г, 1.07 ммоль) в ДМФА (2.50 мл, 10 об.) добавляли ТЭА (0.4 мл, 3.23 ммоль) и промежуточное соединение **13** (0.32 г, 1.07 ммоль) и перемешивали в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали N-((2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 92% (0.48 г, белое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (2.5 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.40 г, 3.23 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 25% (110 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.58 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.82-3.80 (m, 4H), 3.37 (q, *J* = 6.8 Гц, 1H), 3.17-3.11 (m, 4H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H), 1.08 (t, *J* = 7.6 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 402.2 (М+Н), Время удерживания 2.3 мин, 98.8% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 99.8% (Макс.).

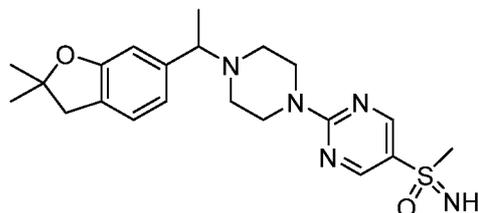
25

**Пример 4: (2-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(пропил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



- 5 К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **1** (286 мг, 9.50 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляли ТЭА (0.5 мл, 3.8 ммоль) и промежуточное соединение **14** (300 мг, 9.50 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом при 50 °С. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом
- 10 (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали промежуточное соединение N-((2-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)(пропил)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-
- 15 трифторацетамид. **Выход:** 33% (160 мг, беловатое твердое вещество).  
К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 мг, 4.53 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (20 мл) воду и экстрагировали дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный
- 20 органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединения. **Выход:** 25% (48.3 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.59 (s, 2H), 7.15 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 4.22 (s, 1H), 3.82-3.81 (m, 4H), 3.38 (q, J = 6.4 Гц, 1H), 3.33-3.08 (m, 4H), 2.52-2.33 (m, 4H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.90 (t, J = 7.6 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 416.2 (M+H), Время удерживания 2.7 мин, 98.3% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.4 мин, 99.8% (Макс.).

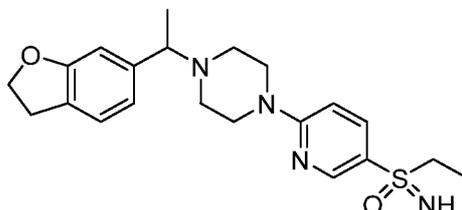
**Пример 5: (2-(4-(1-(2, 2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **3** (400 мг, 1.20 ммоль) в ДМФА  
5 (2.5 мл) добавляли ТЭА (0.7 мл, 4.80 ммоль) и промежуточное соединение **10** (344 мг, 1.20 ммоль) при к.т. и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли (2 мл) воду и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи  
10 безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали N-((2-(4-(1-(2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 23% (180 мг, беловатое твердое  
15 вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 мг, 4.53 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 мин, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (20 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой  
20 сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 18% (83.6 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) : δ 8.66 (s, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.38 (t, J = 6.8 Гц, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.39-2.33 (m, 4H), 1.41-1.39 (m, 6H), 1.29 (d, J = 6.8 Гц, 3H).  
25 **ЖХМС:** (Метод А) 416.0 (M+H), Время удерживания 2.6 мин, 99.6% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) время удерживания 2.5 мин, 99.8% (Макс.).

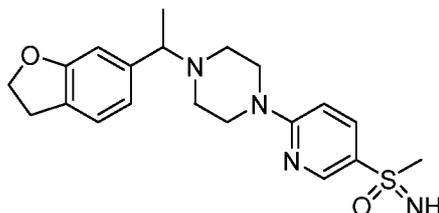
**Пример 6: (6-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(этил)(имино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **1** (0.3 г, 1.3 ммоль) в ДМФА (3 мл, 5 10 об.) добавляли ТЭА (0.54 мл, 3.9 ммоль) и промежуточное соединение **16** (0.43 г, 1.42 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученную неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 85-90% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((6- 10 (4-(1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(этил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 95% (610 мг, желтое смолистое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (3 мл, 5 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 мг, 2.40 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Через 15 мин, реакционную смесь фильтровали 15 через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 4-5% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 41% (200.3 мг, бледно-желтое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.42 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, J = 20 8.8 Гц, 2H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.62-3.61 (m, 4H), 3.18-3.16 (m, 2H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.05 (t, J = 7.6 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 401.0 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.4% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 99.1% (Макс.).

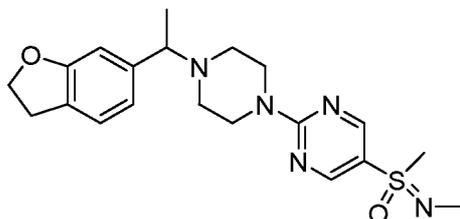
**Пример 7: (6-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **1** (350 мг, 1.51 ммоль) в ДМФА (3.5 мл) добавляли ТЭА (0.6 мл, 4.52 ммоль) и промежуточное соединение **15** (475 мг, 1.66 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ; затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((6-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 63% (395 мг, беловатое твердое вещество).

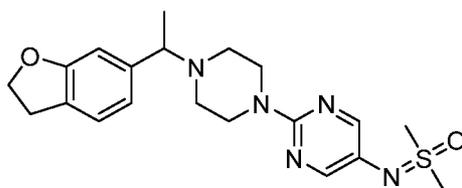
К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 мг, 4.53 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 47% (271.43 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.48 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Гц, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.52 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.60 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.49-2.35 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 387.0 (M+N), Время удерживания 2.0 мин, 98.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.4 мин, 98.2% (Макс.).

**Пример 8:** (2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метилимينو)-λ<sup>6</sup>-сульфанон

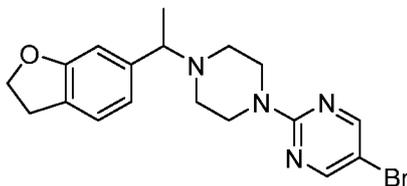


К перемешиваемому раствору соединения из Примера 1 (0.1 г, 0.25 ммоль) в ТГФ (1.0 мл, 10 об.) добавляли NaH (60%) (16 мг, 0.63 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную смесь в течение 15 мин при этой температуре. Добавляли MeI (0.048 мл, 0.75 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи в запаянной пробирке. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 1-3% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединения. **Выход:** 19% (29 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.56 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 3.83 (t, *J* = 4.8 Гц, 4H), 3.37 (q, *J* = 6.8 Гц, 1H), 3.16-3.12 (m, 5H), 2.51-2.37 (m, 7H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 402 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.0% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.2% (Макс.).

15 **Пример 9: ((2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)имино)диметил-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



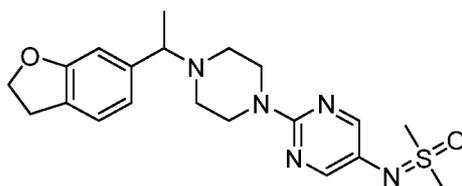
*Этап 1: 5-бром-2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин:*



20 К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1 (500 мг, 1.86 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) добавляли ТЭА (0.7 мл, 5.59 ммоль), а затем 5-бром-2-хлорпиримидин (431 мг, 2.23 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 3 ч при 0 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь разбавляли

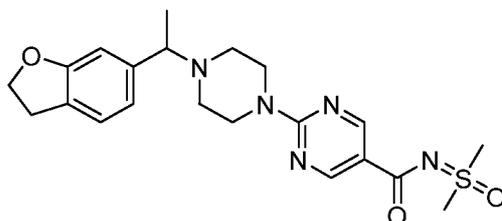
ледяной водой. Полученный осадок фильтровали и хорошо сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 63% (460 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.42 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 4H), 3.33 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 3.15-3.11 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 8.0 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 390.8 (M+2H),  
5 Время удерживания 2.4 мин, 92.9% (Макс.).

**Этап 2:** ((2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)имино)диметил-λ<sup>6</sup>-сульфанон:

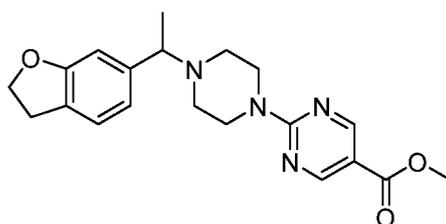


10 К перемешиваемому раствору 5-бром-2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидина (800 мг, 5.01 ммоль) добавляли иминодиметил-λ<sup>6</sup>-сульфанон (132 мг, 1.42 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.15 г, 3.55 ммоль) and 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RuPhos, 44 мг, 0.09 ммоль) в безводном толуоле (20 мл).  
15 Реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин, затем добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 мг, 0.05 ммоль) и нагревали смесь в течение ночи при 110 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ. Затем реакционную смесь отгоняли дистилляцией. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 2-3% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке  
20 соединение. **Выход:** 39% (18.75 мг, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.01 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.2, 0.8 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.2 Гц, 4H), 3.17-3.11 (m, 8H), 2.43 (d, *J* = 4.0 Гц, 2H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 402.2 (M+H), Время удерживания 2.3 мин, 95.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.3 мин, 97.3%  
25 (Макс.).

**Пример 10:** 2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(диметил(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)пиримидин-5-карбоксамид



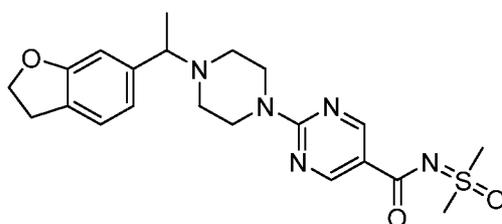
Этап 1: Метил-2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат



- 5 К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **17** (1 г, 3.87 ммоль) в безводном ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (1.94 мл, 13.95 ммоль) и 6-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензофуран (синтез описан для промежуточного соединения **1**, этапы 1 - 5) (0.24 г, 1.04 ммоль) при 0 °С и нагревали при 100 °С в течение 12 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом.
- 10 Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, градиент: 2-3% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 18% (250 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСO-d<sub>6</sub>): δ 8.76 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 3.82 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.13 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 369.2 (M+H), Время удерживания 2.9 мин, 98.9% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) время удерживания 2.9 мин, 98.8% (Макс.).
- 15

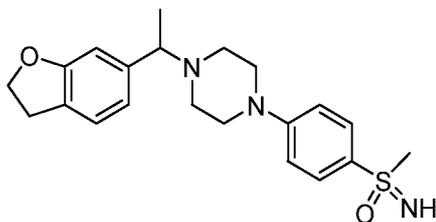
Этап 2: 2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(диметил(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)пиримидин-5-карбоксамид

20

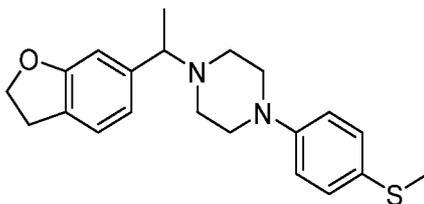


К перемешиваемому раствору метил-2-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата (120 мг, 0.32 ммоль) в безводном толуоле (10 мл), DABAL-  
Me<sub>3</sub> (125 мг, 0.48 ммоль), добавляли иминодиметил-λ<sup>6</sup>-сульфанон (36 мг, 0.39 ммоль, Sibian) и нагревали при 110 °С в течение 12 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ,  
5 затем реакционную смесь отгоняли дистилляцией для полного удаления толуола. Полученный неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 3-4% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 23% (32.10 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-  
d<sub>6</sub>): δ 8.76 (s, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 4.0 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.50-4.48 (m, 2H),  
10 3.81-3.78 (m, 4H), 3.43 (s, 6H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.15-3.11 (m, 2H), 4.45-4.23 (m, 4H), 1.28 (d, J = 8.0 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 430.0 (M+N), Время удерживания 2.4 мин, 96.3% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.4 мин, 95.9 (Макс.).

**Пример 11:** **(4-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



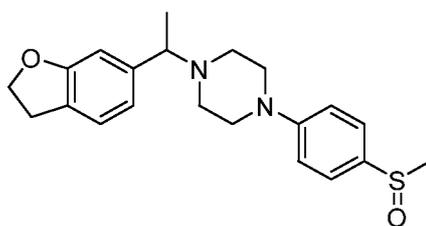
*Этап 1: 1-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин*



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **18** (1.6 г, 6.56 ммоль) в ДМФА (10  
20 мл) добавляли ТЭА (2.76 мл, 19.67 ммоль) и 6-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензофуран (синтез описан для промежуточного соединения **1**, этапы 1 - 5) (1.197 г, 6.557 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи при 70 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл).  
25 Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-

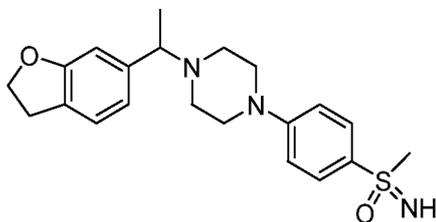
хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали  
указанное в заголовке соединение. **Выход:** 39% (900 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-**  
**ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 7.17-7.15 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Гц, 2H), 6.78 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H),  
6.73 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 3.33-3.16 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.51-2.33 (m, 4H), 1.29 (d, *J* =  
5 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 355.2 (M+H), Время удерживания 3.6 мин, 93.1% (Макс.).

*Этап 2: 1-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-4-(4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин*



К перемешиваемому раствору соединения 1-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-4-(4-  
10 (метилтио)фенил)пиперазин (900 мг, 2.54 ммоль) в ДХМ (9 мл, 10 об.) порциями добавляли  
*m*-CPBA (965 мг, 2.79 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 60 мин при той же  
температуре. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь  
нейтрализовали 10%-м раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2  
15 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили  
с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный  
неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 60-70%  
EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке  
соединение. **Выход:** 53% (500 мг, бледно-желтое смолистое твердое вещество).

20 *Этап 3: (4-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)(имино)(метил)-*  
*λ<sup>6</sup>-сульфанон*

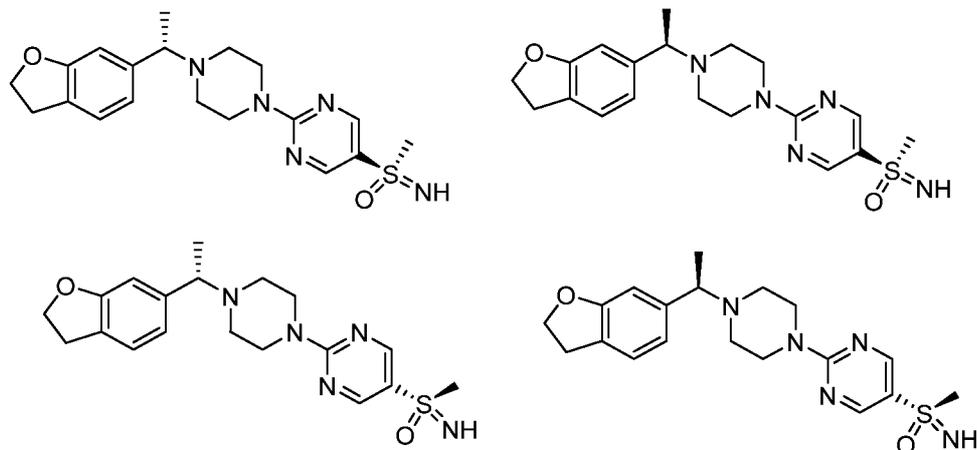


К перемешиваемому раствору 1-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-4-(4-  
(метилсульфинил)фенил)пиперазина (500 мг, 1.41 ммоль) в ДХМ (10 мл, 20 об.) добавляли  
25 трифторацетамид (319 мг, 2.83 ммоль), MgO (45.68 мг, 5.65 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (31.2 мг, 0.07

ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (362.8 мг, 2.12 ммоль) и перемешивали в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 55-60% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 80% (25 мг, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (10 мл, 10 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (194 мг, 1.41 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 мин, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 3% (15.7 мг, бледно-желтое твердое вещество, общий выход после двух этапов). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7.68 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.16 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 6.78 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.28-3.26 (m, 4H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.51-2.33 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 386.2 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 96.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 97.3% (Макс.).

**Примеры 12, 13, 14 и 15:** (S)-(2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, (S)-(2-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, (R)-(2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон и (R)-(2-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **1** (0.56 г, 2.40 ммоль) в ацетонитриле (ACN) (7 мл) добавляли ТЭА (1.0 мл, 7.2 ммоль) и промежуточное соединение **10** (0.69 г, 2.4 ммоль) и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 1 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 62-65% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 63% (0.7 г, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (5 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.5 г, 3.6 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 мин, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 7-8% метанол в EtOAc), в результате чего получали the mixture of Примепс 12, 13, 14 and 15. The диастереомеры of this mixture отделяли by SFC; подвижная фаза: 20 mM аммиак в изопропанол (IPA) , колонка: Chiralpak ADH (Метод А).

Анализ элюирующейся первой фракции (пример **12**); **Выход:** 35% (170 мг, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.66 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.83-3.82 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.40-2.38 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.40 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 388.0 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.8% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) время удерживания 2.0 мин, 99.6% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод А) Время удерживания 3.9 мин, 100% (Макс.).

Анализ элюирующейся второй фракции (пример 13); **Выход:** 17% (22 мг, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.66 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.75 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 4.51 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.38 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.16-3.76 (m, 5H), 2.38-2.33 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 388.3 (M+H),  
5      Время удерживания 2.0 мин, 99.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.1% (Макс.). **Хиральная СЖХ:** (Метод А) Время удерживания 4.5 мин, 98.6% (Макс.).

Анализ элюирующейся третьей фракции (пример 14); **Выход:** 18% (26 мг, белое твердое  
10      вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.66 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.75 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 4.51 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 3H), 3.38 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.16-3.76(m, 6H), 2.38-2.33 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 388.3 (M+H),  
Время удерживания 2.0 мин, 99.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.1% (Макс.). **Хиральная СЖХ:** (Метод А) Время удерживания 5.4 мин, 96.6% (Макс.)

15      Анализ элюирующейся четвертой фракции (пример 15); **Выход:** 18% (25 мг, белое твердое  
вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.66 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.75 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 4.51 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 3H), 3.38 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.16-3.76 (m, 6H), 2.38-2.33 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 388.3 (M+H),  
20      Время удерживания 2.0 мин, 99.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.1% (Макс.). **Хиральная СЖХ:** (Метод А) Время удерживания 7.4 мин, 96.6% (Макс.)

#### Альтернативный синтез Пример 12:

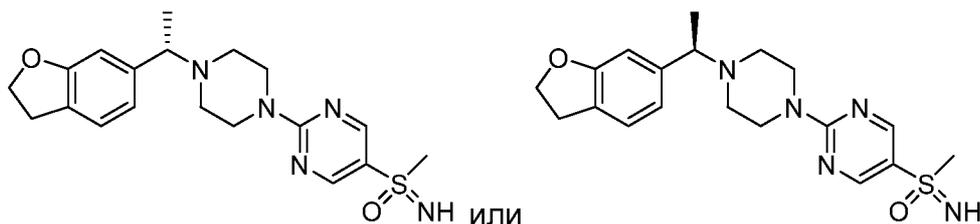
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **2** (7.5 г, 32.3 ммоль) в ДМФА  
25      (75.0 мл, 10 об.) добавляли ТЭА (13.5 мл, 96.98 ммоль) и промежуточное соединение **10**  
(10.2 г, 35.56 ммоль) при к.т. и перемешивали при той же температуре в течение ночи.  
Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь  
концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-  
хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире), в результате  
30      чего получали промежуточное соединение N-((2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-  
ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-  
трифторацетамид или N-((2-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-

ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 60% (9.0 г, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (75 мл) и  $K_2CO_3$  (13.09 г, 96.98 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин при к.т. Через 20 мин, реакционную смесь  
5 фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом. К полученному неочищенному материалу добавляли (150 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 300 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $Na_2SO_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 1-2% метанола в EtOAc), в  
10 результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 48% (6.5 г, белое твердое вещество). Энантиомеры этого рацемического соединения разделяли сверхкритической жидкостной хроматографией; подвижная фаза: 20 mM аммиак в изопропанол (IPA), колонка: Chiralpak ADH (Метод А). Первый пик концентрировали, в результате чего получали пример **12**. **Выход:** 39% (2.2 г, белое твердое вещество).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8.66 (s, 2H), 7.15 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 6.76 (d,  $J = 7.2$  Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.83-3.82 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.40-2.38 (m, 4H), 1.29 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 388.3 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.2% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод А) Время удерживания 3.9 мин, 99.8% (Макс.).

20

**Пример 16: (2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон или (2-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон**

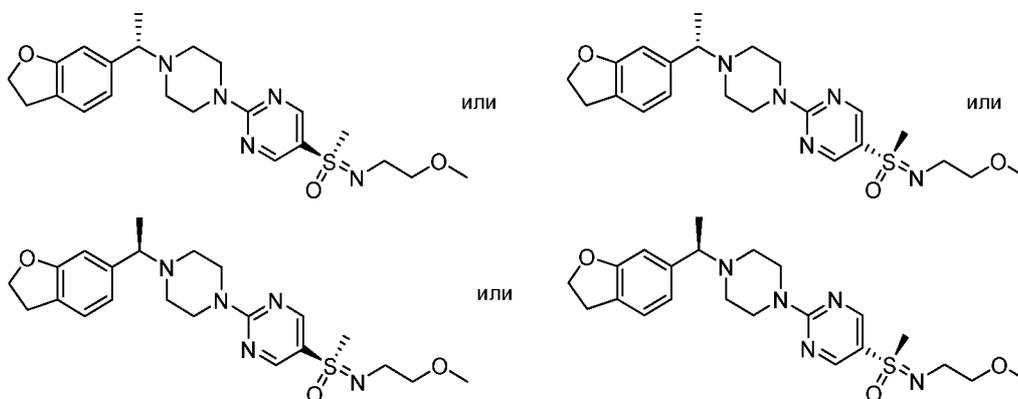


25 К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **2** (0.88 г, 3.80 ммоль) в ДМФА (11.0 мл, 10 об.) добавляли ТЭА (1.6 мл, 11.41 ммоль) и промежуточное соединение **10** (1.1 г, 3.80 ммоль) и перемешивали в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в

петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 93% (1.5 г, белое твердое вещество).

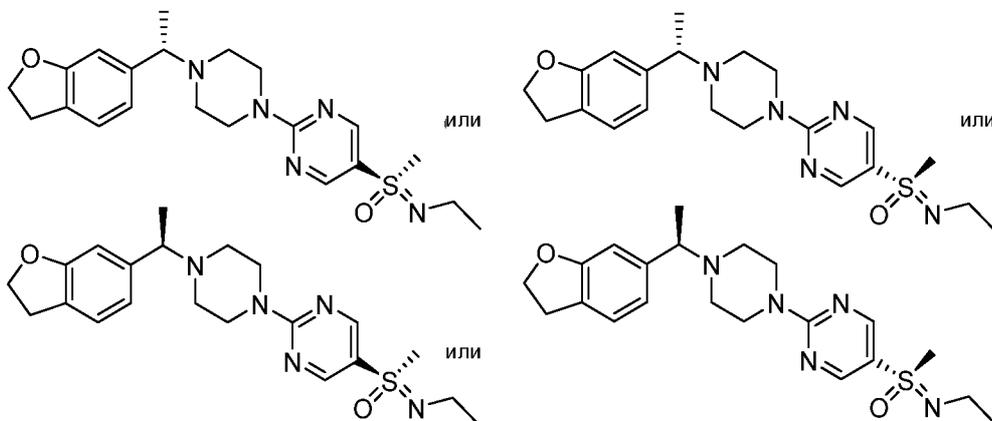
К этому промежуточному соединению добавляли метанол (22.0 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.46 г, 11.41 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 49% (720 мг, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.66 (d, J = 2.4 Гц, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.75 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 4.51 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.38 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.76-3.16 (m, 5H), 2.38-2.33 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 388.3 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.8% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.2% (Макс.).

