

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041319

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2022.10.10

(21) Номер заявки

201790271

(22) Дата подачи заявки

2015.08.27

(51) Int.Cl. C07D 403/12 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) C07D 285/135 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ГЛИКОЗИДАЗЫ

(31) 2766/MUM/2014

(32) 2014.08.28

(33) IN

(43) 2017.08.31

(86) PCT/EP2015/069598

(87) WO 2016/030443 2016.03.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

АСЕНЕЙРОН СА (CH)

(72) Изобретатель:

Кваттропани Анна (CH), Кулкарни
Сантош С., Гири Авадут Гаджендра
(IN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) DATABASE REGISTRY
[Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE,
COLUMBUS, OHIO, US; 6 December
2011 (2011-12-06), "Piperazine, 1-[1-(1,3-
benzodioxol-5-yl)ethyl]-4-(5-bromo-6-methoxy-2-
pyridinyl)-", XP055218702, Database accession no.
1349611-60-4, abstract
WO-A1-2009053373
US-A-3489757
WO-A2-02094799
NATÉRCIA F BRÁS ET AL.: "Glycosidase
inhibitors: a patent review (2008 - 2013)", EXPERT
OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS., vol.
24, no. 8, 1 August 2014 (2014-08-01), pages
857-874, XP055218716, GB ISSN: 1354-3776, DOI:
10.1517/13543776.2014.916280, the whole document
WO-A1-2014159234

(57) Предложены соединения формулы (I)



в которых А, R, W, Q, n и m имеют значения, указанные в формуле настоящего изобретения, могут применяться, в частности, для лечения таупатий и болезни Альцгеймера.

B1

041319

041319 B1

Настоящее изобретение относится к лекарственному средству, содержащему соединение формулы (I)



где A, R, W, Q, n и m имеют значения, указанные в формуле настоящего изобретения, а также физиологически приемлемые соли, таутомеры, сольваты, стереоизомеры и производные указанного соединения. Соединения формулы (I) подходят для применения в качестве ингибиторов гликозидазы. К объектам настоящего изобретения также относятся 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, так и цитоплазматических, подвергается посттрансляционной модификации путем присоединения моносахарида 2-ацетидамо-2-деокси-β-D-глюкопиранозида (β-N-ацетилглюкозамин), который присоединяется посредством O-гликозидной связи. Такую модификацию обычно называют O-сцепленным N-ацетилглюкозамином или O-GlcNAc. Ферментом, отвечающим за посттрансляционное связывание β-N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) со специфическими остатками серина и треонина многочисленных ядерно-цитоплазматических белков, является трансфераза O-GlcNAc (OGT-аза). Второй фермент, известный как O-GlcNAc-аза, удаляет указанную посттрансляционную модификацию для высвобождения белков, что делает O-GlcNAc-модификацию динамическим циклом, происходящим несколько раз за время существования белка.

O-GlcNAc-модифицированные белки регулируют широкий спектр критически важных клеточных функций, включая, например, транскрипцию, протеасомальную деградацию белка и передачу клеточных сигналов. O-GlcNAc также обнаруживают у многих структурных белков. Например, его обнаружили у ряда цитоскелетных белков, включая нейрофиламентные белки, синапсины, синапсин-специфический белок AP-3, обеспечивающий агрегацию клатрина, и Анкирин-G. Было обнаружено, что модификация O-GlcNAc широко представлена в мозгу. Она также была обнаружена у белков, которые определено участвуют в этиологии ряда заболеваний, включая таупатии, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона и рак.