**Пример 17:** (S)-(2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)((2-метоксиэтил)имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)((2-метоксиэтил)имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон или (S)-(2-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)((2-метоксиэтил)имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)((2-метоксиэтил)имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



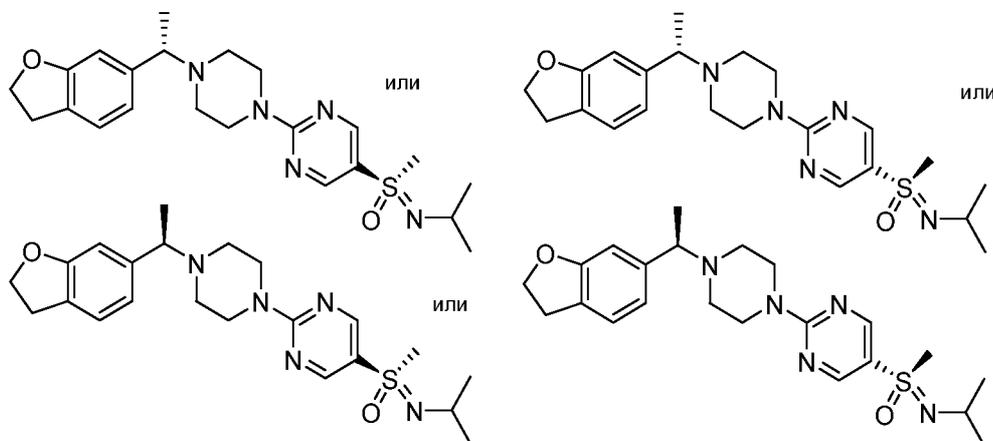
К перемешиваемому раствору соединения из примера **12** (0.1 г, 0.26 ммоль) в ТГФ (1.0 мл) добавляли NaH (60%)(1584 мг, 0.41 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь в течение 15 мин. Затем добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (0.07 г, 0.52 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 60 °С в течение ночи в запаянной пробирке. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь нейтрализовали добавлением ледяной воды (2 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 1-2% метанол в ДХМ) и затем очищали препаративной ВЭЖХ (Метод В), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 15% (16 мг, бледно-коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.57 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 3.84-3.82 (m, 4H), 3.38-3.37 (m, 2H), 3.33-3.32 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.18-3.16 (m, 5H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 446.0 (M+H), Время удерживания 2.3 мин, 98.8% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.4 мин, 99.1% (Макс.).

**Пример 18:** (S)-(2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (S)-(2-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



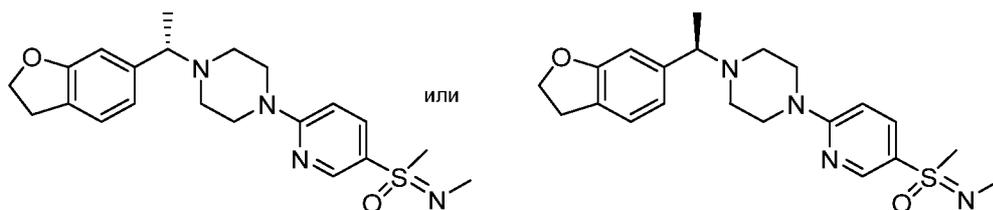
К перемешиваемому раствору соединения из примера 12 (0.147 г, 0.379 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли NaH (60%) (0.03 г, 0.76 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 мин. Затем этилбромид (0.056 мл, 0.76 ммоль) добавляли и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакцию гасили добавлением ледяной воды и выпаривали досуха. Остаток растворяли дихлорметаном (10 мл), органический слой промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл) и сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-3% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 10% (16 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.57 (s, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 3.87-3.64 (m, 5H), 3.83-3.39 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.40 Гц, 3H), 1.04 (t, J = 7.20 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 416.2 (М +Н), Время удерживания 2.3 мин, 97.9% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.3 мин, 97.6% (Макс.).

**Пример 19:** (S)-(2-(4-((S)-1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(изопропилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((S)-1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(изопропилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (S)-(2-(4-((R)-1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(изопропилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((R)-1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(изопропилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



К перемешиваемому раствору соединения из примера **12** (0.15 г, 0.38 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли NaH (60%) (0.03 г, 0.76 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли 2-бромпропан (100 мг, 0.76 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь  
5 нейтрализовали добавлением ледяной воды и выпаривали досуха. Полученную смесь растворяли в ДХМ (10 мл), органический слой промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл) и сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученную неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 5% метанол в ДХМ). Полученный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод В). Полученную соль ТФУК  
10 растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли NaHCO<sub>3</sub> (100 мг). Слой в ДХМ перемешивали в течение 30 мин, фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали при 45 °С при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 36% (58 мг, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.58 (s, 2H), 7.15 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.8 Гц, 2H), 3.88-3.80 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 6H), 2.50-2.35 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.8 Гц, 3H), 1.06 (d, J = 6.0 Гц, 3H), 0.98 (d, J = 6.0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 430.0 (M+H), Время удерживания 6.1 мин, 99.1% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод В) Время удерживания 5.6 мин, 99.9% (Макс.).

**Пример 20:** (6-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(метилимينو)-λ<sup>6</sup>-сульфанон или (6-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(метилимينو)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



**Этап 1:** N-((6-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид или N-((6-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **2** (500 мг, 2.15 ммоль) в ацетонитриле (ACN) (10 мл) добавляли ТЭА (0.6 мл, 4.29 ммоль) и промежуточное  
30 соединение **15** (611 мг, 2.01 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при

45 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали

5 указанное в заголовке соединение. **Выход:** 53% (550 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.48 (d, *J* = 3.2 Гц, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 10.0 Гц, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 3.62-3.59 (m, 4H), 3.18-3.11 (m, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 2.50-2.28 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 482.9 (M+H), Время удерживания 2.4 мин, 99.7% (Макс.).

10

*Этап 2: (6-(4-((S)-1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон или (6-(4-((R)-1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон*

К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 1 (550 мг, 1.14 ммоль), в EtOH

15 (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (354 мг, 2.28 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали водой (10 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении,

20 в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 90% (400 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.49 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.6-3.51 (m, 4H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 2H), 1.30 (d, *J* = 8.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 387.2 (M+H),

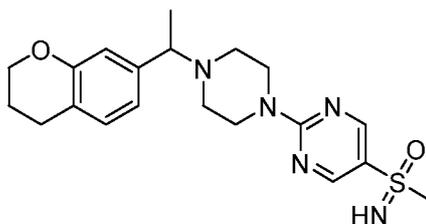
25 Время удерживания 1.7 мин, 99.7% (Макс.).

*Этап 3: (6-(4-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(метилямино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон или (6-(4-((R)-1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(метилямино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон*

30 К перемешиваемому раствору продукта, полученного на этапе 2 (200 мг, 0.52 ммоль), в ДМФА (5 мл) добавляли NaNH (60%) (24 мг, 1.04 ммоль) при 0 °С и перемешивали смесь в течение 10 мин. Затем MeI (0.004 мл, 0.78 ммоль) добавляли и перемешивали смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь

выпаривали при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 25 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (метод В), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 20% (40 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.38 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 7.76 (t, *J* = 2.4 Гц, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 6.77 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.37 (s, 1H), 3.14 (t, *J* = 8.4 Гц, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.39 (s, 5H), 2.34 (s, 2H), 1.30 (s, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 401.2 (M+H), Время удерживания 2.2 мин, 98.9% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 99.1% (Макс.).

**Пример 21: (2-(4-(1-(хроман-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



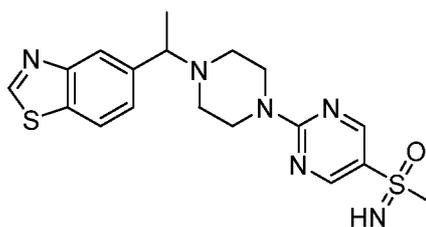
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **5** (120 мг, 0.24 ммоль) в ДМФА (2.0 мл) добавляли ТЭА (0.1 мл, 0.74 ммоль) и промежуточное соединение **10** (8 мг, 0.82 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 30% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-(2-(4-(1-(хроман-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 56 % (87 мг, беловатое твердое вещество)

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (4.0 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 мг, 0.11 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, 2-5% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 16% (15 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.65 (s, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Гц,

1H), 6.75 (d,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.10 (t,  $J = 4.8$  Гц, 1H), 3.82-3.37 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.71-2.67 (m, 3H), 2.55-2.38 (m, 5H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 402.0 (M+N), Время удерживания 2.3 мин, 98.4% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.4 мин, 98.6% (Макс.).

5

**Пример 22:** (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон



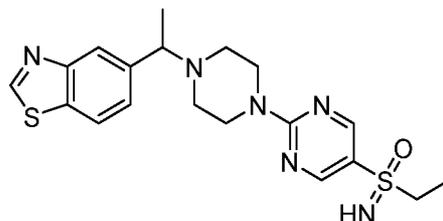
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **6** (0.12 г, 0.51 ммоль) в ДМФА (1.2 мл, 10 об.) добавляли ТЭА (0.23 мл, 1.68 ммоль) и промежуточное соединение **10** (0.16 г, 5.60 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 87% (0.21 г, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (2.2 мл, 20 об.) и  $K_2CO_3$  (0.21 г, 1.68 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $Na_2SO_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 15% (30 мг, белое твердое вещество).  **$^1H$ -ЯМР** (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  9.38 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.11 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.02 (d,  $J = 1.2$  Гц, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Гц, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.68 (d,  $J = 6.4$  Гц, 1H), 3.06 (d,  $J = 0.8$  Гц, 3H), 2.52-2.32 (m, 4H), 1.41 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 403.3

(M+N), Время удерживания 1.8 мин, 97.5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 95.9% (Макс.).

**Пример 23: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этил)(имино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**

5

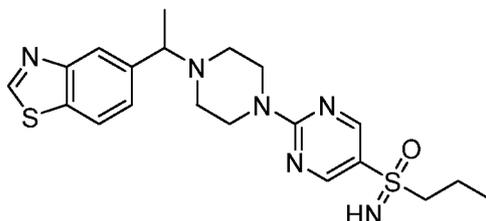


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **6** (0.25 г, 1.01 ммоль) в ДМФА (2.50 мл, 10 об.) добавляли ТЭА (0.4 мл, 3.03 ммоль) и промежуточное соединение **13** (0.30 г, 1.01 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 88% (0.45 г, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (2.5 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.40 г, 3.23 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 мин, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 18% (60 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.67 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.12 (t, J = 7.6 Гц, 2H), 2.49-2.39 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.40 Гц, 3H), 1.07 (t, J = 7.20 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 417.3 (M+N), Время удерживания 2.2 мин, 99.6% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.0 мин, 97.1% (Макс.).

25

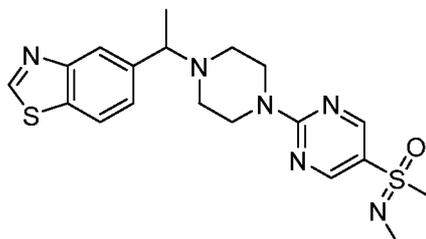
**Пример 24: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(пропил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **6** (235 мг, 9.50 ммоль) в ДМФА  
5 (2.5 мл, 10 об.) добавляли ТЭА (0.5 мл, 3.8 ммоль) и промежуточное соединение **14** (235 мг,  
0.95 ммоль) при к.т. и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. Завершение  
реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под  
вакуумом. К полученной смеси добавляли (2 мл) воду и экстрагировали водный слой  
этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  
10 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали  
флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном  
эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((2-(4-(1-  
(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)(пропил)-λ<sup>6</sup>-  
сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 28% (140 мг, беловатое твердое  
15 вещество).

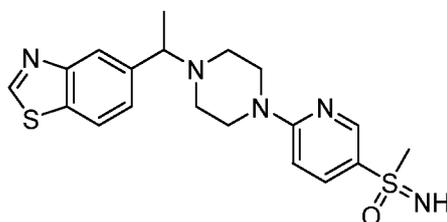
К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 мг, 4.53  
ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь  
фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли  
(20 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный  
20 органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом.  
Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera,  
градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке  
соединение. **Выход:** 21% (35 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  
: δ 9.39 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.13 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.22 (s,  
25 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.68 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.53-2.44 (m, 4H), 1.57-1.51  
(m, 2H), 1.41 (d, J = 6.40 Гц, 3H), 0.88 (t, J = 7.20 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 431.3 (M+H),  
Время удерживания 2.4 мин, 97.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин,  
97.6% (Макс.).

**Пример 25: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метиимино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



К перемешиваемому раствору соединения из примера **22** (0.1 г, 0.25 ммоль) в ТГФ (1.0 мл, 10 об.) добавляли NaH (60%) (18 мг, 0.37 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси MeI (0.04 мл, 0.62 ммоль) добавляли в запаянной пробирке и нагревали в течение ночи при 90 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 5-6% метанол в ДХМ) и дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод В), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 23% (23 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 3.86-3.70 (m, 4H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 5H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 416.8 (M+H), Время удерживания 1.94 мин, 98.9% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 99.7% (Макс.).

**Пример 26: (6-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**

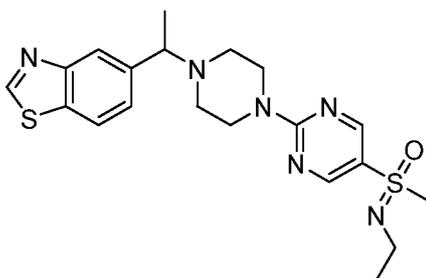


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **6** (350 мг, 1.41 ммоль) в ДМФА (3.5 мл) добавляли ТЭА (0.6 мл, 4.25 ммоль) и промежуточное соединение **15** (446 мг, 1.56 ммоль) при к.т. и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x

50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((6-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 41% (252 мг, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 мг, 4.53 ммоль) и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 30% (168.89 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.4 Гц, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.2 Гц, 1H), 7.85 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Гц, 1H), 7.49 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Гц, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.67-3.62 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.67-2.33 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.40 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 402.0 (M+H), Время удерживания 1.8 мин, 97.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.8 мин, 97.6% (Макс.).

**Пример 27:** (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон

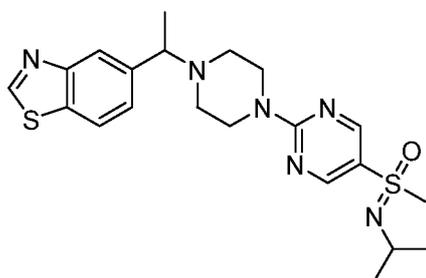


К перемешиваемому раствору соединения из примера **22** (0.12 г, 0.51 ммоль) в ДМФА (1.2 мл, 10 об.) добавляли NaNH (60%) (0.23 мг, 1.68 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли этилбромид (0.16 г, 5.6 ммоль) и перемешивали ее в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный

материал очищали препаративной ВЭЖХ (Метод В). **Выход:** 15% (30 мг, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 1.2 Гц, 1H), 7.50 (dd, J = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.68 (q, J = 6.4 Гц, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.44-2.33 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.80 Гц, 3H) 1.08 (t, J = 6.4 Гц, 3H).

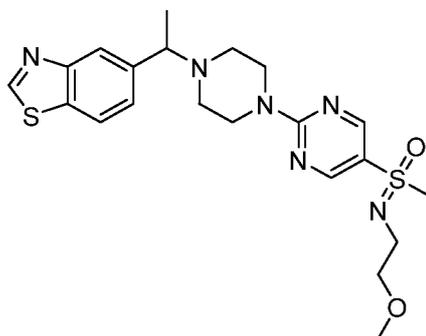
5 **ЖХМС:** (Метод А) 431.3 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 95.9% (Макс.).

**Пример 28: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(изопропилимино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



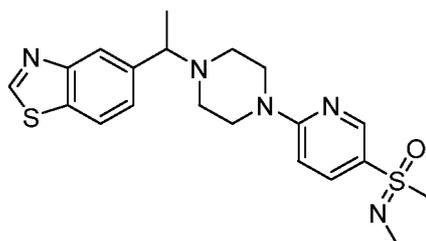
10 К перемешиваемому раствору соединения из примера 22 (0.15 г, 0.37 ммоль) в ДМФА (3.0 мл, 10 об.) добавляли NaN (60%) (17 мг, 0.746 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси изопропилбромид (91 мг, 0.74 ммоль) добавляли и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. Завершение реакции  
15 отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (условия Метода В). **Выход:** 8% (12.5 мг, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (d, J = 2.0 Гц, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Гц, 2H), 8.12 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.11-4.10 (m, 4H), 3.85 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 3.18-3.09 (m, 4H), 2.52-2.33 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.02 (d, J =  
20 7.2 Гц, 6H). **ЖХМС:** (Метод А) 445.0 (M+H), Время удерживания 2.2 мин, 96.5% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.3 мин, 97.4% (Макс.).

**Пример 29: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)((2-метоксиэтил)имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



К перемешиваемому раствору соединения из примера **22** (0.15 г, 0.51 ммоль) в ДМФА (3.0 мл, 10 об.) добавляли NaH (60%) (0.13 мг, 0.55 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли метоксиметилбромид (103 мг, 0.74 ммоль) и перемешивали  
5 реакционную смесь в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (метод В). **Выход:** 8% (14.3 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.68 (d, *J* = 6.4 Гц, 1H), 3.18 (s, 3H),  
10 3.12 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 460.9 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.1% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.1% (Макс.).

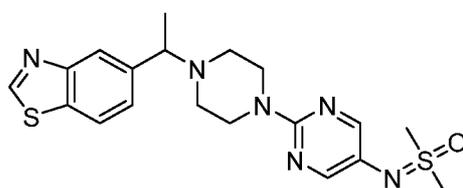
**Пример 30:** **(6-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(метилимино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



К перемешиваемому раствору соединения из примера **26** (0.11 г, 0.27 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли NaH (60%) (0.03 г, 0.55 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли MeI (0.05 мл, 0.87 ммоль) и перемешивали в течение ночи  
20 при к.т. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), полученную реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (2 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали препаративной

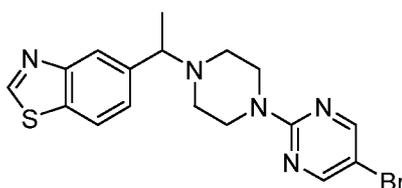
ВЭЖХ (Метод В), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 23% (27 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.2 Гц, 1H), 3.64-3.57 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 7H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 415.8 (М +Н), Время удерживания 1.9 мин, 97.5% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 97.3% (Макс.).

**Пример 31: ((2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)имино)диметил-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



10

*Этап 1: 5-(1-(4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[*d*]тиазол*



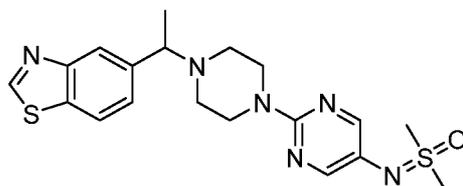
15

20

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **6** (0.5 г, 2.02 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (0.84 мл, 6.06 ммоль) и 5-бром-2-хлорпиримидин (0.469 г, 2.42 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи при 90 °С. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь выпаривали при 45 °С под вакуумом и растворяли полученную смесь в ДХМ (10 мл). Органический слой промывали водой (5 мл), соевым раствором (5 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (Biotage Isolera, 60% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 61% (500 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 3.69-3.64 (m, 5H), 2.40-2.33 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 406.2 (М +Н), Время удерживания 3.0 мин, 99.9% (Макс.).

25

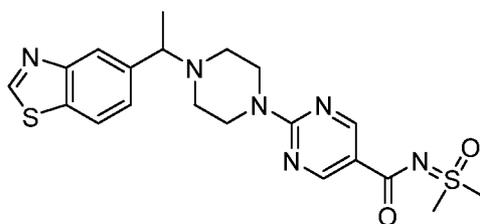
*Этап 2: ((2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)имино)диметил-λ<sup>6</sup>-сульфанон*



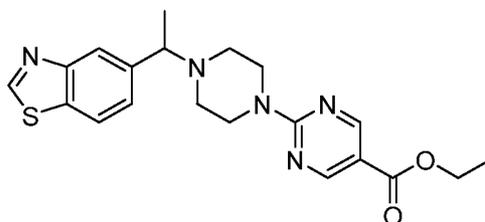
К перемешиваемому раствору 5-(1-(4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (300 мг, 0.74 ммоль) в безводном толуоле (6 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (6.6 мг, 0.03 ммоль), Ru-phos (27.7 мг, 0.06 ммоль), карбонат цезия (727 мг, 2.23 ммоль) и S,S-диметилсульфимид (83.2 мг, 0.9 ммоль) и нагревали в течение ночи при 110 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакцию смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 8-10% метанола в CHCl<sub>3</sub>), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 4% (10.7 мг, коричневое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.03-8.01 (m, 3H), 7.51-7.49 (m, 1H), 3.64-3.59 (m, 4H), 3.37-3.36 (m, 1H), 3.18 (s, 6H), 2.42-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, J = 8.0 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 417.0 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 98.5% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 98.8 (Макс.).

15

**Пример 32: 2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(диметил(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)пиримидин-5-карбоксамид**



*Этап 1: этил 2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат*

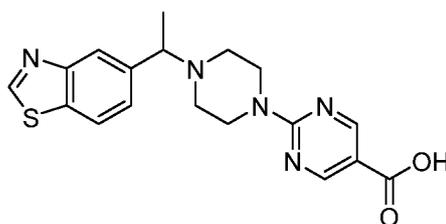


20

К перемешиваемому раствору 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ола (синтез описан для промежуточного соединения 6, steps 1 & 2) (0.5 г, 2.53 ммоль) в безводном ДХМ (8 мл) при 0 °С добавляли тионилхлорид (0.5 мл, 4.46 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч.

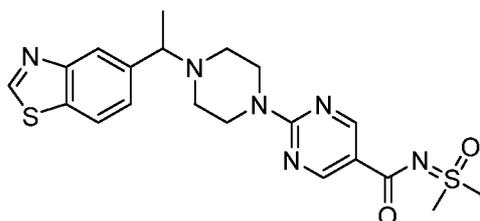
После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь полностью концентрировали и добавляли в реакционную смесь промежуточное соединение **17** (0.9 г, 3.29 ммоль) и ТЭА (1.02 мл, 7.61 ммоль) в безводном ДМФА (8 мл). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение ночи. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (8 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 8 мл). Объединенный органический слой промывали водой (8 мл), соевым раствором (8 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 30-50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 30% (0.3 г, бледно-желтое смолистое твердое вещество). **ЖХМС:** (Метод А) 398.0 (M+H), Время удерживания 2.9 мин, 92.2% (Макс.).

*Этап 2: 2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилis acid*



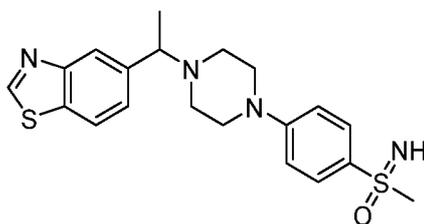
К перемешиваемому раствору этил-2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата (0.3 г, 75.47 ммоль) в MeOH:ТГФ:H<sub>2</sub>O (3:2:1, 8 мл) добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (36 мг, 1.50 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь концентрировали под вакуумом и подкисляли полученную реакционную смесь водным раствором HCl (1.5 н., 4 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2 x 6 мл) и промывали объединенный органический слой соевым раствором (1 x 6 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Органический слой концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 93% (0.26 г, беловатое твердое вещество). **ЖХМС:** (Метод А) 370.0 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 97.9% (Макс.).

*Этап 3: 2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(диметил(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)пиримидин-5-карбоксамид*

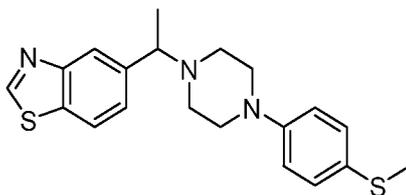


К раствору 2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (0.25 г, 0.67 ммоль) в безводном ДМФА (6 мл) добавляли S,S-диметилсульфимид (0.095 г, 1.01 ммоль), DIPEA (0.35 мл, 2.03 ммоль) и HATU (0.51 г, 1.35 ммоль) и перемешивали в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь полностью концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (8 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 8 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (8 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 8-10% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 4% (11.8 мг, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.93-3.75 (m, 4H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.43 (s, 6H), 2.49-2.38 (m, 4H), 1.41 (d, J = 8.0 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 445.0 (M+H), Время удерживания 2.2 мин, 98.8% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 98.2 (Макс.).

**Пример 33: 4-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**

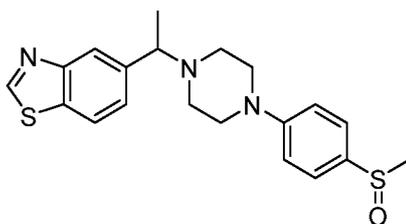


Этап 1: 5-(1-(4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **18** (1.6 г, 6.56 ммоль) и ТЭА (2.76 мл, 19.67 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли 5-(1-хлорэтил)бензо[d]тиазол (синтез описан для промежуточного соединения **6**, этапы **1 - 3**) (1.29 г, 6.56 ммоль) при к.т. и перемешивали при 70 °С в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 25% (600 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.94 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 9.2 Гц, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 369.9 (M +H), Время удерживания 2.3 мин, 83.3% (Макс.).

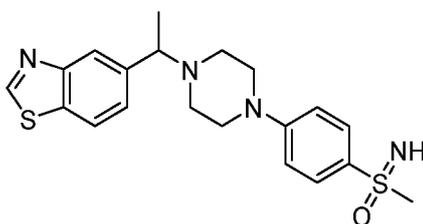
*Этап 2: 5-(1-(4-(4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол*



К перемешиваемому раствору 5-(1-(4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (700 мг, 1.90 ммоль) в ДХМ (7 мл, 10 об.) при 0 °С порциями добавляли *m*-CPBA (722 мг, 2.09 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь нейтрализовали 10%-м раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 60-70%

EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 34% (250 мг, бледно-желтое смолистое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.94 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.2 Гц, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, *J* = 6.80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 386.5 (М +Н), Время удерживания 1.7 мин, 83.3% (Макс.).

*Этап 3: (4-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон*

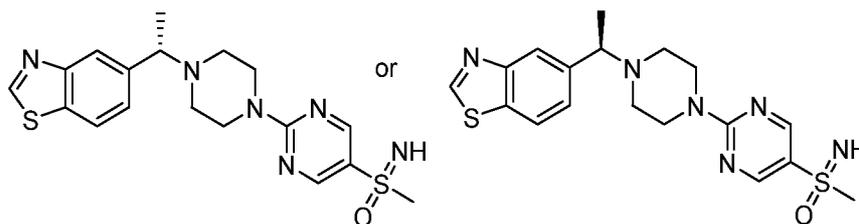


К перемешиваемому раствору 5-(1-(4-(4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (250 мг, 0.65 ммоль) в ДХМ (5 мл, 20 об.) добавляли трифторацетамид (146 мг, 1.30 ммоль), MgO (118 мг, 2.59 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (14.32 мг, 0.03 ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (166 мг, 0.97 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 55-60% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((4-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 8% (25 мг, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (10 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (89 мг, 0.648 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 мин, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 6% (4.86 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.94 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Гц,

1H), 7.01 (d,  $J = 9.2$  Гц, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d,  $J = 6.80$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 401.0 (M +H), Время удерживания 1.9 мин, 98.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.8 мин, 96.9% (Макс.).

5 **Пример 34: (2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон или (2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон**



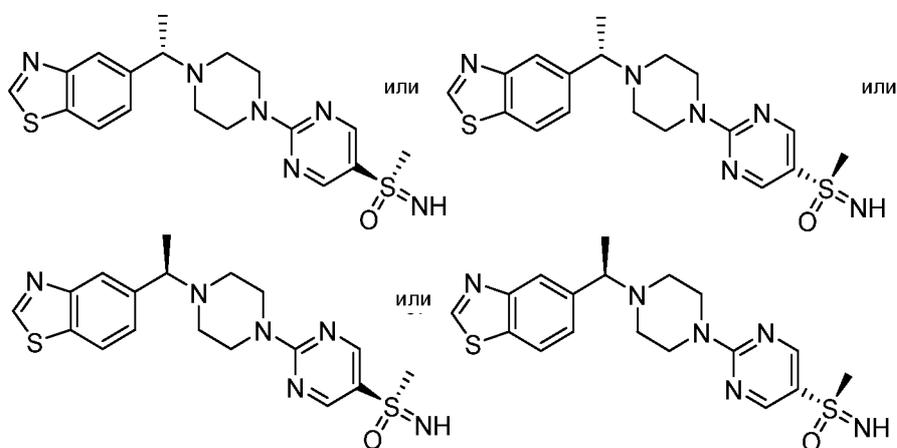
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **7** (400 мг, 1.41 ммоль) в ацетонитриле (ACN) (5 мл) добавляли ТЭА (0.6 мл, 4.23 ммоль) и промежуточное соединение **10** (445 мг, 1.54 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((6-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-3-ил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 39% (273 мг, беловатое твердое вещество).

20 К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (414 мг, 4.53 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Через 20 мин, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом.

25 Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 34% (190 мг, беловатое твердое вещество).  **$^1\text{H}$ -ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.39 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.12 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 4H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.54-2.39 (m, 4H), 1.41 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H).

ЖХМС: (Метод А) 402.8 (M+N), Время удерживания 1.8 мин, 99.7% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Время удерживания 1.8 мин, 99.8% (Макс.).

**Пример 35:** (S)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



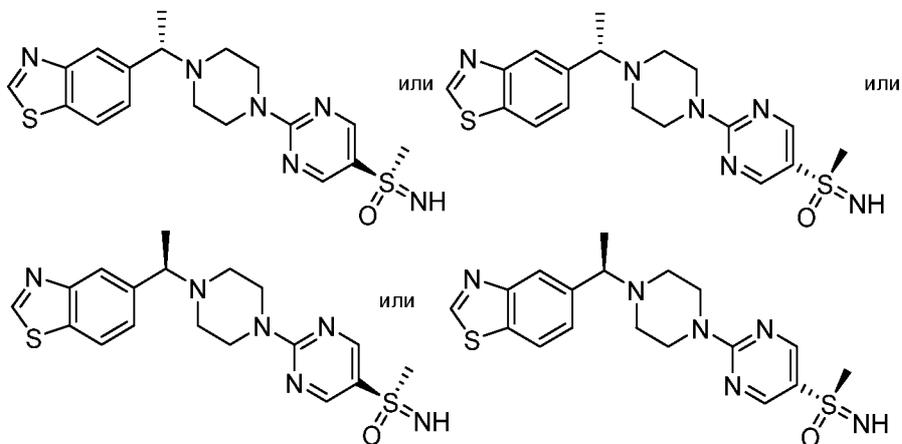
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **7** (62.0 г, 0.25 моль) в ацетонитриле (ACN) (620.0 мл) добавляли ТЭА (140.0 мл, 1.04 ммоль) и промежуточное соединение **11** (75.8 г, 0.26 моль) при к.т. и перемешивали реакционную смесь при той же температуре в течение 30 мин. Завершение реакции подтверждали методом ТСХ.

Реакционную смесь концентрировали при 50 °С под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш) с использованием 60-80% этилацетата в петролейном эфире, в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((S)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид, или N-((R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид, или N-((S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид, или N-((R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 75% (93.0 г, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 8.75 (s,

2H), 8.13 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 3.90-3.88 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (q,  $J = 6.8$  Гц, 2.58-2.43 (m, 4H), 1.41 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 499.0 (M+H),  
Время удерживания 2.33 мин, 97.01% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 3.46  
мин, 96.61% (Макс.), 96.22% (220 нм)

- 5 К этому промежуточному соединению (93.0 г, 0.18 моль) в MeOH (930.0 мл, 10 об.) и ДХМ  
(186.0 мл, 2 об.) добавляли  $K_2CO_3$  (25.7 г, 0.18 моль) при КТ и перемешивали смесь в  
течение 1 ч при той же температуре. Завершение реакции подтверждали методом ТСХ.  
Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт  
10 очищали колоночной хроматографией (силикагель 60-120 меш) с использованием 1-4%  
MeOH в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 83%  
(60 г, White solid).  **$^1H$ -ЯМР** (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  9.38 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.11 (d,  $J = 8.4$  Гц,  
1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Гц, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 3.65 (q,  $J = 6.4$  Гц,  
1H), 3.06 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 4H), 1.40 (d,  $J = 6.4$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 403.1 (M+H),  
Время удерживания 1.65 мин, 99.89% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.90  
15 мин, 99.70% (Макс.), 99.58% (220 нм). **Хиральная СКЖХ:** (Метод В) время удерживания 9.1  
мин, 97.68% (Макс.).

**Пример 36:** (S)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон, или (R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон, или (S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон, или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон

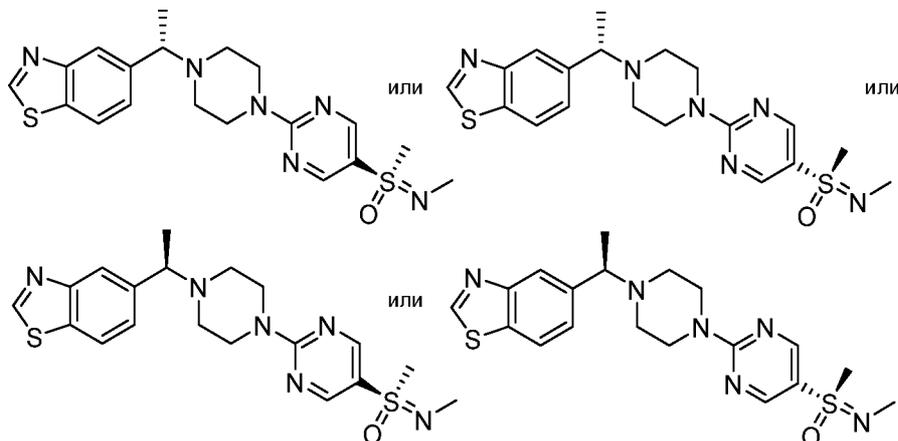


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **7** (400 мг, 1.41 ммоль) в ацетонитриле (ACN) (5 мл) добавляли ТЭА (0.6 мл, 4.23 ммоль) и промежуточное соединение **12** (445 мг, 1.54 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((R)-2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид, или N-((S)-2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид, или N-((S)-2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид, или N-((R)-2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 39% (273 мг, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 мг, 4.53 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 мин, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 14% (22 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (t, J = 2.0 Гц, 1H), 8.65 (t, J = 2.0 Гц, 2H), 8.12 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.84-3.82 (m, 4H), 3.68 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.51-2.34 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 403.3 (M+H), Время удерживания 1.8 мин, 93.9% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 94.5% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод В) время удерживания 10.2 мин, 98.8% (Макс.).

**Пример 37:** (S)-2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метиимино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-

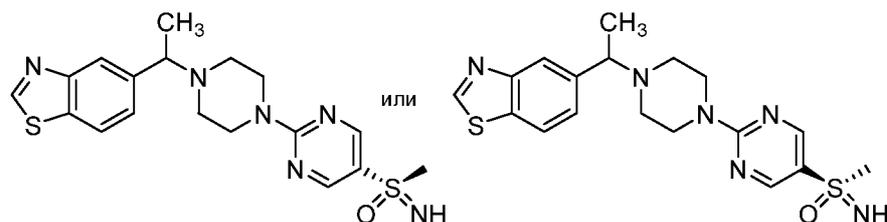
ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метилимино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (S)-  
(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-  
ил)(метил)(метилимино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-  
ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метилимино)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



5

К перемешиваемому раствору соединения из примера **35** (150 мг, 0.372 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (60%) (35.79 мг, 0.74 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли йодометан (0.05 мл, 0.74 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединения. **Выход:** 27 % (41.2 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, J = 1.6, 8.0 Гц, 1H), 3.87-3.84 (m, 4H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.56-2.42 (m, 7H), 1.41 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 417.0 (M+N), Время удерживания 1.9 мин, 98.1% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 98.5% (Макс.).

20 **Пример 38:** (R)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон или (S)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



Этап 1: *N*-((*R*)-2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид, или *N*-((*S*)-2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)- $\lambda^6$ -

5 сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

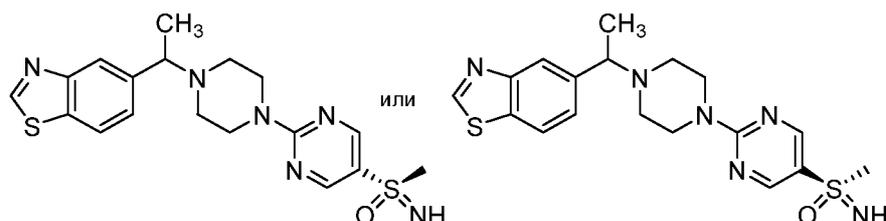
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **6** (0.47 г, 1.46 ммоль) в ацетонитриле (ACN) (2.0 мл) добавляли ТЭА (0.88 мл, 5.8 ммоль) и промежуточное соединение **12** (464 мг 1.6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 мин. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, 60-80% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 44% (320 мг, белое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.39 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 3.89 (t, *J* = 4.8 Гц, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 2.58-2.43 (m, 4H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 268.0 (M+H), Время удерживания 1.9 мин, 92.8% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 3.8 мин, 96.1% (Макс.).

Этап 2: (*R*)-2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон или (*S*)-2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- $\lambda^6$ -сульфанон

25 К перемешиваемому раствору продукта этапа 1 (310 мг, 0.62 ммоль) в метаноле (2 мл) и ДХМ (1 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 3-4% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 84% (210 г, белое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  9.38 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.84 (t, *J* = 4.8 Гц, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:**

(Метод А) 403.1 (M+N), Время удерживания 1.6 мин, 99.9% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 99.7% (Макс.).

**Пример 39:** **(R)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон** или **(S)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **6** (0.47 г, 1.46 ммоль) в ацетонитриле (ACN) (2.0 мл) добавляли ТЭА (0.88 мл, 5.80 ммоль) и промежуточное соединение **11** (464 мг 1.60 ммоль) при к.т. и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, 60-80% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение N-((R)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид или N-((S)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 44 % (320 мг, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.13 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.89 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 2.58-2.43 (m, 4H), 1.41 (d, J = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 403.1.0 (M+N), Время удерживания 1.9 мин, 92.8% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 3.8 мин, 96.1% (Макс.).

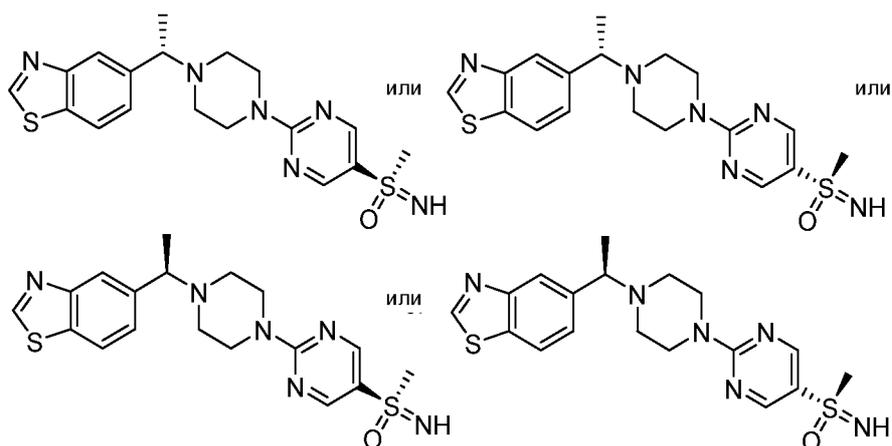
К перемешиваемому раствору этого промежуточного соединения (310 мг, 0.62 ммоль) в метаноле (2 мл) и ДХМ (1 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 мг, 1.0 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 3-4% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединения. **Выход:** 84% (210 г, белое твердое вещество).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.84 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.54-2.41 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 403.1 (М+Н), Время удерживания 1.6 мин, 99.9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 99.7% (Макс.).

5

**Пример 40:** (S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (S)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон or (R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон

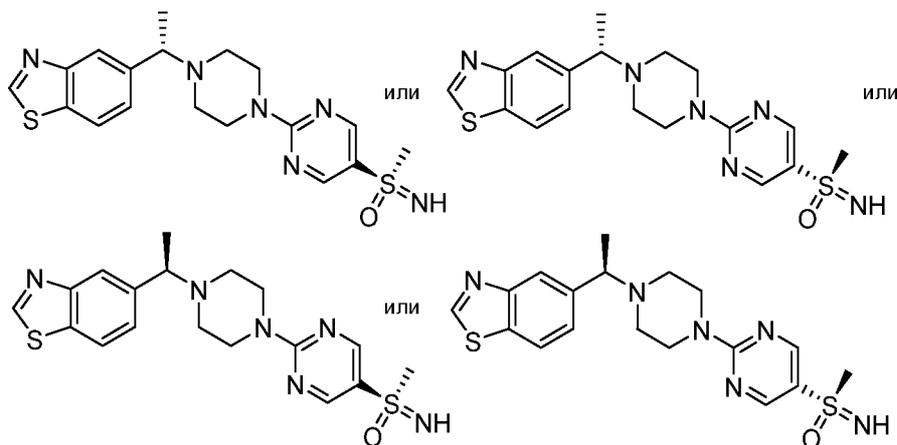
10



15 Смесь энантиомеров, полученную в соответствии с примером 39 разделяли сверхкритической жидкостной хроматографией (Метод Н: 20 mM аммиак в метаноле, колонка: целлюлоза YMC Cellulose C). Элюирующийся первым пик концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 21% (35 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.12 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.84 (d, J = 4.4 Гц, 4H), 3.67 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.41 (d, J = 6.40 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 403.1 (М+Н), время удерживания 1.6 мин, 99.3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) время удерживания 1.8 мин, 98.9% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод В) Время удерживания 8.1 мин, 100% (Макс.).

20

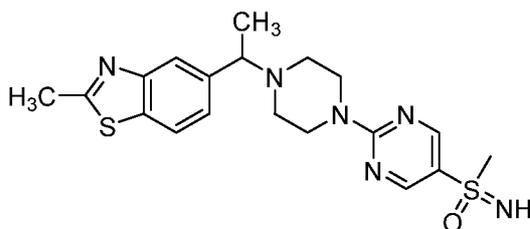
**Пример 41:** (S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (S)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, или (R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



Смесь двух энантиомеров примера **38** разделяли сверхкритической жидкостной хроматографией (Метод Н: 20 mM аммиак в метаноле, колонка: YMC Cellulose C).

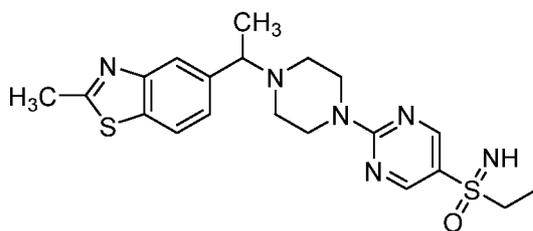
10 Элюирующийся первым пик концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 28% (46 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.39 (d, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.6 Гц, 2H), 8.13 (q, *J* = 1.6 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.85 (m, 4H), 3.69 (d, *J* = 6.8 Гц, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 6.40 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 403.1 (M+H), время удерживания 1.6 мин, 99.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А), время удерживания 1.9 мин, 99.5% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод В) Время удерживания 9.3 мин, 100% (Макс.).

**Пример 42:** Имино(метил)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



- К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **8** (0.88 г, 3.80 ммоль) в ДМФА (11.0 мл, 10 об.) добавляли ТЭА (1.6 мл, 11.41 ммоль) и промежуточное соединение **10** (1.1 г, 3.80 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 60% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение 2,2,2-трифтор-N-(метил(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 22% (246 мг, белое твердое вещество).
- К этому промежуточному соединению добавляли метанол (22.0 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.46 г, 11.41 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом.
- Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 23% (15 мг, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.65 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.84 (t, J = 4.8 Гц, 4H), 3.63 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.43-2.39 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 417.3 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 97.3% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 97.1% (Макс.).

**Пример 43: этил(имино)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**

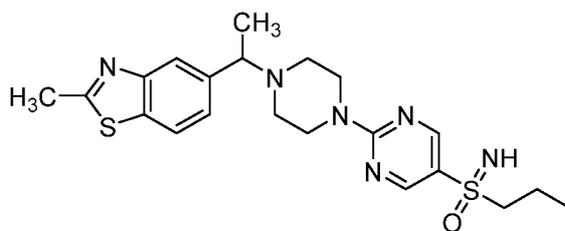


- К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **8** (0.25 г, 1.01 ммоль) в ДМФА (2.50 мл, 10 об.) добавляли ТЭА (0.4 мл, 3.03 ммоль) и промежуточное соединение **13** (0.30 г, 1.01 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный

неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали промежуточное соединение N-(этил(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 94% (0.48 г, бледно-желтое смолистое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (2.5 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.40 г, 3.23 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 5% (20 мг, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.58 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.83 (t, J = 4.4 Гц, 4H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.52-2.32 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.07 (t, J = 7.2 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 431.3 (M+H), Время удерживания 2.5 мин, 98.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 98.3% (Макс.).

**Пример 44: Имино(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(пропил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**

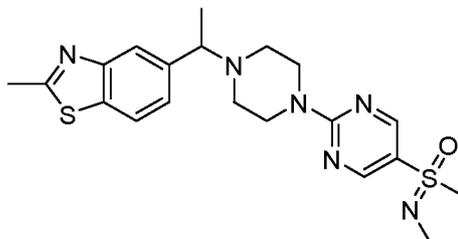


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **8** (249 мг, 9.50 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляли ТЭА (0.5 мл, 3.80 ммоль) и промежуточное соединение **14** (300 мг, 9.50 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли (2 мл) воду и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего

получали чистое промежуточное соединение 2,2,2-трифтор-N-((2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)(пропил)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 27% (136 мг, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и  $K_2CO_3$  (414 мг, 4.53 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (20 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $Na_2SO_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 18% (26.5 мг, беловатое твердое вещество).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8.59 (s, 2H), 7.97 (d,  $J = 8.0$  Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.49-2.39 (m, 2H), 1.57-1.51 (m, 2H), 1.39 (d,  $J = 6.40$  Гц, 3H), 0.88 (t,  $J = 7.20$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 445.2 (M+H), Время удерживания 2.2 мин, 99.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) время удерживания 2.4 мин, 99.7% (Макс.).