Например, точно установлено, что AD и ряд связанных таупатий, включая прогрессирующий надъядерный паралич (PSP), синдром Дауна, болезнь Пика, болезнь Ниманна-Пика типа C и амиотрофический латеральный склероз (ALS), отчасти характеризуются развитием нейрофибриллярных клубков (neurofibrillary tangles, NFT). Такие NFT представляют собой агрегаты парных спиральных филаментов (paired helical filaments, PHF) и состоят из абнормальной формы цитоскелетного белка "tau". В норме tau стабилизирует ключевую клеточную сеть микротрубочек, которая необходима для распределения белков и питательных веществ внутри нейронов. Однако, у пациентов с AD tau становится гиперфосфорилированным, что приводит к нарушению его нормальной функции, формированию PHF и в конечном счете агрегации с образованием NFT. В мозге человека присутствуют шесть изоформ tau. У пациентов с AD все шесть изоформ tau обнаруживают в NFT, и все из них являются выражено фосфорилированными. Tau в здоровой ткани мозга имеет только 2 или 3 фосфатные группы, в то время как tau, обнаруживаемый в мозгу пациентов с AD, в среднем имеет 8 фосфатных групп. Явная параллель между уровнями NFT в мозгу пациентов с AD и степенью тяжести деменции является существенным подтверждением ключевой роли нарушения функции tau при AD. Конкретные случаи такого гиперфосфорилирования tau пока обнаружить не удалось. Соответственно, прилагаются существенные усилия для: а) установления молекулярно-физиологических оснований гиперфосфорилирования tau; и б) определения стратегий, которые могли бы ограничить гиперфосфорилирование tau, в надежде на то, что такие стратегии смогут остановить или даже обратить прогрессирование таупатий и болезни Альцгеймера. Ряд научных данных позволяет предположить, что активация ряда киназ может иметь место при гиперфосфорилировании tau, хотя совсем недавно были получены альтернативные данные об основании для такого гиперфосфорилирования.

В частности, недавно было обнаружено, что фосфатные уровни tau регулируются уровнями O-GlcNAc на tau. Присутствие O-GlcNAc на tau стало причиной исследований, в которых соотносят уровни O-GlcNAc и уровни фосфорилирования tau. Недавно возникший интерес к этой области вызван наблюдением, что O-GlcNAc-модификация, как было обнаружено, имеет место у многих белков на остатках аминокислот, которые, как известно, также фосфорилированы. В соответствии с данным наблюдением, было обнаружено, что увеличение уровней фосфорилирования приводит к уменьшению уровней O-GlcNAc и наоборот, увеличение уровней O-GlcNAc согласовывается с уменьшением уровней фосфорилирования. Такая обратная взаимозависимость между O-GlcNAc и фосфорилированием была названа "гипотезой Инь-Ян", а также получила серьезное биохимическое обоснование при недавнем открытии того факта, что фермент OGT-аза образует функциональный комплекс с фосфатазами, которые удаляют фосфатные группы с белков. Как и фосфорилирование, O-GlcNAc является динамической модификацией, которую можно удалять и повторно устанавливать несколько раз в течение жизни белка. Предполо-

жительно, ген, кодирующий O-GlcNAc-азу локализуется в хромосомном локусе, который связан с AD. Гиперфосфорилированный tau в мозге человека с AD имеет существенно меньшие уровни O-GlcNAc, чем обнаруживаемые в здоровом мозге человека. Совсем недавно было показано, что уровни O-GlcNAc растворимого белка tau из мозга человека, пораженного AD, существенно ниже, чем таковые из здорового мозга. Более того, предполагается, что у PHF из мозга, пораженного болезнью, полностью отсутствует какая-либо O-GlcNAc-модификация. Молекулярное основание такого гипогликозилирования tau неизвестно, хотя оно может являться следствием повышенной активности киназ и/или дисфункции одного из ферментов, участвующих в процессинге O-GlcNAc. В подтверждение последней точки зрения, как в нейронных клетках РС-12, так и в срезах ткани мозга мышей использовали неселективный ингибитор N-ацетилглюкозаминидазы для увеличения уровней O-GlcNAc в tau, вследствие чего наблюдали уменьшение уровней фосфорилирования. Более того, описывалось, что O-GlcNAc-модификация tau напрямую ингибирует его агрегацию без нарушения конформационных свойств мономеров tau. Выводом из данных коллективных результатов служит то, что путем поддержания здоровых уровней O-GlcNAc у пациентов с AD, например, посредством ингибирования активности O-GlcNAc-азы (OGA), станет возможным блокирование гиперфосфорилирования tau и всех связанных с гиперфосфорилированием tau эффектов, включая формирование NFT и следующих за этим эффектов. Тем не менее, так как правильное функционирование лизосомальных β -гексозаминидаз является критически важным, при любом потенциальном терапевтическом вмешательстве для лечения AD, которое блокирует действие O-GlcNAc-азы, необходимо будет избегать сопутствующего ингибирования лизосомальных гексозаминидаз A и B.