**Пример 45: метил(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метилимино)- $\lambda^6$ -сульфанон**

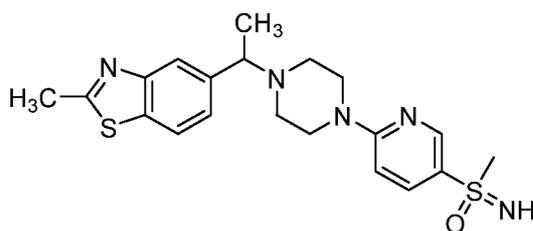


К перемешиваемому раствору соединения из примера **42** (0.15 г, 0.36 ммоль) в ТГФ (1.5 мл, 10 об.) добавляли  $NaN$  (60%) (26 мг, 0.54 ммоль) при 0 °C и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли  $MeI$  (0.05 мл, 0.9 ммоль) в запаянной пробирке и нагревали в течение ночи при 90 °C. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь концентрировали под вакуумом и очищали полученный неочищенный материал флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 5-6% метанол в ДХМ). Полученный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод В), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 9% (13 мг, беловатое твердое вещество).  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8.55 (s, 2H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.84 (s, 1H),

7.39 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.64-3.62 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.54-2.53 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.39 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 430.8 (M+H), Время удерживания 2.2 мин, 98.7% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.3% (Макс.).

5

**Пример 46: имино(метил)(6-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)- $\lambda^6$ -сульфанон**



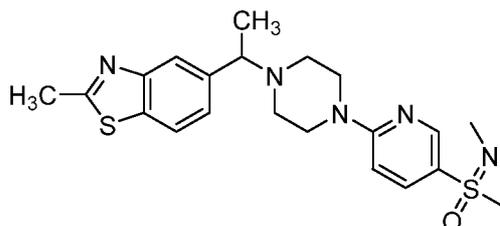
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **8** (350 мг, 1.34 ммоль) в ДМФА (3.5 мл) добавляли ТЭА (0.6 мл, 4.02 ммоль) и промежуточное соединение **15** (422 мг, 1.47 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение 2,2,2-трифтор-N-(метил(6-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(оксо)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 40% (241 мг, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (414 мг, 4.53 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 мин, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 30% (163.7 мг, беловатое твердое вещество).  **$^1\text{H}$ -ЯМР** (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ):  $\delta$  8.48 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J = 8.0, 1.2$  Гц, 1H), 6.87 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 5H), 3.00 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.54-2.49 (m, 2H), 2.43-2.37 (m,

2H), 1.38 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 415.8 (M + H), Время удерживания 2.1 мин, 99.0% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.2% (Макс.).

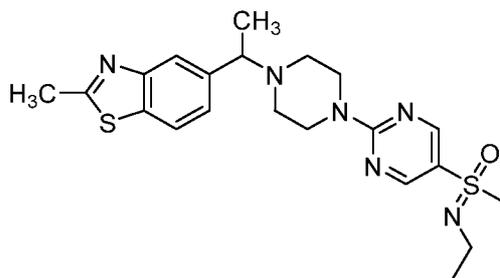
**Пример 47: метил(6-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метилимино)- $\lambda^6$ -сульфанон**

5



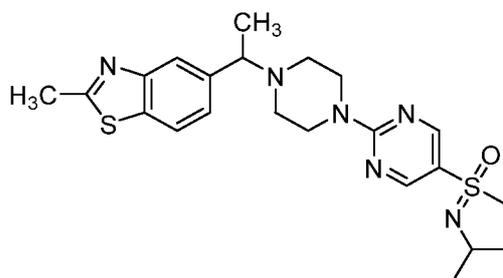
К перемешиваемому раствору соединения из примера **46** (0.11 г, 0.26 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли NaH (60%) (0.03 г, 0.52 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Затем к реакционной смеси добавляли MeI (0.05 мл, 0.79 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 10 ночи. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь нейтрализовали ледяной водой (2 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали препаративной 15 ВЭЖХ (Метод В), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 15% (17 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  8.37 (d,  $J = 2.4$  Гц, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 6.91 (d,  $J = 9.2$  Гц, 1H), 3.63-3.58 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.39 (d,  $J = 6.80$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 429.8 (M+H), Время удерживания 2.2 мин, 20 96.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.6% (Макс.).

**Пример 48: (этилимино)(метил)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)- $\lambda^6$ -сульфанон**



- К перемешиваемому раствору соединения из примера **42** (150 мг, 0.35 ммоль) в ТГФ (1.5 мл) добавляли NaH (60%) (19 мг, 0.39 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли EtI (0.18 мл, 0.54 ммоль, 3.0 М в ТГФ) и перемешивали при к.т. в течение ночи.
- 5 После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) полученную реакционную смесь вливали в ледяную воду (2 x 50 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 3%
- 10 метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 19% (30 мг, бледно-желтое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8.56 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 3.84 (t, *J* = 4.8 Гц, 4H), 3.63 (d, *J* = 6.4 Гц, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.84-2.73 (m, 5H), 2.55-2.39 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H), 1.03 (t, *J* = 7.20 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 445.0 (M+H), Время удерживания 2.3 мин, 91.3% (Макс.).
- 15 **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 92.0% (Макс.).

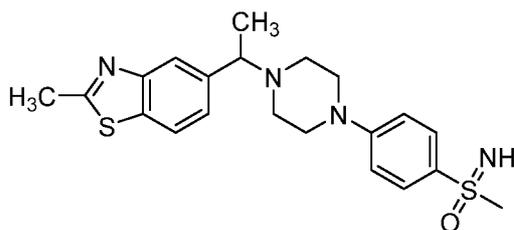
**Пример 49: (изопропилимино)(метил)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



- 20 К перемешиваемому раствору соединения из примера **42** (150 мг, 0.35 ммоль) в ДМФА (1.5 мл) добавляли NaH (60%) (19 мг, 0.39 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли изопропилиодид (0.1 мл, 1.05 ммоль) и перемешивали в течение ночи при

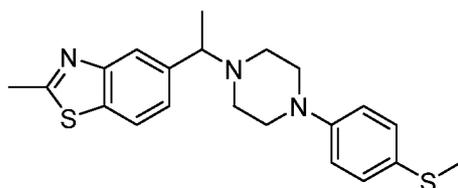
60 °С. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакцию гасили ледяной водой (2 x 50 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 8% (11 мг, бледно-желтое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.58 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 3.84 (t, J = 5.2 Гц, 4H), 3.63 (d, J = 6.8 Гц, 1H), 3.15-3.08 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.33 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 1.05 (d, J = 6.4 Гц, 3H), 0.98 (d, J = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 459.0 (M+N),  
10 Время удерживания 2.4 мин, 99.3% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.5 мин, 99.3% (Макс.).

**Пример 50: имино(метил)(4-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



15

*Этап 1: 2-метил-5-(1-(4-(4-(метилтио) фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол*



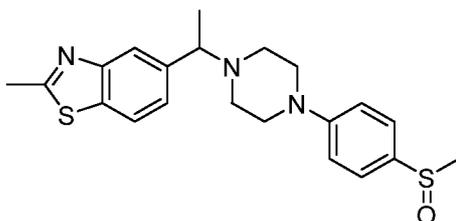
20

25

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **18** (1.72 г, 6.12 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЭА (3.45 мл, 24.4 ммоль) и 5-(1-хлорэтил)-2-метилбензо[d]тиазол (промежуточное соединение **8**, этапы 1 - 3) (1.30 г, 6.12 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи при 70 °С. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке

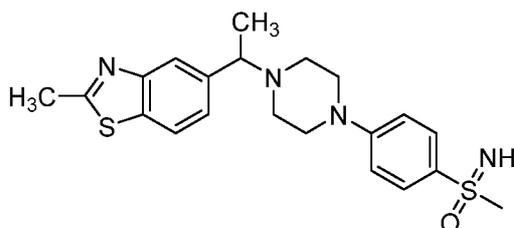
соединение. **Выход:** 39% (900 мг, беловатое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.01 (d,  $J = 9.2$  Гц, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 384.3 (M+H), Время удерживания 2.3 мин, 83.3% (Макс.).

*Этап 2: 2-метил-5-(1-(4-(4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол*



К перемешиваемому раствору 2-метил-5-(1-(4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (850 мг, 2.21 ммоль) в ДХМ (7 мл, 10 об.), *m*-CPBA (0.5 г, 2.88 ммоль) порциями добавляли при 0 °С в течение 60 мин. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь нейтрализовали 10%-м раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили с использованием безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 60-70%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 51% (450 мг, бледно-желтое твердое вещество).  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.8$  Гц, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Гц, 1H), 7.01 (d,  $J = 9.2$  Гц, 2H), 3.68-3.66 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.68-2.34 (m, 4H), 1.42 (d,  $J = 6.8$  Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 400.3 (M+H), Время удерживания 1.7 мин, 83.3% (Макс.).

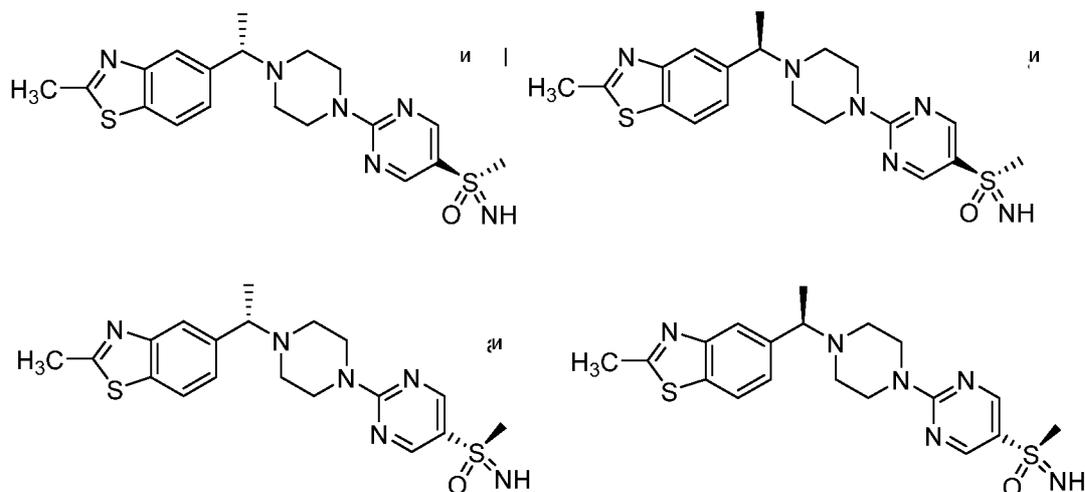
*Этап 3: Имино(метил)(4-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)- $\lambda^6$ -сульфанон*



К перемешиваемому раствору 2-метил-5-(1-(4-(4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (420 мг, 1.05 ммоль) в ДХМ (8 мл, 20 об.) добавляли трифторацетамид (240 мг, 2.1 ммоль), MgO (404 мг, 4.2 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (24 мг, 0.05 ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (507 мг, 1.5 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи при той же температуре. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 55-60% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение 2,2,2-трифтор-N-(метил(4-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 40% (210 мг, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (10 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (300 мг, 2.30 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли (50 мл) воду и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 4% (16 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.98 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Гц, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.61 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 3.34-3.28 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.59-2.46 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 415.2 (M+H), Время удерживания 2.2 мин, 96.5% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 96.0% (Макс.).

**Пример 51, Пример 52, Пример 53 и Пример 54:** (S)-имино(метил)(2-(4-((S)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, и (R)-Имино(метил)(2-(4-((S)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, и (S)-Имино(метил)(2-(4-((R)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон, и (R)-Имино(метил)(2-(4-((R)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **8** (1.10 г, 4.20 ммоль) в ацетонитриле (ACN) (11 мл) добавляли ТЭА (1.6 мл, 11.5 ммоль) и промежуточное соединение **10** (1.10 г, 4.00 ммоль) при КТ и перемешивали полученную смесь в течение 5 ночи. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ), полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 90-95% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали чистое промежуточное соединение 2,2,2-трифтор-N-(метил(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 61% (1.2 г, беловатое твердое вещество).

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (2.5 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 мг, 3.1 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Через 15 мин, реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 3-4% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в рацемической форме. Четыре энантиомера этого рацемического соединения разделяли сверхкритической жидкостной хроматографией (Метод I: Хиральная очистка: подвижная фаза: 40% 20 mM аммиак в изопропанол (IPA), колонка: LUX A1, скорость потока: 4.0 мл).

Анализ элюирующейся первой фракции (пример **51**); **Выход:** 12% (55 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.65 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.39 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 416.8 (M+H), Время

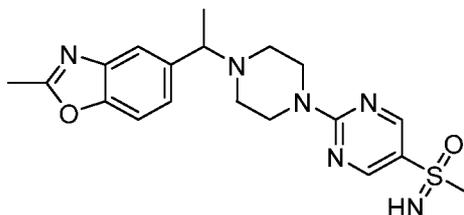
удерживания 2.1 мин, 99.4% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.0 мин, 99.7% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод С) Время удерживания 3.8 мин, 100% (Макс.).

Анализ элюирующейся второй фракции (пример 52); **Выход:** 11% (46 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.65 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 416.8 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.0 мин, 99.7% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод С) Время удерживания 4.5 мин, 97.6% (Макс.).

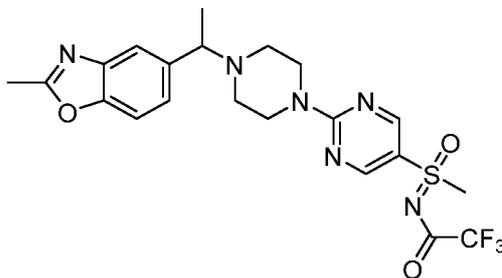
Анализ элюирующейся третьей фракции (пример 53); **Выход:** 15% (65 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.65 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 416.8 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.4% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.0 мин, 99.4% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод С) Время удерживания 4.9 мин, 97.4% (Макс.).

Анализ элюирующейся четвертой фракции (пример 54); **Выход:** 17% (75 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.65 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.85-3.84 (m, 4H), 3.66-3.64 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.50-2.43 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 416.8 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 98.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.0 мин, 97.9% (Макс.). **Хиральная СКЖХ:** (Метод С) Время удерживания 8.5 мин, 98.9% (Макс.).

**Пример 55: имино(метил)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



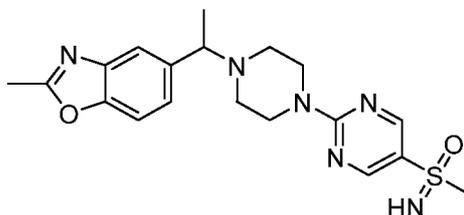
25 **Этап 1:** 2,2,2-трифтор-*N*-(метил(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **22** (0.19 г, 0.77 ммоль) в безводном ACN (5 мл) добавляли ТЭА (0.34 г, 2.32 ммоль) и промежуточное соединение **10** (0.26 г, 0.92 ммоль) при к.т. и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин. 5 Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, а затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 3% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 24% (90 мг, бледно-желтое смолистое твердое вещество). **ЖХМС:** (Метод А) 496.8 (М+Н), Время удерживания 3.4 мин, 74.8% (Макс.).

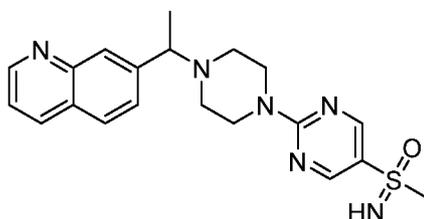
10

*Этап 2: имино(метил)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]оксазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон*

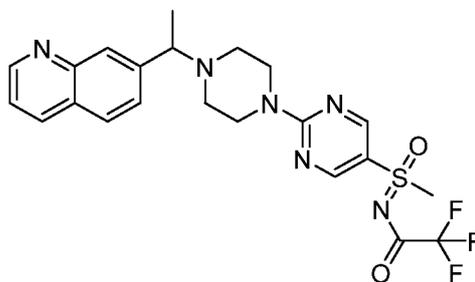


К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-N-(метил(2-(4-(1-(2-метил бензо[d]оксазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамида (0.09 г, 0.18 ммоль) в безводном метаноле (2 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.03 г, 0.21ммоль) добавляли и перемешивали полученную смесь при к.т. в течение 30 мин. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 4% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 18% (14 мг, бледно-желтое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.65 (s, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Гц, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.84-3.81 (m, 4H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 4H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 401.0 (М+Н), Время удерживания 1.9 мин, 98.4% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 98.8% (Макс.). 25

**Пример 56: имино(метил)(2-(4-(1-(хинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)- $\lambda^6$ -сульфанон**

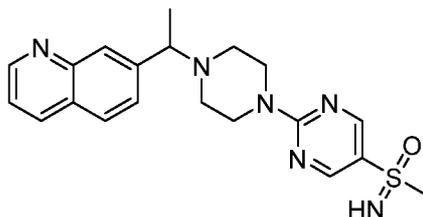


5 **Этап 1:** 2,2,2-трифтор-N-(метил(оксо)(2-(4-(1-(хинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)- $\lambda^6$ -сульфанилиден)ацетамид



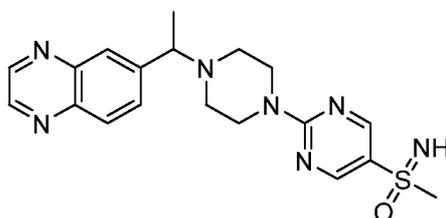
10 К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **19** (200 мг, 0.82 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЭА ( 0.4 мл, 2.4 ммоль) и промежуточное соединение **10** ( 285 мг, 0.97 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 76% EtOAc в гексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 25% (100 мг, желтая смола). **ЖХМС:** (Метод В) 492.8 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 94.7% (Макс.).

20 **Этап 2:** Имино(метил)(2-(4-(1-(хинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)- $\lambda^6$ -сульфанон



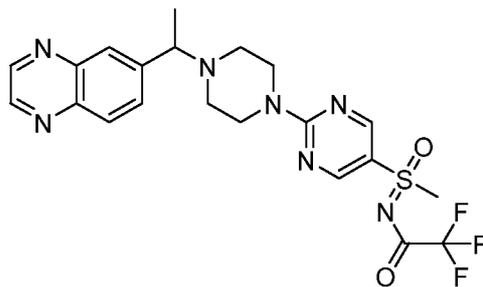
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2,2,2-трифтор-N-(метил(оксо)(2-(4-(1-(хинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамида (100 мг, 0.20 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (56 мг, 0.46 ммоль) и перемешивали  
5 полученную смесь в течение 1 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 3% EtOAc  
10 в метаноле), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 40% (64.12 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.87 (d, J = 6.0 Гц, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.36 (d, J = 8.0 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.68-  
2.68 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 1.43 (d, J = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод В) 397.0 (M+H), Время  
15 удерживания 4.4 мин, 97.8% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В), Время удерживания 4.1 мин, 97.8% (Макс.).

**Пример 57: имино(метил)(2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**



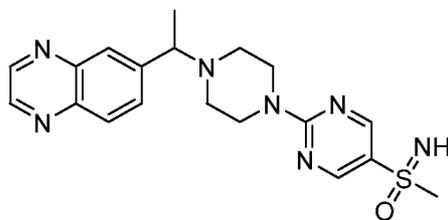
20

Этап 1: 2,2,2-трифтор-N-(метил(оксо)(2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **21** (200 мг, 0.83 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли ТЭА (500 мл, 4.1 ммоль) и промежуточное соединение **10** (200 мг, 0.69 ммоль) и перемешивали в течение ночи при к.т. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (100% EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 50% (220 мг, коричневое смолистое твердое вещество). **ЖХМС:** (Метод А) 494.2 (M+N), Время удерживания 2.1 мин, 77.3% (Макс.).

*Этап 2: Имино(метил)(2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон*

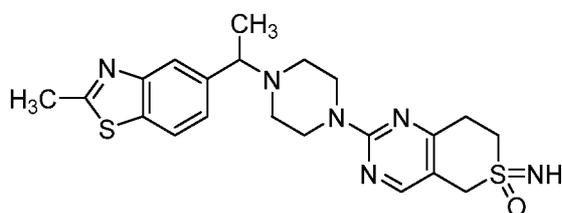


К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-N-(метил(оксо)(2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамида (220 мг, 0.44 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (123 мг, 0.89 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 2-5% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 47% (56.43 мг, беловатое твердое

вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.94 (d, J = 6.4 Гц, 2H), 8.66 (s, 2H), 8.10 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86-3.82 (m, 5H), 3.08 (s, 3H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 398.0 (M+H), Время удерживания 1.5 мин, 99.8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А), Время удерживания 1.6 мин, 99.4% (Макс.).

5

**Пример 58: 6-имино-2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-6λ<sup>4</sup>-тиопирано[4,3-d]пиримидин 6-оксид**



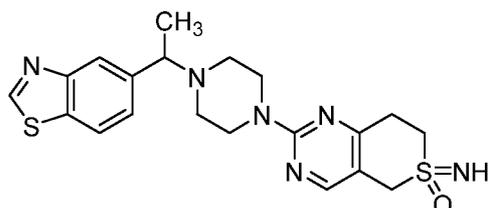
10 К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **20** (500 мг, 1.64 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЭА (1.2 мл, 8.22 ммоль) и 5-(1-хлорэтил)-2-метилбензо[d]тиазол (синтез описан для промежуточного соединения **8**, этапы **1 - 3**) (382.7 мг, 1.81 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи при 70 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси

15 добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 31% (30 мг, беловатое твердое

20 вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.71-3.69 (m, 4H), 3.60 (q, J = 6.8 Гц, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.06 (t, J = 6.8 Гц, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.45-2.33 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 443.2 (M+H), Время удерживания 2.1 мин, 99.4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Время удерживания 2.2 мин, 99.4% (Макс.).

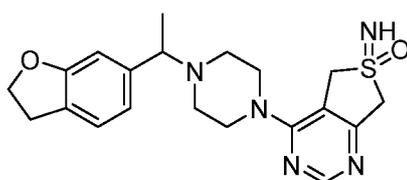
25

**Пример 59: 2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6-имино-5,6,7,8-тетрагидро-6λ<sup>4</sup>-тиопирано[4,3-d]пиримидин 6-оксид**

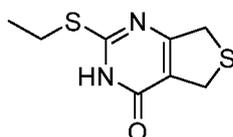


- К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **20** (500 мг, 1.64 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при к.т. ТЭА (1.2 мл, 8.22 ммоль) и 5-(1-хлорэтил)бензо[d]тиазол (intermediate **6**, steps 1 to 3) (357.4 мг, 1.81 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 70 °С.
- 5 Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в
- 10 результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 9% (62.94 мг, беловатое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Гц, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Гц, 1H), 4.22-4.11 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.72-3.62 (m, 5H), 3.39-3.24 (m, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.4 Гц, 2H), 2.52-2.33 (m, 4H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 429.2 (M+H), Время удерживания 1.6 мин, 96.9% (Макс.).
- 15 **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 1.9 мин, 96.9% (Макс.).

**Пример 60: 4-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6-имино-6,7-дигидро-5H-6λ<sup>4</sup>-тиено[3,4-d]пиримидин 6-оксид**



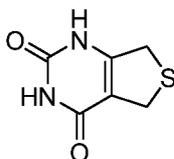
- 20 **Этап 1: 2-(этилтио)-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он**



- К раствору S-этил-изотиоурония бромида (10.0 г, 70.34 ммоль) в воде (100.0 мл, 10 об.) порциями добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.44 г, 70.34 ммоль), а затем метил 4-оксотетрагидротиофен-3-карбоксилат (13.02 г, 70.34 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Завершение
- 25 реакции отслеживали методом ТСХ, затем суспензию отфильтровывали. Полученное

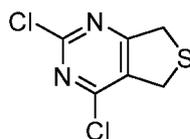
твердое вещество промывали водой и диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 67% (10 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 12.82 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.11-3.08 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 215.3 (M+H), Время удерживания 2.8 мин, 96.2% (Макс.).

*Этап 2: 5,7-дигидротиено[3, 4-d]пиримидин-2, 4(1H, 3H)-дион*



К раствору 2-(этилтио)-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (10.0 г, 46.66 ммоль) в воде (75.0 мл, 7.5 об.) добавляли конц. HCl (7.5 мл, 0.75 об.) и уристаллическую уксусную кислоту (15 мл, 1.5 об.) и нагревали реакционную смесь до 100 °С в течение 5 ч. Полученную суспензию отфильтровывали, полученное твердое вещество промывали водой, диэтиловым эфиром и хорошо сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 95% (7.5 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 11.23 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.76 (s, 2H). **ЖХМС:** (Метод А) 171.2 (M+H), Время удерживания 0.9 мин, 95.3% (Макс.).

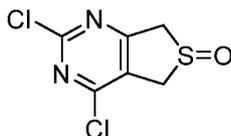
*Этап 3: 2, 4-дихлор-5,7-дигидротиено[3, 4-d]пиримидин*



К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-1,2,3,4,5,7-гексагидротиено[3,4-d]пиримидина (7.5 г, 44.06 ммоль) в безводном POCl<sub>3</sub> (75 мл, 10 об.) нагревали при 90 °С в течение ночи. После завершения реакции (отслеживали методом ТСХ) реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси ДХМ (100 мл) добавляли и подщелачивали насыщенным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 8-10% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 44% (4.0 г, белое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ

4.37 (t,  $J = 2.4$  Гц, 2H), 4.24 (t,  $J = 2.8$  Гц, 2H). ЖХМС: (Метод А) 206.0 (M+H), Время удерживания 5.2 мин, 96.5% (Макс.).

Этап 4: 2, 4-дихлор-5,7-дигидротиено[3, 4-d]пиримидин 6-оксид

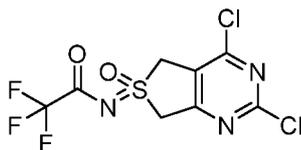


5

К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидина (4.0 г, 19.27 ммоль) в ДХМ (60 мл, 15 об.) порциями добавляли *m*-CPBA (4.98 г, 28.91 ммоль) при 0 °С и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь нейтрализовали 10%-м раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали водный 10 слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 10-12% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. Выход: 56% (2.6 г, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 4.91 (s, 2H), 4.75 (s, 2H).

15

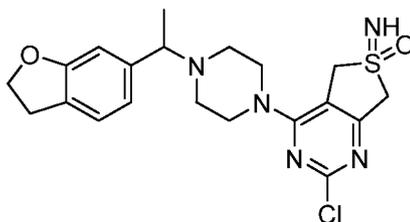
Этап 5: *N*-(2, 4-дихлор-6-оксидо-5,7-дигидро-6λ<sup>4</sup>-тиено[3, 4-d]пиримидин-6-илиден)-2,2,2-трифторацетамид



20

К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-6-оксида (2.6 г, 11.65 ммоль) в ДХМ (44.0 мл, 15 об.) добавляли трифторацетамид (2.63 г, 23.31 ммоль), MgO (1.87 г, 46.60 ммоль), Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (0.25 г, 0.58 ммоль) и PhI(OAc)<sub>2</sub> (5.6 г, 17.47 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции 25 отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки. Выход: 56% (2.6 г, белое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 4.91 (s, 2H), 4.75 (s, 2H).

Этап 6: 2-хлор-4-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)циклогексил)-6-имино-6,7-дигидро-5H-6λ<sup>4</sup>-тиено[3,4-d]пиримидин 6-оксид



5

К перемешиваемому раствору N-(2, 4-дихлор-6-оксидо-5,7-дигидро-6λ<sup>4</sup>-тиено[3,4-d]пиримидин-6-илиден)-2,2,2-трифторацетамида (475 мг, 1.42 ммоль) в ДМФА (3.0 мл, 10 об.),\ добавляли ТЭА (0.54 мл, 3.87 ммоль) и промежуточное соединение 1 (300 мг, 1.29 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали промежуточное сое N-(2-хлор-4-(4-(1-(2, 3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6-оксидо-5,7-дигидро-6λ<sup>4</sup>-тиено[3,4-d]пиримидин-6-илиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 94% (0.51 г, беловатое твердое вещество).

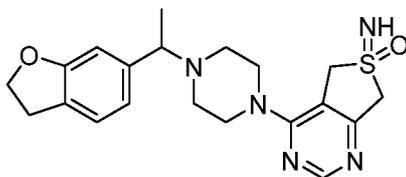
15

К этому промежуточному соединению добавляли метанол (22.0 мл, 20 об.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.46 г, 11.41 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водный слой дихлорметаном (2 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал использовали на следующем этапе без какой-либо дополнительной очистки. **Выход:** 35% (200 мг, белое твердое вещество). **ЖХМС:** (Метод А) 435.2 (M+H), Время удерживания 2.12 мин, 40.4% (Макс.).

20

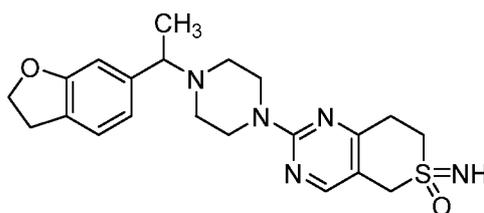
Этап 7: 4-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)циклогексил)-6-имино-6,7-дигидро-5H-6λ<sup>4</sup>-тиено[3,4-d]пиримидин 6-оксид

25



К перемешиваемому раствору 2-хлор-4-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)циклогексил)-6-имино-6,7-дигидро-5Н-6λ<sup>4</sup>-тиено[3,4-д]пиримидин-6-оксида (200 мг, 0.52 ммоль) в этаноле (2.0 мл, 20 об.) добавляли 10% Pd/C (10 мг, 1.6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали препаративной ВЭЖХ (Метод А), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 5% (15 мг, бледно-желтое твердое вещество). <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.45 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.2 Гц, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.6 Гц, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 8.0 Гц, 2H), 2.40-2.37 (m, 4H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 401.2 (M+H), Время удерживания 2.2 мин, 99.1% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.3 мин, 99.2% (Макс.).

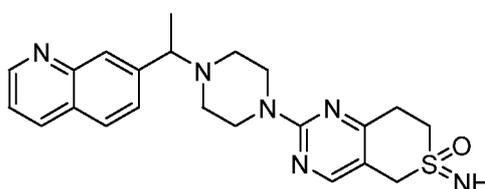
15 **Пример 61: 2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6-имино-5,6,7,8-тетрагидро-6λ<sup>4</sup>-тиопирано[4,3-д]пиримидин 6-оксид**



20 К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **20** (500 мг, 1.64 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЭА (1.2 мл, 8.22 ммоль) и 6-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензофуран (синтез описан для промежуточного соединения **1**, этапы **1 - 5**) (329 мг, 1.81 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи при 70 °С. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-

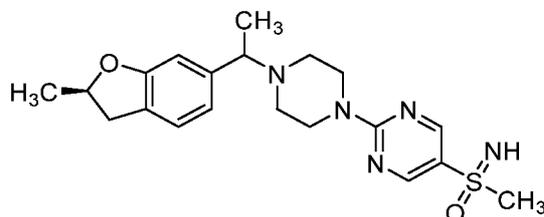
хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 2% (10.09 мг, pale коричневое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.08 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.8 Гц, 2H), 4.22-4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.69-3.67 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 5H), 2.50-2.31 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 414.2 (M+N), Время удерживания 1.8 мин, 99.9% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) Время удерживания 2.1 мин, 99.6% (Макс.).

10 **Пример 62: 6-имино-2-(4-(1-(хинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-6-λ<sup>4</sup>-тиопирано[4,3-d]пиримидин 6-оксид**

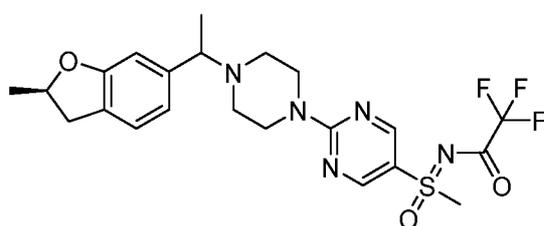


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **20** (153 мг, 0.5 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли ТЭА (0.2 мл, 1.41 ммоль) и 7-(1-хлорэтил)хинолон (синтез описан для промежуточного соединения **19**, этапы **1 - 4**) (95 мг, 0.47 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (5 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили при помощи безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 3% метанола в EtOAc), и полученный материал дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (метод В), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 3% (6.59 мг, коричневое смолистое твердое вещество). **<sup>1</sup>H-ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.87 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Гц, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Гц, 1H), 4.23-4.11 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.71-3.49 (m, 5H), 3.32-3.18 (m, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.40 Гц, 2H), 2.45-2.34 (m, 4H), 1.42 (d, *J* = 6.40 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод В) 423.0 (M+N), Время удерживания 4.3 мин, 98.2% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод В), Время удерживания 4.1 мин, 97.5% (Макс.).

**Пример 63: имино(метил)(2-(4-(1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон**

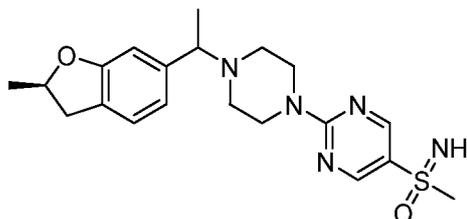


Этап 1: 2,2,2-трифтор-N-(метил(2-(4-(1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения **23** (0.3 г, 0.94 ммоль) в ацетонитриле (ACN) (3.0 мл) добавляли при к.т. ТЭА (0.53 мл, 3.75 ммоль) и **промежуточное**  
10 **соединение 10** (0.3 г, 1.03 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 2 ч. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем реакционную смесь выпаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (2 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 15 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и  
15 концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (силикагель: 230-400 меш, элюент: 25% EtOAc в петролейном эфире), в результате чего получали указанное в заголовке соединение. **Выход:** 66% (0.31 г, бледно-желтое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.68 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.80-6.76 (m, 2H), 4.95 (q, J = 7.2 Гц, 1H), 4.92-4.11 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 4H), 3.47 (s, 3H),  
20 3.34-3.28 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.55-2.54 (m, 4H), 1.54 (d, J = 7.20 Гц, 3H), 1.49 (d, J = 6.4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 402.1 (M+H), время удерживания 2.5 мин, 97.1% (Макс.).

Этап 2: Имино(метил)(2-(4-(1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ<sup>6</sup>-сульфанон



К перемешиваемому раствору 2,2,2-трифтор-N-(метил(2-(4-(1-((R)-2-метил-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)-λ<sup>6</sup>-сульфанилиден)ацетамида (0.31 г, 0.61 ммоль) в метаноле (6.1 мл, 20 об.) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170 мг, 1.22 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 20 мин. Завершение реакции отслеживали методом ТСХ, затем, через 20 мин реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (2 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (2 x 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили с использованием безводного Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали флэш-хроматографией (Biotage Isolera, градиент: 1-4% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединения. **Выход:** 19% (74 мг, беловатое твердое вещество). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.66 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 6.75 (d, J = 7.2 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.89-4.86 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 4H), 1.38 (q, J = 6.2 Гц, 3H), 1.28 (d, J = 6.4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Метод А) 402.2 (M+H), время удерживания 1.9 мин, 99.0% (Макс.). **ВЭЖХ:** (Метод А) время удерживания 2.3 мин, 97.9% (Макс.).

**Пример B01: Анализ ингибирования фермента человеческой O-гликозидазы (O-GlcNAcase)**

5 мкл соответствующей концентрации раствора ингибитора в буфере Мак-Илвейна (рН 6.5) в 2 % ДМСО (для расчета кривой доза-ответ) добавляют в каждую лунку 384-луночного планшета (Greiner, 781900). Затем в этот 384-луночный планшет добавляли 20 нМ hOGA с полигистидиновой меткой и 10 мкМ FL-GlcNAc (флуоресцин моно-бета-D-(2-дезоксид-2-N-ацетил) глюкопиранозид; Marker Gene Technologies Inc, M1485) до конечного объема 20 мкл. После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре реакцию останавливали путем добавления 10 мкл стоп-буфера (200 мМ глицин, рН 10.75). Уровень флуоресценции (возб. 485 нм; λ<sub>исп.</sub> 520 нм) считывали на устройстве PHERAstar. Строили график измеренного значения флуоресценции от концентрации ингибитора, в результате получали сигмоидную кривую дозу-ответ для расчета IC<sub>50</sub>. Все отдельные данные корректировали

путем вычитания фона (Тиамет 3 мкМ = 100 % ингибирование), а 0.5% ДМСО брали за контрольное значение (без ингибирования).

**Пример В02: Фармакодинамическая модель: Иммуноанализ O-GlcN-ацилирования**

5 **общего белка (MAT RL2, методом электрохемилюминесценции (ЭХЛ)( Meso Scale))**

Исследуемое соединение вводили перорально мышам C57BL/6J. Через определенные интервалы времени после введения соединения, обычно в диапазоне от 2 до 48 ч, предпочтительно от 4 до 24 ч, мышей забивали и декапитировали для сбора крови и препарирования переднего мозга. Правые полушария головного мозга помещали в 2 мл пробирки Precellys, подвергали мгновенной заморозке в безводном льду и хранили при -80°C. Левые полушария помещали в 2 мл пробирки Eppendorf, подвергали мгновенной заморозке в безводном льду и хранили при -80°C до дальнейшей обработки. Образцы крови отбирали в пробирки Sarstedt, содержащие 35 МЕ гепарина и держали при 4°C. После центрифугирования в течение 10 мин при 3800 x g, 4°C по 50 мкл плазмы из каждого образца переносили в 1.5 мл пробирку Eppendorf и хранили при -80°C.

Для получения растворимого белка мозга для иммуноанализа полушария гомогенизировали в ледяном буфере с реагентом Cytobuster (71009 –Merck Millipore) со смесью ингибиторов протеаз. После центрифугирования в течение 15 мин при 17000 x g при 4°C надосадочные жидкости переносили в поликарбонатные пробирки (1 мл). Надосадочные жидкости освещали центрифугированием в течение 1 ч. при 100000 x g, 4°C, а затем измеряли концентрации белка с использованием набора BCA (23227 - Pierce, Rockford, IL, США) в соответствии с инструкциями изготовителя.

**Иммуноанализ общего ацилирования белка O-GlcN:**

Образцы рандомизировали и 120 мкг/мл (25 мкл/лунку) растворимого белка мозга непосредственно покрывали 96-луночный планшет с высоким связыванием Multi-array (L15XB-3 High bind - Meso Scale Discovery) в течение ночи при 4 °C. После промывки (3X буфером ФБР-Т) планшеты блокировали раствором блокирующего реагента MSD в течение 1 ч. при комнатной температуре (КТ) при встряхивании. После промывки (3X буфером ФБР-Т) планшеты инкубировали с 0.1 мкг/мл мышинового моноклонального антитела, направленного против групп O-GlcNAc (RL2; MA1-072 – Thermo Scientific) в течение 1 ч. при к.т. при встряхивании. Для анализа методом ЭХЛ, после промывки (3X буфером ФБР-Т) добавляли 1 мкг/мл вторичных антител против антител мыши с меткой SULFO-TAG™ (Meso Scale Discovery) и инкубировали планшет в течение 1 ч. при к.т. при встряхивании, защищая от

света. После промывки (3X буфером ФБР-Т) в планшеты добавляли 150 мкг/лунку 1X буфера для считывания Read Buffer T, а затем проводили считывание на приборе Sector Imager 6000 (Meso Scale Discovery).

5 **Пример В03: Фармацевтические препараты**

(A) Виалы для инъекций: Раствор 100 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению и 5 г натрия гидрофосфаты в 3 л дважды дистиллированной воды доводили до pH 6.5 при помощи 2 н. хлороводородной кислоты, стерильно фильтровали, переносили в виалы для инъекций, лиофилизировали в стерильных условиях и укупоривали в стерильных условиях. Каждая виала для инъекций содержала 5 мг активного ингредиента.

(B) Суппозитории: Смесь 20 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению плавил с 100 г соевого лецитин и 1400 г масла какао, вливали в формы и давали остыть. Каждый суппозиторий содержал 20 мг активного ингредиента.

(C) Раствор: Раствор готовили из 1 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению, 9.38 г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28.48 г  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  и 0.1 г бензалкония хлорида хлорид в 940 мл дважды дистиллированной воды. pH доводили до 6.8, доводили раствор до 1 л и стерилизовали облучением. Этот раствор можно использовать в форме глазных капель.

(D) Мазь: 500 мг Активного ингредиента согласно настоящему изобретению смешивали с 99.5 г вазелина в асептических условиях.

(E) Таблетки: Смесь 1 кг активного ингредиента согласно настоящему изобретению, 4 кг лактозы, 1.2 кг картофельного крахмала, 0.2 кг талька и 0.1 кг стеарата магния прессовали, в результате чего обычным образом получали таблетки; каждая из полученных таблеток содержала 10 мг активного ингредиента.

(F) Таблетки с покрытием: Таблетки прессовали аналогично Примеру E, а затем наносили на них обычным способом покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

(G) Капсулы: 2 кг активного ингредиента согласно настоящему изобретению помещали в твердые желатиновые капсулы обычным образом так, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного ингредиента.

5 (H) Ампулы: Раствор 1 кг активного ингредиента согласно настоящему изобретению в 60 л дважды дистиллированной воды подвергали стерильной фильтрации, переносили в ампулы, лиофилизировали в стерильных условиях и укупоривали в стерильных условиях. Каждая ампула содержала 10 мг активного ингредиента.

10 (I) Спрей для ингаляций: 14 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению растворяли в 10 л изотонического раствора NaCl, и этот раствор переносили в коммерчески доступные контейнера для спрея с насосным механизмом. Раствор можно впрыскивать в рот или нос. Одна доза спрея (приблизительно 0.1 мл) приблизительно соответствует дозе в 0.14 мг.

15

**Пример В04: Связывание белка в плазме мышей с использованием быстрого равновесного диализа (RED)**

**МАТЕРИАЛЫ**

- 20
- Плазма мышей CD1: объединенная от самцов, K2-ЭДТА (MSEPLEDTA2, Bioreclamation, США)
  - Фосфатный буферный раствор (1ХФБР), pH 7.4, 100 мМ (Sigma, № в каталоге P4417)
  - Вставки для RED (Pierce, № в каталоге 9006, номинальное отсечение по молекулярной массе 8 КДа
- 25
- Анализ образца: ЖХ-МС/МС

**МЕТОДЫ**

**• Приготовление исходного раствора ДМСО**

Из 20 мМ исходного раствора референсных и исследуемых соединений в ДМСО готовят 1  
30 мМ промежуточные растворы в ДМСО. Из 1 мМ промежуточных рабочих растворов готовят 100 мМ рабочие растворы ДМСО.

• Процедура подготовки образца:

Отобранную плазму перед применением доводят с -20 °С до 37 °С на водяной бане. Исследуемый раствор получают путем добавления рабочего раствора исследуемого или референсного соединения в ДМСО (2 мкл; 100 мкМ) к отобранной плазме (198 мкл). Плазму с добавленным соединением (200 мкл) переносят в камеру для образца вставки RED, помещенной в поддон. 350 мкл 1ХФБР добавляют в камеру для буфера вставки RED. Тefлоновый поддон накрывают герметизирующей крышкой и встряхивают при 37 °С в течение 5 ч при 500 ОБ./МИН в термошейкере Thermomixer. По истечении времени инкубации аликвоту плазмы (50 мкл) из камеры для образца смешивают с нулевым 1ХФБР (50 мкл). Аналогичным образом, аликвоту буфера (50 мкл) из камеры для буфера смешивают с нулевой плазмой (50 мкл). Добавляют нейтрализующий раствор (200 мкл, ацетонитрил, содержащий внутренний стандарт толбутамид (0.5 мкг/мл)) и полученные растворы перемешивают с использованием вихревого смесителя и центрифугируют (Eppendorf 5415, 13792g). Надосадочные жидкости исследуют с использованием масс-спектрометра. Образец (надосадочная фракция, 5 мкл) впрыскивают в аппарат ЖХ-МС/МС.

• Условия хроматографии:

ЖХ-МС/МС:	API 4000 ЖХ-МС/МС
ПО:	Analyst, версия 1.6.1
Колонка	Phenomenex Synergy 30*4.6*5 мкм
Колоночный термостат:	40 °С
Режим:	Электрораспыление, положительный
Объем впрыскивания:	5 мкл
Скорость потока:	1000 мкл/мл
Буфер:	0.1% Муравьиной кислоты в воде
Метод:	Изократический метод / градиент
Состав:	А) 0.1% Муравьиной кислоты в воде В) 0.1% Муравьиная кислота в

метаноле

Время (сек)	Поток (мкл)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0.01	1000	10	90
0.4	1000	10	90
0.8	1000	90	10
1.5	1000	90	10
1.8	1000	10	90
2.5	1000	10	90

### РАСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

После определения концентрации лекарственного средства методом ЖХМС/МС  
5 рассчитывали процент связывания белка в плазме следующим образом:

$$\% \text{ несвязанной фракции} = \frac{\text{Концентрация лекарственного средства в буфере через 5 часов}}{\text{Концентрация лекарственного средства в плазме через 4 часов}} \times 100$$

В соответствии с этим протоколом % несвязанной фракции в плазме можно также измерять различные молекулы.

### 10 Пример В05: Определение собственного клиренса *in vitro* ( $Cl_{int-in vitro}$ ) с микросомами печени мыши, крысы и человека

В этом анализе исследуемые соединения инкубируют с микросомами печени, крысы и человека и определяют скорость исчезновения лекарственного средства с использованием ЖХ-МС/МС. Условия, используемые в анализе собраны ниже:

### МАТЕРИАЛЫ

- 15 • Микросомы печени мышей CD-1, объединенные от самцов (Life Technologies, № в каталоге MSMC-PL) (20 мг/мл)
- Микросомы крыс SD, объединенные от самцов (Life Technologies, № в каталоге RTMCL-PL) (20 мг/мл)
- 20 • Микросомы печени человека, объединенные, от разных полов (Life Technologies, № в каталоге HMMC-PL) (20 мг/мл)
- НАДФН (SRL Mumbai, № в каталоге 99197)

- Верапамил (Sigma, № в каталоге V4629)
  - Атенолол (Sigma, № в каталоге A7655)
  - Толбутамид (Sigma Cat. No. T0891)
  - Аналитический буфер: 50 мМ калий-фосфатный буфер, рН 7.4
- 5     • Исследуемые и референсные соединения: исходный раствор ДМСО (концентрация 10 мМ) готовят и хранят при комнатной температуре. Промежуточный 1 мМ раствор исследуемых или референсных соединений получают путем смешивания 10 мкл 10 мМ исходного раствора с 90 мкл ДМСО. Содержимое смешивают интенсивно в вихревом смесителе.

## 10    **МЕТОДЫ**

- **Приготовление рабочих растворов исследуемого и референсного соединений:**

Рабочий раствор (концентрация 100 мкМ) готовят путем смешивания 10 микролитров 1 мМ раствора в ДМСО исследуемого или референсного соединения с 90 мкл аналитического буфера. Смесь интенсивно перемешивают в вихревом смесителе. Полученный раствор

15    содержит 10% ДМСО. Для анализа метаболической стабильности 10 мкл этого 100 мкМ рабочего раствора добавляют в конечный аналитический объем, равный 1 мл, получа конечную концентрацию исследуемого соединения 1 мкМ и концентрацию ДМСО 0.1%.