В соответствии с известными свойствами пути биосинтеза гексозамина, ферментными свойствами O-GlcNAc-трансферазы (OGT-азы) и обратной взаимообусловленности O-GlcNAc и фосфорилирования, было показано, что сокращенная доступность глюкозы в мозгу приводит к гиперфосфорилированию tau. Постепенное ухудшение транспорта и метаболизма глюкозы приводит к уменьшению уровня O-GlcNAc и гиперфосфорилированию tau (и других белков). Соответственно, ингибирование O-GlcNAc-азы должно скомпенсировать связанное с возрастом ухудшение метаболизма глюкозы в мозге здоровых индивидов, а также пациентов, страдающих от AD или связанных нейродегенеративных заболеваний.

Данные результаты позволяют предположить, что нарушение механизмов, регулирующих уровни O-GlcNAc tau может являться крайне важным для формирования NFT и связанной нейродегенерации. Хорошим обоснованием для блокирования фосфорилирования tau в качестве терапевтически полезного вмешательства являются исследования, показывающие, что в случаях, когда на трансгенных мышей, экспрессирующих tau человека, воздействовали ингибиторами киназы, у таких мышей не развивались типичные двигательные нарушения и, в другом случае, у них наблюдали пониженный уровень нерастворимого tau. Указанные исследования показывают четкую связь между снижением уровней фосфорилирования tau и облегчением AD-подобных симптомов на модели данного заболевания на мышах.

Существует также большая база доказательств, указывающих на то, что повышенные уровни O-GlcNAc-модификации белка обеспечивают защиту от патогенных эффектов напряжения в ткани сердца, включая напряжение, вызванное ишемией, кровоизлиянием, гипертоническим шоком и кальциевым парадоксом. Например, было показано, что активация пути биосинтеза гексозамина (HBP) путем введения глюкозамина оказывает защитное воздействие на животных моделях ишемии/реперфузии, кровоизлияния, вызванного травмой, гипертонического шока и кальциевого парадокса. Более того, есть явные указания на то, что такие кардиопротективные эффекты опосредованы повышенными уровнями O-GlcNAc-модификации белка. Также есть доказательство того, что O-GlcNAc-модификация участвует в ряде нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона и связанные синуклеинопатии, а также болезнь Хантингтона.

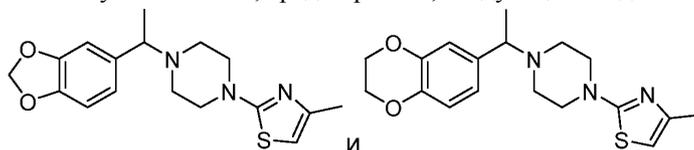
У человека есть три гена, кодирующих ферменты, которые отщепляют терминальные β -N-ацетилглюкозамининовые остатки от гликоконъюгатов. Первый из этих генов кодирует фермент O-гликопротеин-2-ацетиамидо-2-деокси- β -D-глюкопиранозидазу (O-GlcNAc-азу). O-GlcNAc-аза является членом семейства из 84 гликозидидролаз. O-GlcNAc-аза осуществляет гидролиз O-GlcNAc от сериновых и треониновых остатков посттрансляционно модифицированных белков. С учетом присутствия O-GlcNAc на многих внутриклеточных белках, фермент O-GlcNAc-аза, по всей видимости, участвует в этиологии ряда заболеваний, включая диабет II типа, AD и рак. Несмотря на то, что O-GlcNAc-аза, судя по всему, была выделена ранее, прошло примерно 20 лет, прежде чем стала понятна ее биохимическая роль в отщеплении O-GlcNAc от сериновых и треониновых остатков белков. Позднее O-GlcNAc-азу клонировали, частично охарактеризовали и предположили, что она обладает дополнительной активностью в качестве гистоновой ацетилтрансферазы.