- **Анализ метаболической стабильности**

20    Анализ метаболической стабильности проводится в конечном объеме 1 мл в 50 мМ аналитическом буфере , калий-фосфатном буфере , с рН 7.4. Анализ проводят в двух повторях (n=2). Смесь, содержащая 955 мкл аналитического буфера, 25 мкл микросом печени и 10 мкл раствора 100 мкМ исследуемого состава предварительно инкубируют в течение 10 минут на водяной бане при температуре 37 °С. После предварительной

25    инкубации рзапускают реакцию добавлением 10 мкл 100 мМ раствора НАДФН . Раствор перемешивают и выдерживают при 37 °С на водяной бане. Конечная концентрация различных компонентов в анализируемом образце составляет: ДМСО 0.1%, исследуемое соединение - 1 мкМ, микросомы печени 0,5 мг/мл и НАДФН -1 мМ.

Аликвоты (100 мкл) берут в разные моменты времени (0, 5, 15, 30 и 45 минут) и нейтрализуют

30    при помощи 100 мкл ацетонитрила, содержащего тольбутамид (500 нг/мл) в качестве

внутреннего стандарта. Образцы смешивают с помощью вихревого смесителя и центрифугируют при 4000 об./мин в течение 10 минут (Eppendorf 5810R, 3000g). Супернатанты (5 мкл) переносятся в 96-луночные планшеты и подвергаются анализу методом ЖХ-МС/МС.

- 5 Отдельные инкубации в той же аналитической смеси, но без НАДФН, проводят параллельно в качестве контроля стабильности соединения. Контрольный анализ проводится в двух повторах (n=2). После предварительной инкубации добавление НАДФН опускают и заменяют на 10 мкл буфера анализа. Конечный объем анализа составляет 1 мл, и аликвоты (100 мкл) берут и обрабатывают для анализа, как описано для анализа метаболической стабильности.

10

Переведено с помощью [www.DeepL.com/Translator](http://www.DeepL.com/Translator)

• **Условия ЖХ-МС/МС (общий метод)**

ЖХ-МС/МС: API Sciex 4000 и Nexera™ UHPLC  
ПО: Analyst, версия 1.6.1  
Колонка: Phenomenex kinetex C18 50X3.0 мм, 2.6мк  
Колоночный термостат: 40 °C  
Режим : Электроспрей, положительный  
Объем впрыскивания: 5 мкл  
Скорость потока: 1000 мкл/мл  
Буфер: 0.1% Муравьиной кислоты в воде  
Метод: Изократический метод / градиент  
Состав: А) 0.1% Муравьиной кислоты в воде  
В) 0.1% Муравьиной кислоты в Метаноле

Время (сек)	Поток (мкл)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0.01	1000	10	90
0.4	1000	10	90

1	1000	90	10
1.5	1000	90	10
1.8	1000	10	90
3	1000	10	90

### РАСЧЕТ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании данных ЖХ-МС/МС определяли количество лекарственного средства, оставшегося в различные моменты времени (%ПЦР). Строили график логарифма %ПЦР от времени, получая значение наклона. По значению наклона определяли значение *in vitro* T<sub>1/2</sub>.  
5 .собственный клиренс *In vitro* (Cl<sub>int</sub>) рассчитывали в соответствии со следующей формулой:

$$Cl_{int} = \frac{0.693}{In\ vitro\ t_{1/2}} \times \frac{\text{Объем инкубации}}{\text{мг микросомального белка}}$$

$$In\ vitro\ t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}}$$

10 где K<sub>el</sub> – это константа элиминации (наклон)

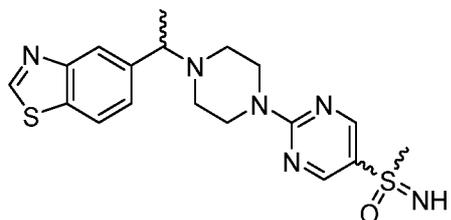
Способы лечения заболеваний, упоминаемых в описании, таких как таупатия, путем введения одного или более соединений согласно настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом, также являются объектом настоящего изобретения.

Если химические связи в приведенных выше структурах изображены следующим образом:

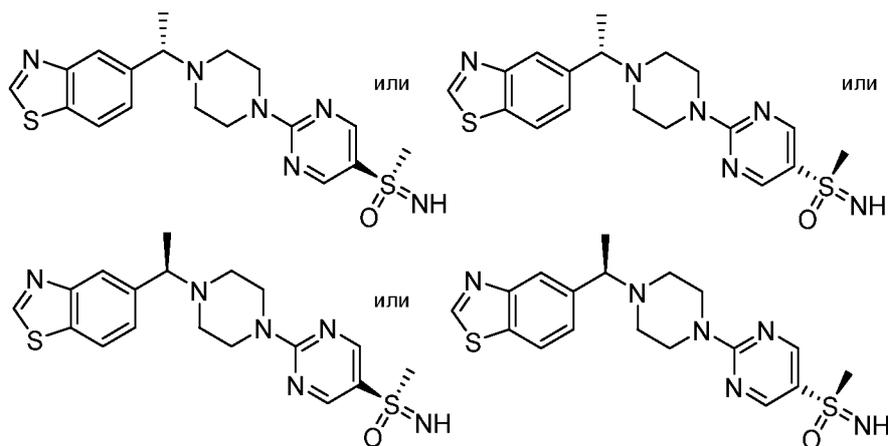


они указывают определенную, т.е., R или S, стереохимию у по меньшей мере одного из атомов, к которым они присоединены.

Пример этого приведен ниже, здесь структура



представляет только один из четырех возможных стереоизомеров,

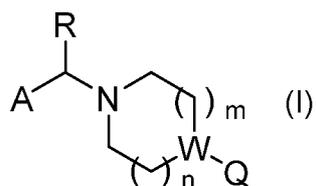


т.е., единственную индивидуальную химическую структуру, в отличие от смеси

5 диастереоизомеров и/или энантиомеров.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 1. Соединение Формулы (I)

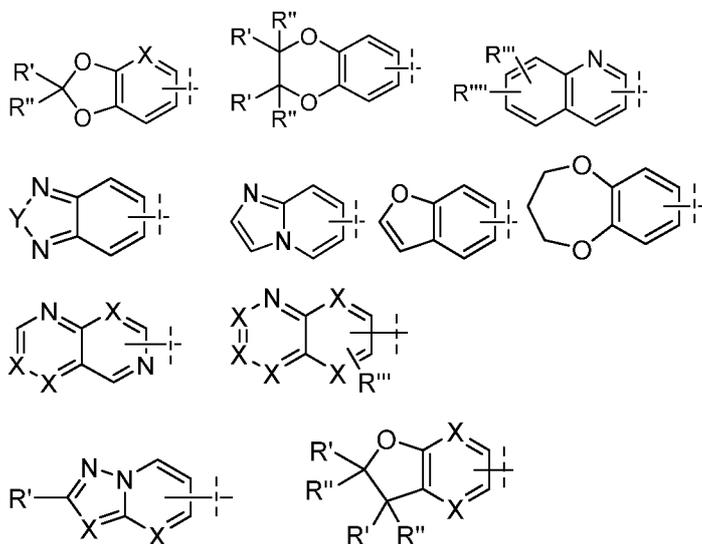


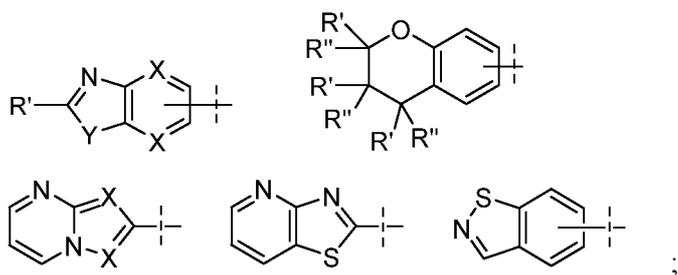
где

10 R представляет собой алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, где от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на NaI или OH;

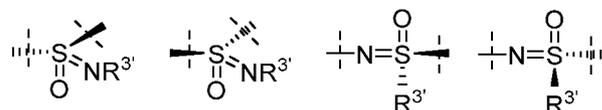
W представляет собой CH или N;

15 A обозначает одну из следующих групп:

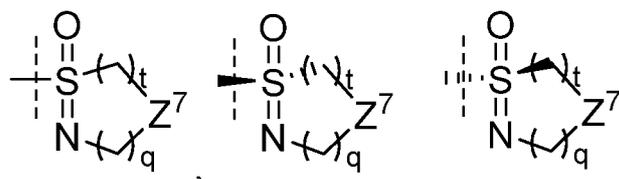




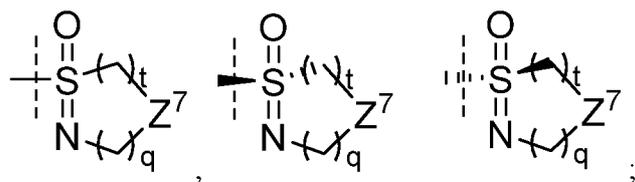
- 5 X представляет собой N или CR<sup>'''</sup>;
- Y представляет собой O, S, SO или SO<sub>2</sub>;
- 10 R', R'' каждый независимо обозначает H, Hal или алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода;
- 15 R<sup>'''</sup>, R<sup>''''</sup> независимо обозначают H, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, OR<sup>3</sup>, CN или алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3 CH<sub>2</sub>-групп могут быть заменены на группу, выбранную из O, NR<sup>3</sup>, S, SO, SO<sub>2</sub>, S(O)(NR<sup>3</sup>), N(SO)R<sup>3</sup>, CO, COO, OCO, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO,



и при этом от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> или NO<sub>2</sub> или одну из следующих групп:



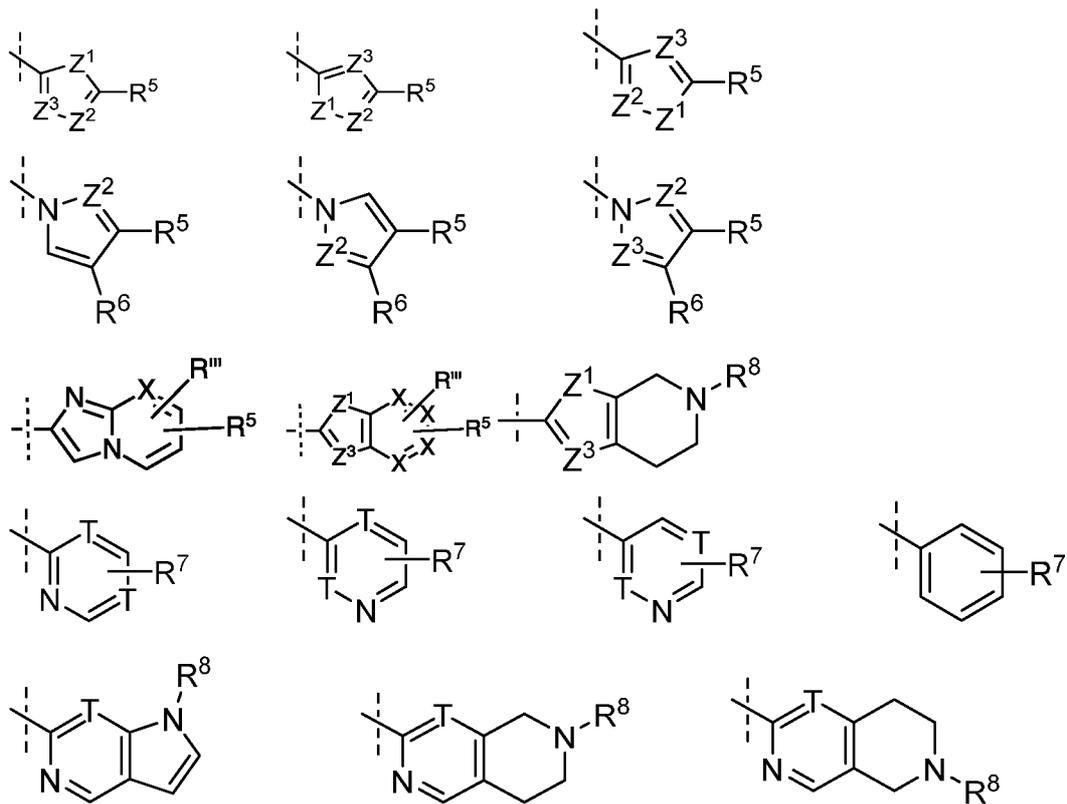
- 20 или R<sup>'''</sup>, R<sup>''''</sup> независимо обозначают одну из следующих групп:



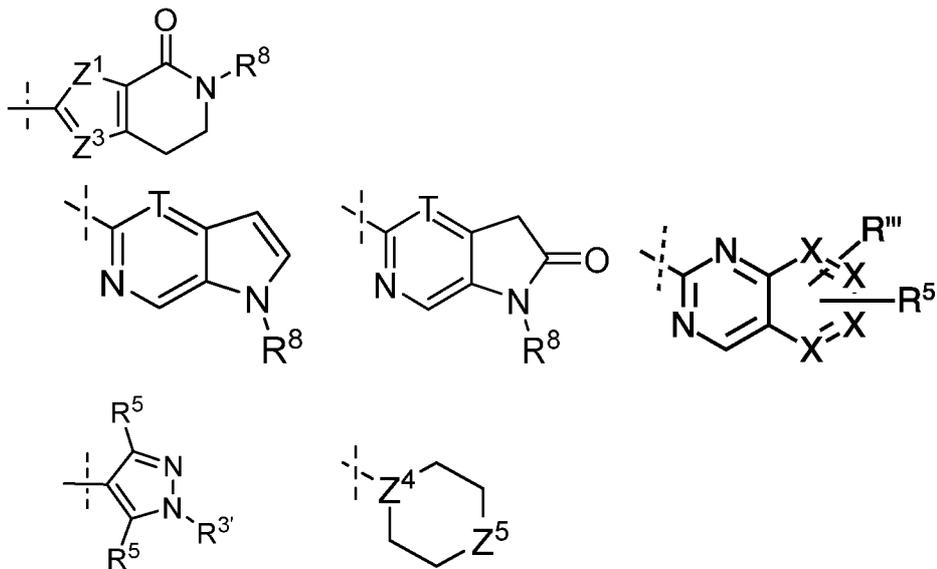
$R^3, R^4$  каждый независимо обозначает H или алкильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 12 атомов углерода;

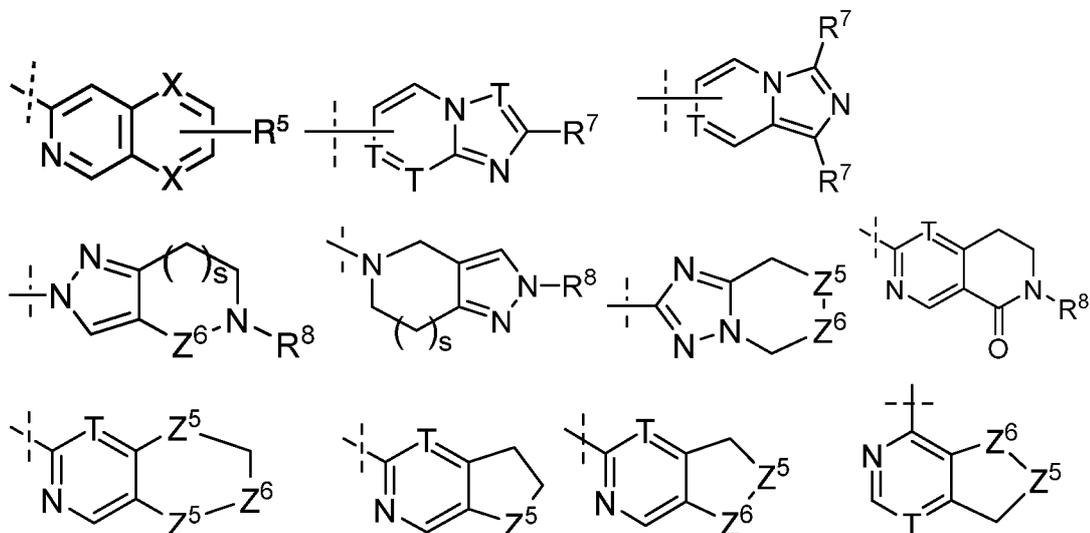
Q обозначает одну из следующих групп:

5



10



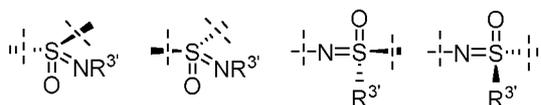


5  $Z^1$  представляет собой S, O,  $NR^3$ ;

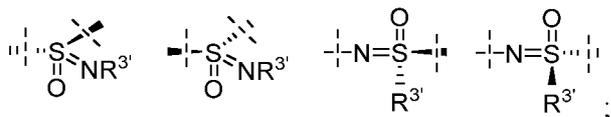
$Z^2, Z^3$  независимо обозначают  $CR^5$  или N;

$Z^4$  представляет собой N, CH, CON, COCH;

10  $Z^5$  представляет собой  $NR^8, CHR^5, S(O)(NR^3), N(SO)R^3$ ,



$Z^6$  представляет собой  $CH_2, CO, S(O)(NR^3), N(SO)R^3$ ,



15

$Z^7$  представляет собой  $C(R^3)_2, S, O, NR^3$ ;

s обозначает 0 или 1;

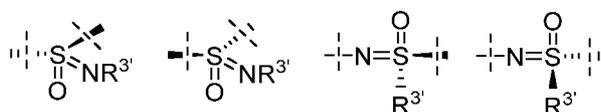
20 T представляет собой N, CH или  $CR^7$ ;

$R^3$  обозначает H или алкильную группу с линейной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3  $CH_2$ -групп могут быть заменены на группу, выбранную из  $SO_2$ , CO, O, и при этом от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal;

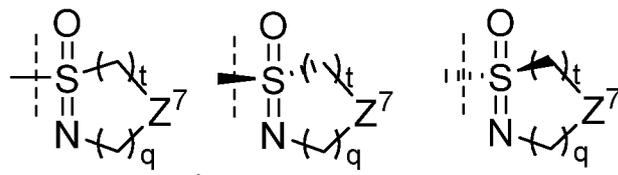
5

$R^5, R^6, R^7$  независимо обозначают H, Hal,  $NR^3R^4$ ,  $NO_2$  или алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3  $CH_2$ -групп могут быть заменены на группу, выбранную из O,  $NR^3$ , S, SO,  $SO_2$ ,  $S(O)(NR^3)$ ,  $N(SO)R^3$ , CO, COO, OCO,  $CONR^3$ ,  $NR^3CO$

10

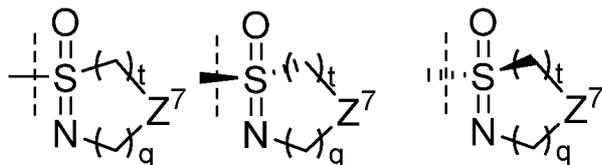


и при этом от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal,  $NR^3R^4$ ,  $NO_2$ ,  $OR^3$ , Het, Ar, Cys, или одну из следующих групп:



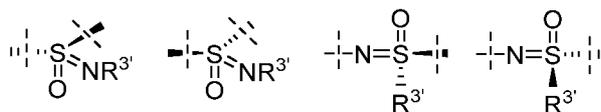
15

или  $R^5, R^6, R^7$  обозначают Ar, гетероциклил Het или циклоалкил Cys или одну из следующих групп:

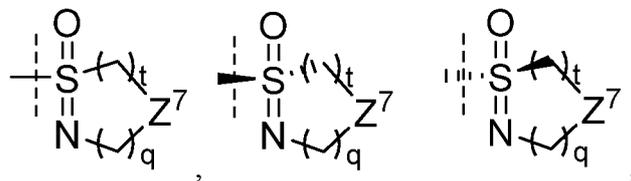


20

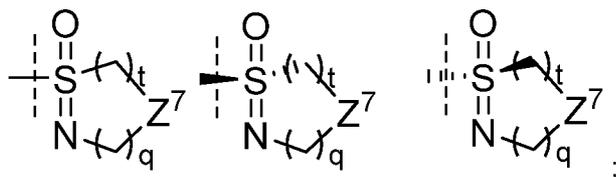
$R^8$  обозначает H или алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3  $CH_2$ -групп могут быть заменены на группу, выбранную из SO,  $SO_2$ ,  $S(O)(NR^3)$ ,  $N(SO)R^3$ , CO, COO, OCO,  $CONR^3$ ,  $NR^3CO$  и



и при этом от 1 до 5 атомов углерода могут быть заменены на CN, OR<sup>3</sup>, SR<sup>3</sup>, Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub> или одну из следующих групп:



или R<sup>8</sup> обозначает одну из следующих групп:



5

Hal обозначает F, Cl, Br или I;

10 Het обозначает насыщенное, ненасыщенное или ароматическое кольцо, которое является моноциклическим или бициклическим, или сопряженным бициклическим и содержит от 3 до 8 членов и содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, которое может содержать от 1 до 3 заместителей, выбранных из R<sup>5</sup>, Hal и OR<sup>3</sup>;

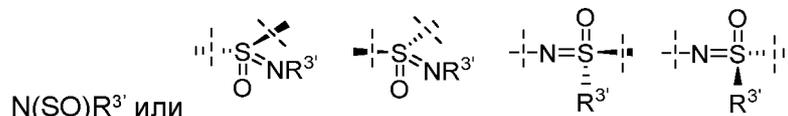
15 Ar обозначает 6-членное карбоциклическое ароматическое кольцо или бициклическую ароматическую сопряженную или несопряженную систему колец, которая необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из R<sup>5</sup>, OR<sup>3</sup> и Hal;

20 Cус обозначает насыщенное или ненасыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода, которое необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из R<sup>5</sup>, или Hal, или OH;

25 m и n независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2 или 3,

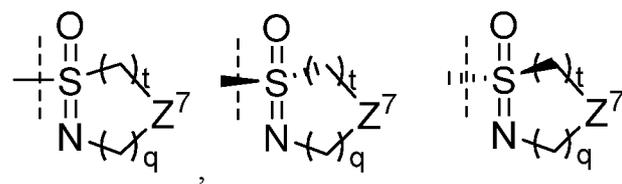
t и q независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2 или 3, причем t + q ≥ 1

и при этом по меньшей мере один из  $Z^5$  и  $Z^6$  представляет собой группу  $S(O)(NR^{3'})$  or



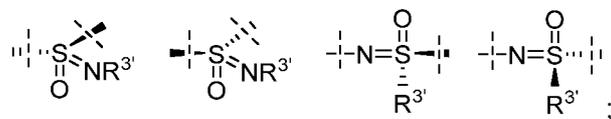
или

- 5 где по меньшей мере один из  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой или содержит сульфоксиминовую группу, выбранную из:



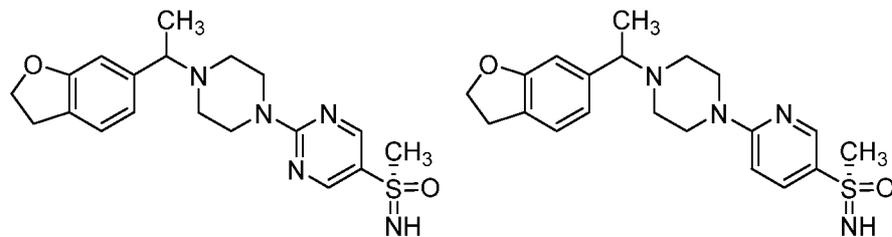
или

- 10 где по меньшей мере один из  $R''$ ,  $R'''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  выбран из алкильной группы с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, причем по меньшей мере одна  $CH_2$ -группа заменена на группу  $S(O)(NR^{3'})$ , или  $N(SO)R^{3'}$ , или