Тем не менее, одной из наиболее сложных проблем при разработке новых ингибиторов для блокирования функции гликозидаз млекопитающих, включая O-GlcNAc-азу, является большое количество функционально связанных ферментов, присутствующих в тканях высших эукариот. Соответственно применение неселективных ингибиторов при изучении клеточной и организменной физиологической роли одного конкретного фермента является сложным, так как совмещенное ингибирование таких функционально связанных ферментов приводит к образованию комплексных фенотипов. В случае β -N-

ацетилглюкозаминидаз, существующие соединения, блокирующие функцию O-GlcNAc-азы, являются неспецифическими и оказывают сильное ингибирующее воздействие на лизосомальные β -гексозаминидазы.

Низкомолекулярные ингибиторы OGA раскрыты в публикациях международных заявок WO 2008/025170 и WO 2014/032187. Тем не менее, на рынке ингибиторов OGA пока не появилось. Таким образом, все еще существует потребность в молекулах с низкой молекулярной массой, селективно ингибирующих OGA.

В патенте США 3489757 упоминаются, среди прочего, следующие соединения:

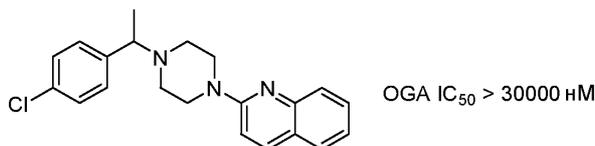


(1-[1-(1,3-бензодиоксол-5-ил)этил]-4-(4-метил-2-тиазолил)-пиперазин (пример 144) и 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-метилтиазол).

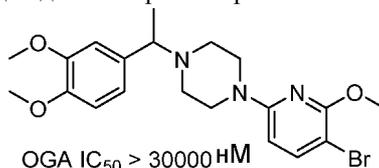
В патенте США 3485757 раскрыты соответствующие соединения для лечения гипертензии, которые не относятся к применению в лечении нейродегенеративных заболеваний, стресса, рака или диабета или ингибирующей активности в отношении OGA.

В патенте США 3299067 раскрыты соединения в качестве лекарственных средств, в частности в качестве периферических вазодилаторов, анальгетиков и противовоспалительных агентов. В патенте США 3299067 не раскрыта какая-либо ингибирующая активность в отношении OGA. Соединения согласно патенту США 3299067 содержат метиленовую группу в мостиковом положении. Патент США 3299067 не относится к какой-либо ингибирующей активности в отношении OGA.

В публикации международной заявки WO 99/21850 раскрыты соединения, которые связываются с допаминовым рецептором подтипа D4 и, как сообщается, подходят для применения в лечении различных нейропсихологических расстройств. Тем не менее, указанные соединения не обладают ингибирующей активностью в отношении OGA. Например, соединение 5 из WO 99/21850 обнаруживает следующие данные при измерении согласно примеру B01 настоящей заявки (анализ ингибирования фермента O-GlcNAc-азы человека):

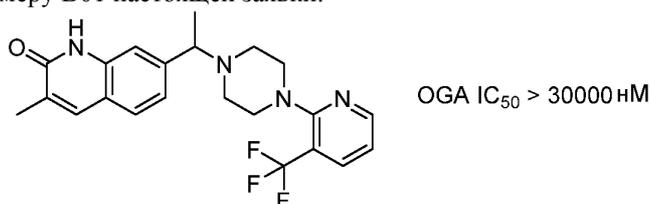


Соединения, модулирующие MCH путем связывания с рецепторами MCH, представлены в публикации международной заявки WO 2005/110982. Сообщается, что такие соединения