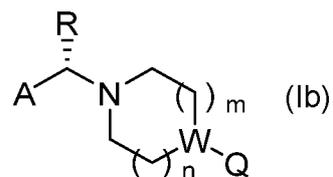
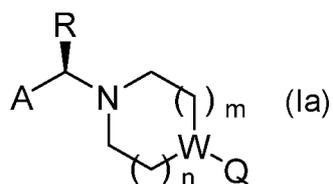


- 15 и его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий),

- 20 при условии, что исключаются следующие соединения:

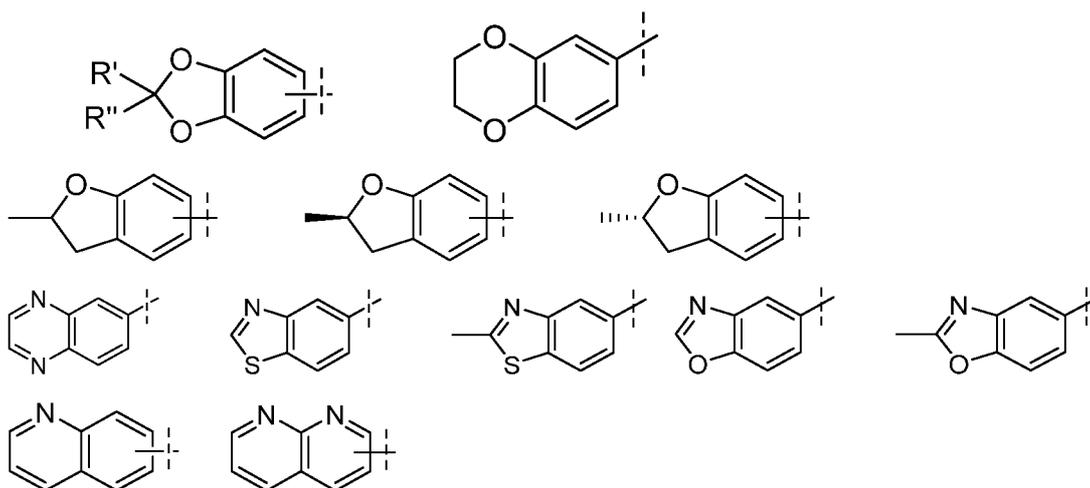


2. Соединение, выбранное из группы, состоящей из Формул Ia и Ib:



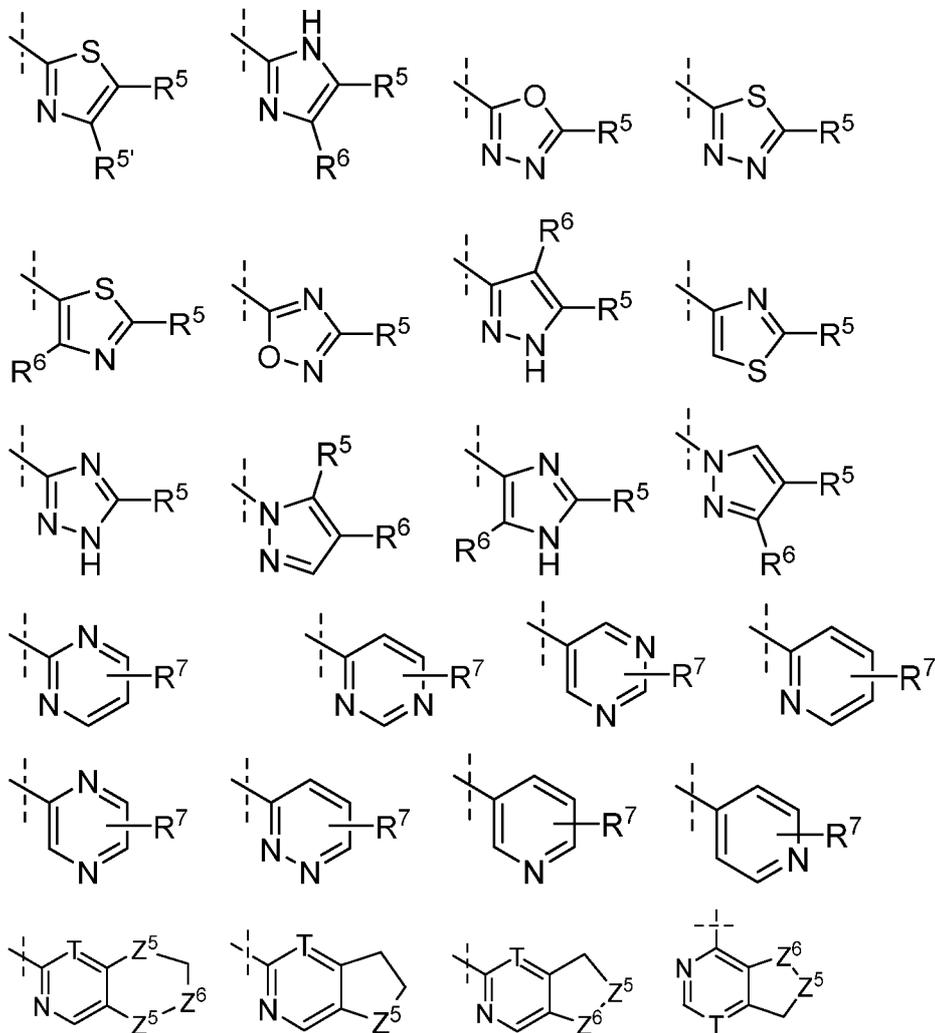
где A, R, W, Q, n и m имеют значение, приведенное в п. 1.

3. Смесь, содержащая соединения Ia и Ib по п. 2, имеющие идентичные группы A, R, W, Q, n и m, в равных или неравных количествах.
4. Соединение Формулы I по одному из пп. 1, 2 или 3, где R представляет собой метил, и/или W представляет собой N.
5. Соединение Формулы I по одному из пп. 1, 2, 3 или 4, где A обозначает одну из следующих групп:



где R' и R'' имеют значение, приведенное в п. 1.

6. Соединение Формулы I по одному из пп. 1, 2, 3, 4 или 5, где Q обозначает одну из следующих групп:

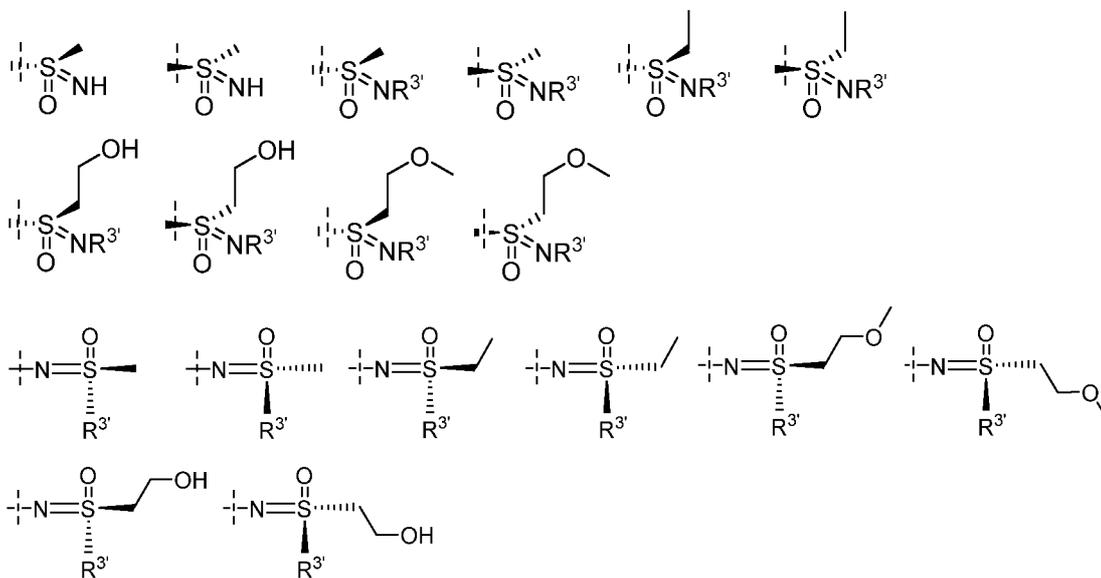


5

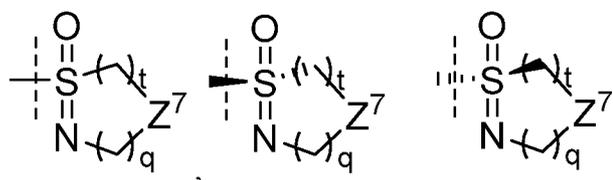
10 где T, Z<sup>5</sup>, Z<sup>6</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> имеют значение, приведенное в п. 1.

7. Соединение Формулы I по п. 1 или п. 6, где R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> независимо выбраны из H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, S(O)(NR<sup>3</sup>)CH<sub>3</sub>, S(O)(NR<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)(NR<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, S(O)(NR<sup>3</sup>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, N(SO)R<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>, N(SO)R<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N(SO)R<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, N(SO)R<sup>3</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>,

15



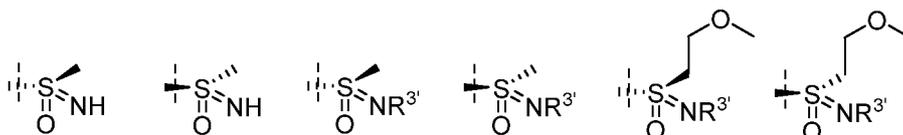
- 5 Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, фенила, 2-,3- или 4-гидрокси или метоксифенила, алкила, алкокси (Оалкила), гидроксиалкилена, алкоксиалкилена, COOH, COOалкила, CONалкила, CONH<sub>2</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCOалкила, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CO-N-морфолинила, CON(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CO-1-пиперидинила, CO-4-гидрокси-1-пиперидинила, CO-1-пиперазинила, CO-4-метил-1-пиперазинила, CH<sub>2</sub>-N-морфолинила, CH<sub>2</sub>N(H)COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)COCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CH(OH)CH<sub>3</sub>, CH(OR<sup>3</sup>)CH<sub>3</sub> и группы

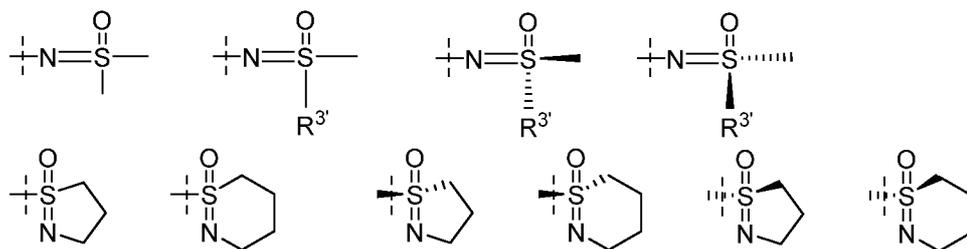


- 10 где t + q представляет собой 2 или 3,

и R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Z<sup>7</sup> и R<sup>3'</sup> имеют значение, приведенное в п. 1.

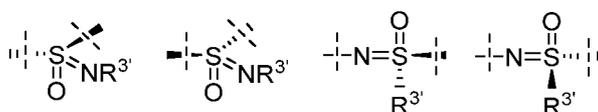
8. Соединение Формулы I по п. 1 – п. 7, где одна из групп R<sup>3'</sup>, R<sup>3''</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> выбрана из





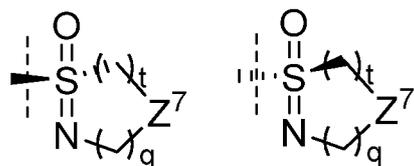
где  $R^{3'}$  имеет значение, приведенное в п. 1.

5 9. Соединения Формулы I по п. 1, где по меньшей мере один из  $Z^5$  и  $Z^6$  выбран из группы



или

где по меньшей мере один из  $R'''$ ,  $R''''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  представляет собой или содержит сульфоксиминовую группу, выбранную из:

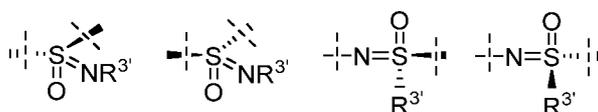


10

или

где по меньшей мере один из  $R'''$ ,  $R''''$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  выбран из алкильной группы с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода, причем по меньшей мере одна  $\text{CH}_2$ -группа заменена на группу

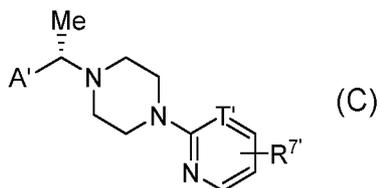
15



где  $R^{3'}$ ,  $Z^7$ ,  $t$ ,  $q$  соответствуют определениям в п. 1,

20 и его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий).

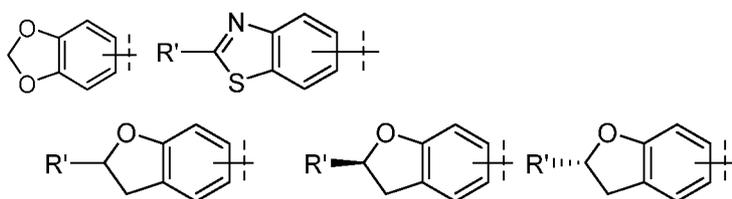
10. Соединение Формулы С:



где

5

A' обозначает одну из следующих групп:

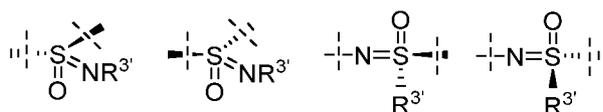


10

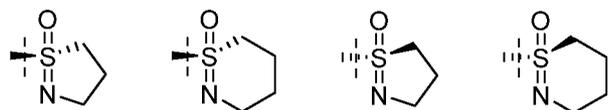
T' представляет собой N, CH;

R<sup>7'</sup> обозначает алкил с линейной или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3 CH<sub>2</sub>-групп заменены на группу, выбранную из

15



и где от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на Hal, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, NO<sub>2</sub>, OR<sup>3</sup>, Het, Ar, Суc, или R<sup>7'</sup> обозначает:



20

и R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Hal, Het, Ar и Суc соответствуют определениям в п. 1,

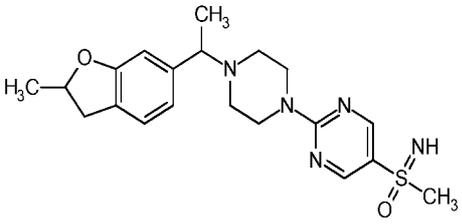
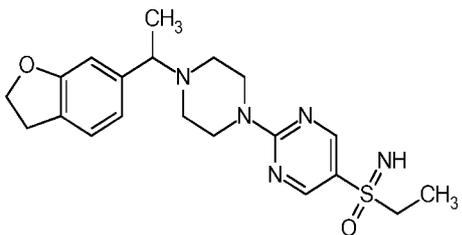
и его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий).

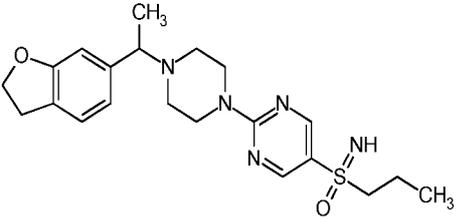
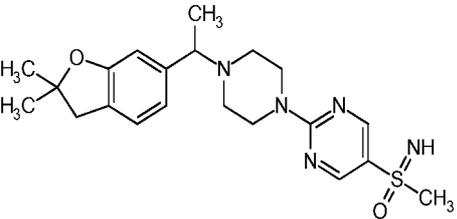
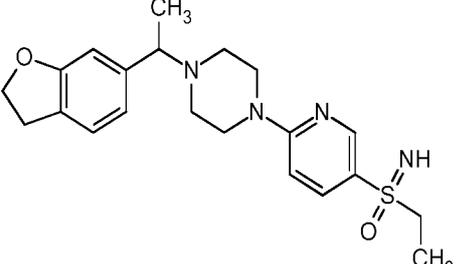
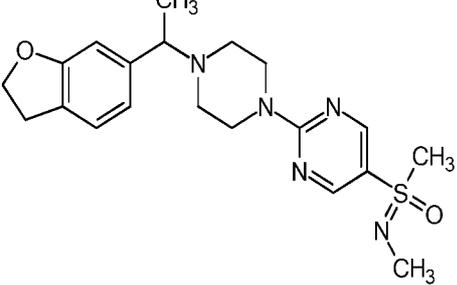
5

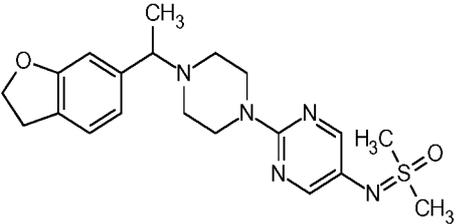
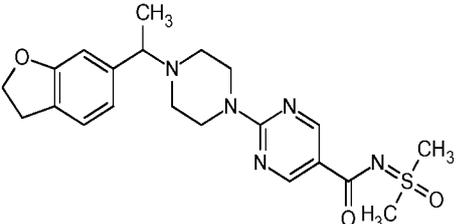
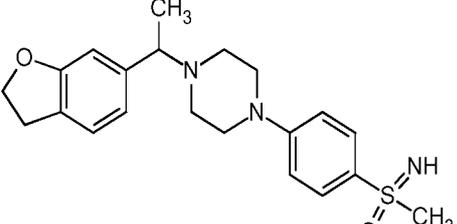
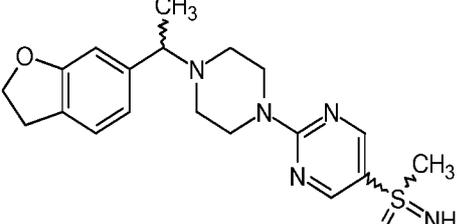
11. Соединение Формулы I согласно любому из пп. 1 - 10, где m и n одновременно обозначают 1.

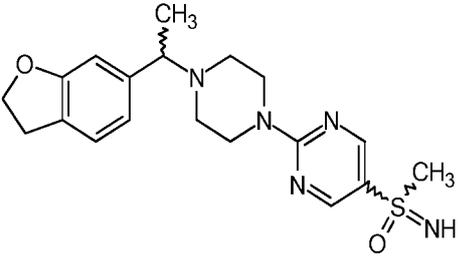
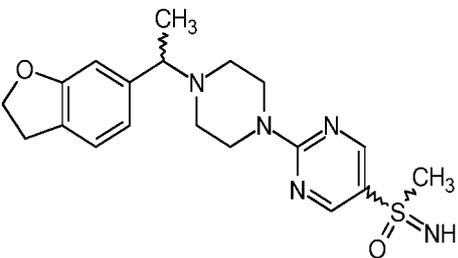
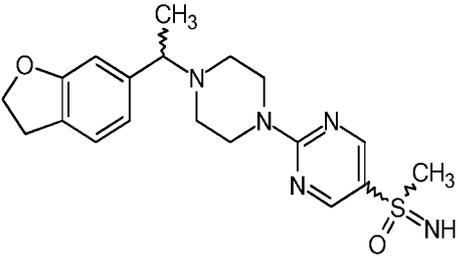
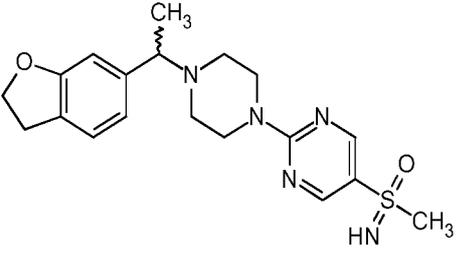
12. Соединение по п. 1, выбранное из следующей группы:

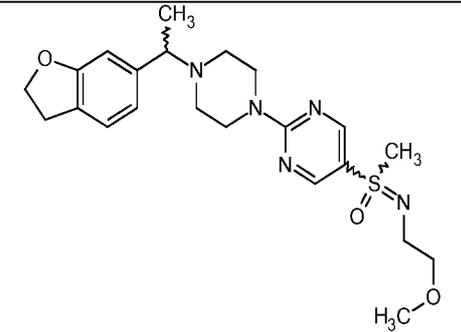
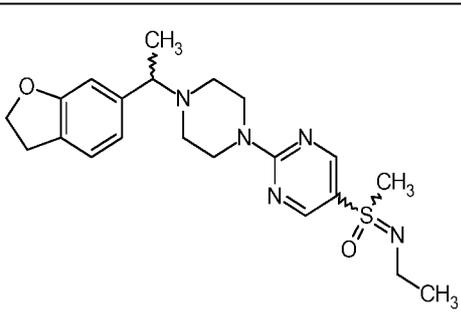
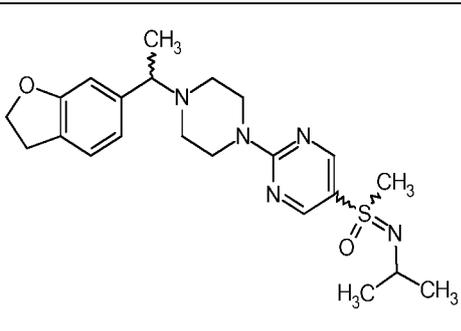
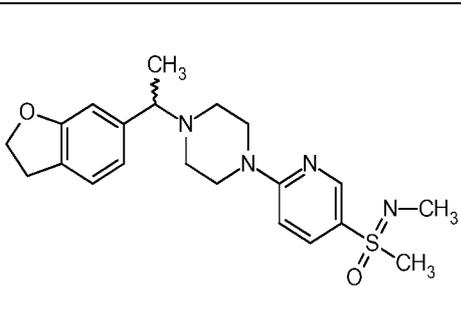
10

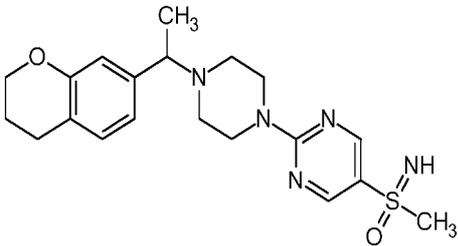
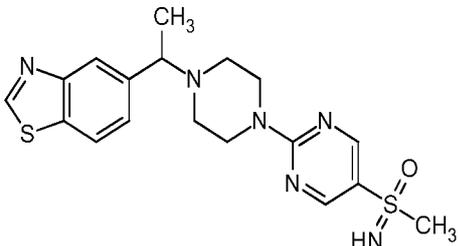
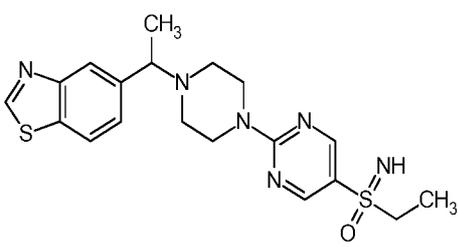
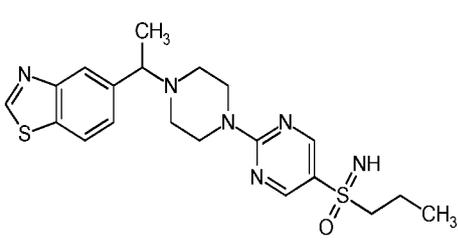
№ примера	Структура	Хиральность
2		Рацемическая смесь 4 диастереомеров
3		Рацемическая смесь 2 диастереомеров

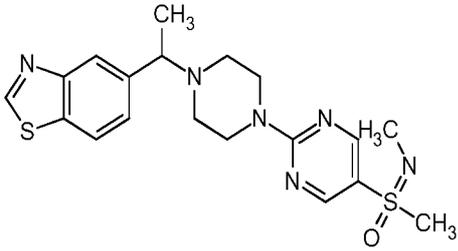
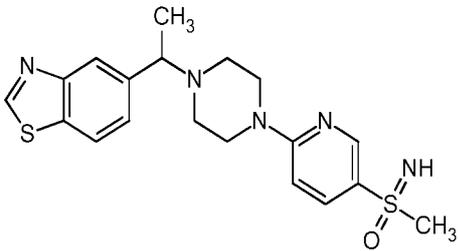
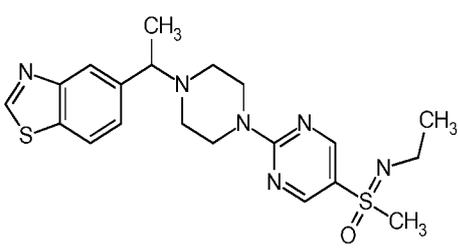
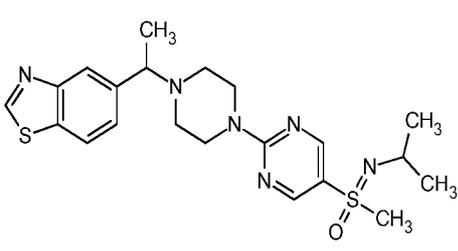
4		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
5		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
6		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
8		Рацемическая смесь 2 диастереомеров

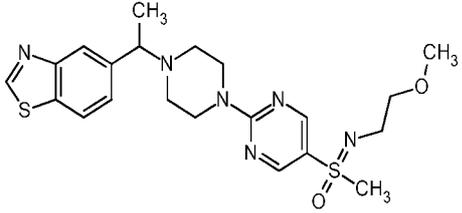
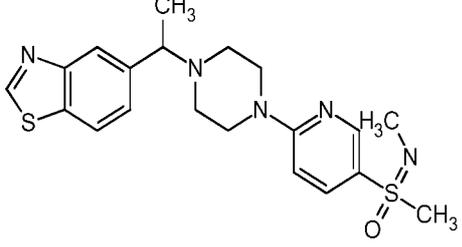
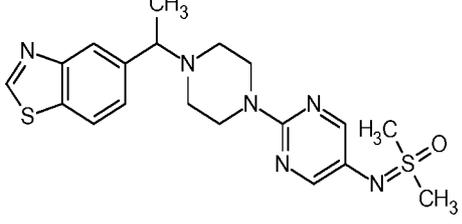
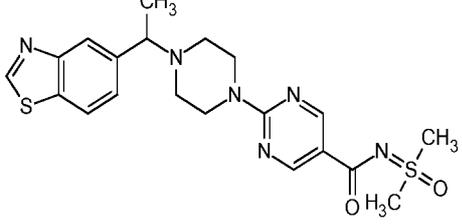
9		Рацемический
10		Рацемический
11		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
12		Хиральная СКЖХ, Метод А Элюирующийся первым диастереомер

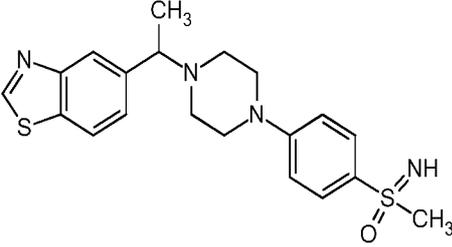
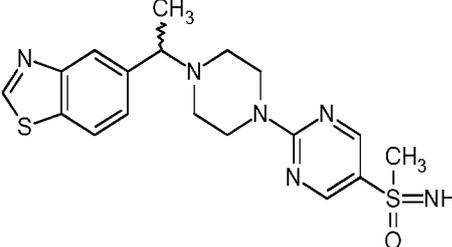
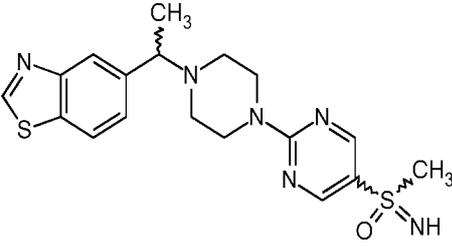
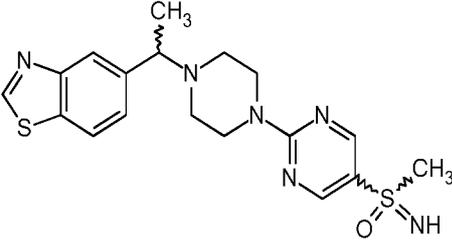
13		Хиральная СКЖХ, Метод А Элюирующийся вторым диастереомер
14		Хиральная СКЖХ Метод А Элюирующийся третьим диастереомер
15		Хиральная СКЖХ, Метод А Элюирующийся четвертым диастереомер
16		Синтезировано из Промежуточного соединения 2

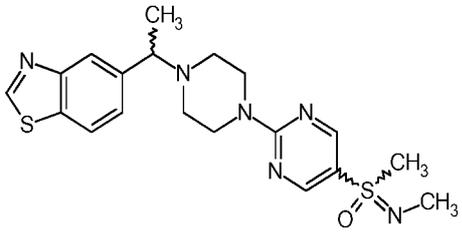
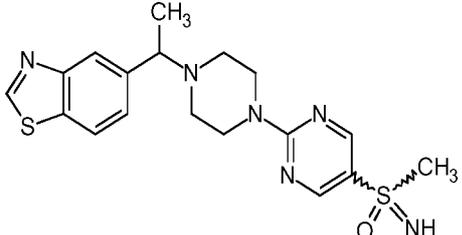
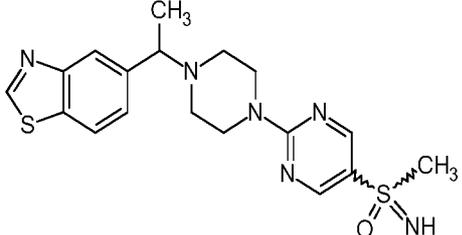
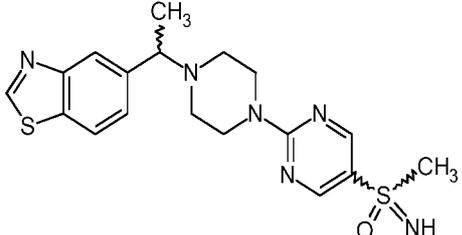
17		Синтезировано из Примера 12
18		Синтезировано из Примера 12
19		Синтезировано из Примера 12
20		Синтезировано из Промежуточного соединения 2

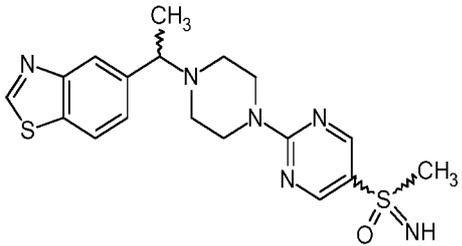
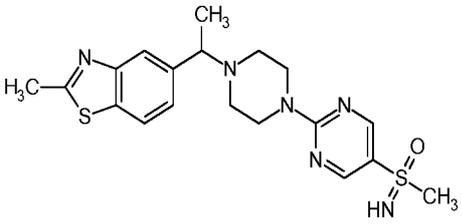
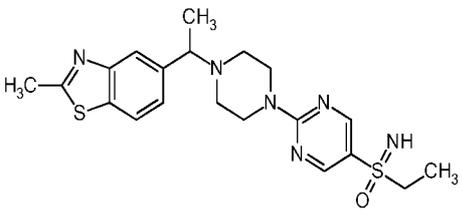
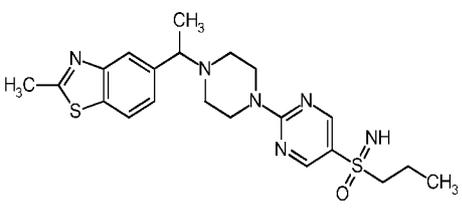
21		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
22		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
23		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
24		Рацемическая смесь 2 диастереомеров

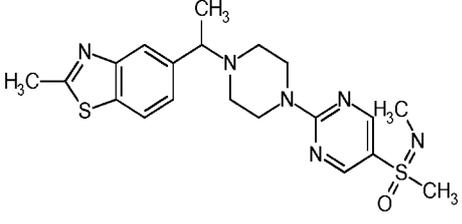
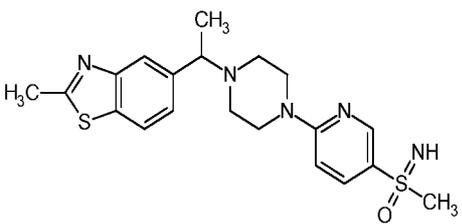
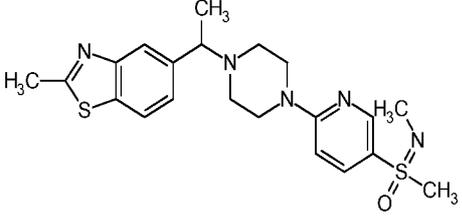
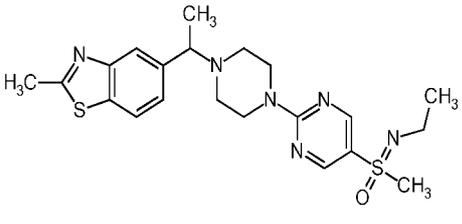
25	 <chem>CN1CCN(CC1)C(C)Cc2nc3ccsc3n2C4=CN(C)C(S(=O)(=O)C)=C4</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров
26	 <chem>CN1CCN(CC1)C(C)Cc2nc3ccsc3n2C4=CN(C)C(S(=O)(=O)N)=C4</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров
27	 <chem>CCN(C)C1=CN(C)C(S(=O)(=O)NCC)=C1CN2CCN(CC2)C(C)Cc3nc4ccsc4n3</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров
28	 <chem>CN(C)C1=CN(C)C(S(=O)(=O)N(C)C)=C1CN2CCN(CC2)C(C)Cc3nc4ccsc4n3</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров

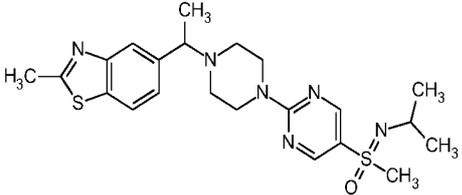
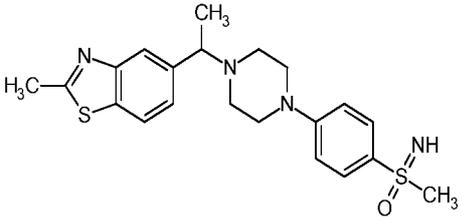
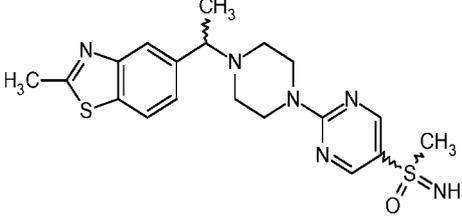
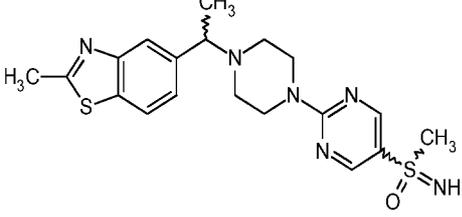
29	 <chem>CCN(CC1CCN(CC1)C2=CN=CN=C2S(=O)(=O)CCOC)Cc3ccc4nc5ccccc4s3</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров
30	 <chem>CCN(CC1CCN(CC1)C2=CN=CN=C2S(=O)(=O)C)Cc3ccc4nc5ccccc4s3</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров
31	 <chem>CCN(CC1CCN(CC1)C2=CN=CN=C2S(=O)(=O)C)Cc3ccc4nc5ccccc4s3</chem>	Рацемический
32	 <chem>CCN(CC1CCN(CC1)C2=CN=CN=C2C(=O)N(C)S(=O)(=O)C)Cc3ccc4nc5ccccc4s3</chem>	Рацемический

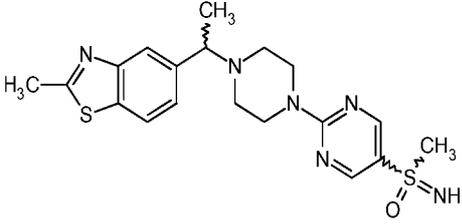
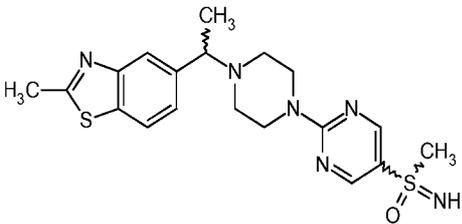
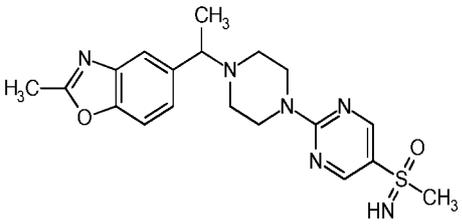
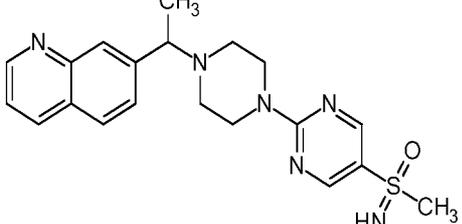
33		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
34		Синтезировано из Промежуточного соединения 7
35		Синтезировано из Промежуточного соединения 7 и Промежуточного соединения 11
36		Синтезировано из Промежуточного соединения 7 и Промежуточного соединения 12

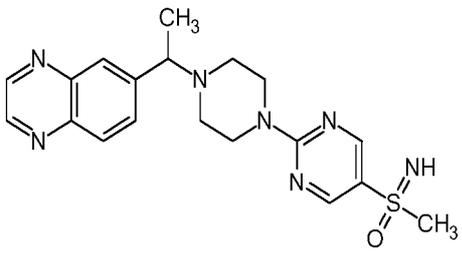
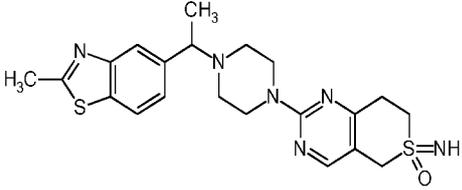
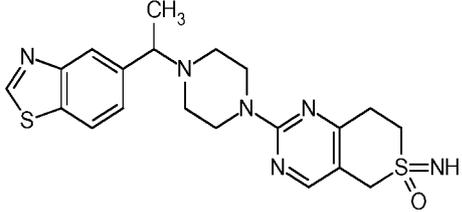
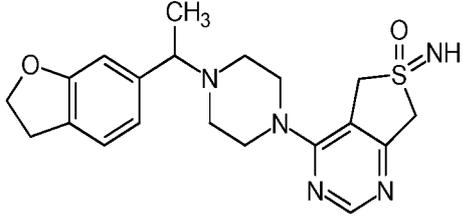
37		Синтезировано из Примера 35
38		Синтезировано из Промежуточного соединения 12
39		Синтезировано из Промежуточного соединения 11
40		Синтезировано из Промежуточного соединения 11; Хиральная СКЖХ, Метод В, элюирующийся первым диастереомер

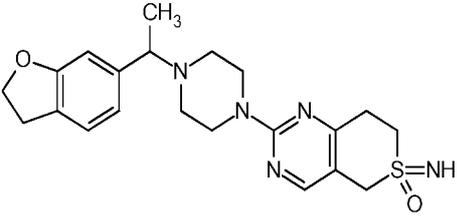
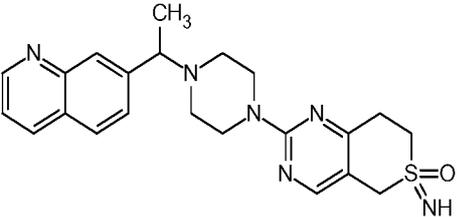
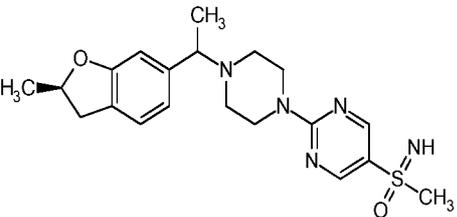
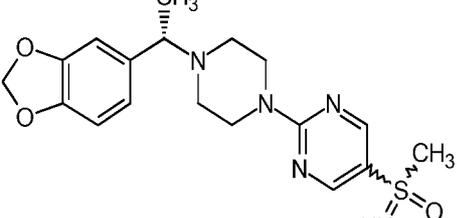
41		Синтезировано из Промежуточного соединения 12; Хиральная СКЖХ, Метод В, элюирующий вторым диастереомер
42		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
43		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
44		Рацемическая смесь 2 диастереомеров

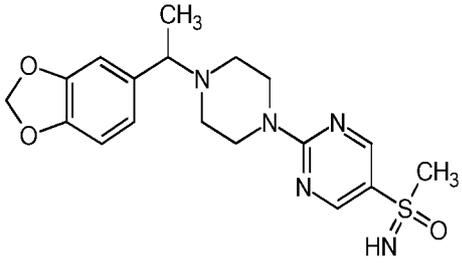
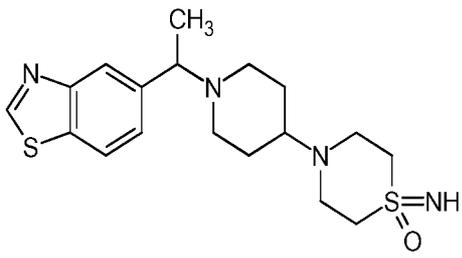
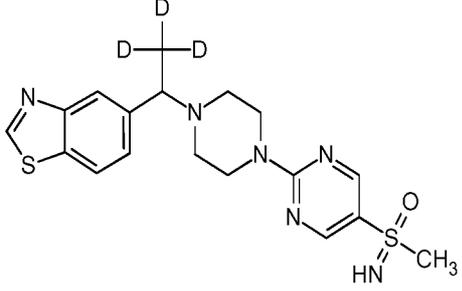
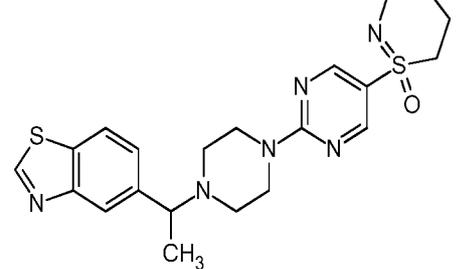
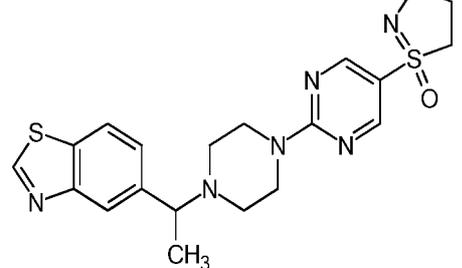
45		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
46		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
47		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
48		Рацемическая смесь 2 диастереомеров

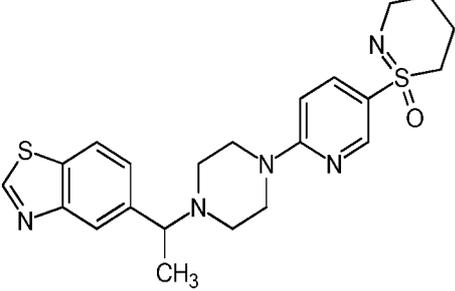
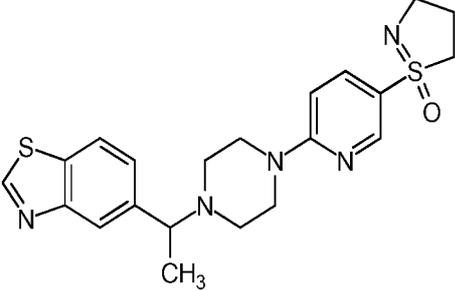
<p>49</p>		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>
<p>50</p>		<p>Рацемическая смесь 2 диастереомеров</p>
<p>51</p>		<p>Хиральная СКЖХ, Метод С Элюирующийся первым диастереомер</p>
<p>52</p>		<p>Хиральная СКЖХ, Метод С Элюирующийся вторым диастереомер</p>

53		Хиральная СКЖХ, Метод С Элюирующийся третьим диастереомер
54		Хиральная СКЖХ, Метод С Элюирующийся четвертым диастереомер
55		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
56		Рацемическая смесь 2 диастереомеров

57	 <chem>CN1CCN(C1)C(C)Cc2nc3ccncc3c2NS(=O)(=O)C</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров
58	 <chem>CN1CCN(C1)C(C)Cc2nc3scn3c2NS(=O)(=O)C</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров
59	 <chem>CN1CCN(C1)C(C)Cc2nc3scn3c2NS(=O)(=O)C</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров
60	 <chem>CN1CCN(C1)C(C)Cc2c3ccoc3cc2NS(=O)(=O)C</chem>	Рацемическая смесь 2 диастереомеров

61		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
62		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
63		Смесь 4 диастереомеров
64		Смесь 2 диастереомеров

65		Рацемическая смесь 2 диастереомеров
66		
67		
68		
69		

70		
71		

и его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, и соединения Формулы I, в которых один или более атомов H заменены на D (дейтерий).

5

13. Соединение Формулы (I) согласно любому из пп. 1 - 12 для применения в качестве лекарственного средства.

10

14. Соединение Формулы (I) согласно любому из пп. 1 - 12 и его пригодные для фармацевтического применения производные, сольваты, соли, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях, для применения в лечении состояния, выбранного из нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта.

15

15. Соединение для применения в лечении состояния по п. 14, где состояние выбрано из группы из одной или более таупатий и болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (БАС), бокового амиотрофического склероза с когнитивным

- 5  
10  
15  
20  
25  
30
- нарушением (ALSci), болезни агриофильных зерен, поведенческого варианта лобно-височной деменции (bvFTD), болезни Блюита (Bluit), хронической травматической энцефалопатии, кортикобазальной дегенерации (КБД), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцификацией, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции, семейной датской деменции, деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), дегенерации лобно-височной доли (ЛВД), ганглиоглиомы, гангиоцитомы, болезни Герстмана — Штраусслера — Шейнкера, глобулярной глиальной таупатии, гваделупского паркинсонизма, болезни Галлевордена-Шпатца (нейродегенерации с накоплением железа в мозге типа 1), свинцовой энцефалопатии, липофукциноза, менингоангиоматоза, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Нимана-Пика (тип С), паллидопонтонно-нигральной дегенерации, комплекса паркинсонизм-деменция Гуама, болезни Пика (PiD, ПД), деменции при болезни Паркинсона, постэнцефалитического паркинсонизма (PEP, ПЭП), первичной прогрессирующей афазии, прионных болезней (включая болезнь Крейтцфельда-Якоба (GJD(БКЯ)), прогрессирующей небеглой афазии, варианта болезни Крейтцфельда-Якоба (vCJD), фатальной семейной бессонницы, Куру, прогрессирующего суперкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP, ПНП), семантической деменции, синдрома Стила-Ричардсона-Ольшевского, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции, характеризующаяся только клубками, туберозного склероза, болезни Хантингтона и болезни Паркинсона, предпочтительно, одной или более таупатий и болезни Альцгеймера.
16. Способ лечения таупатии, в котором соединение, определенное в любом из пп. 1 – 12, вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении.
17. Способ ингибирования гликозидазы, в котором систему, экспрессирующую гликозидазу, приводят в контакт с соединением, определенным в любом из пп. 1 – 12, в условиях *in vitro*, с ингибированием гликозидазы.
18. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение согласно любому из пп. 1 - 12 совместно с фармацевтически приемлемыми адъювантами и/или вспомогательными веществами, необязательно в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами.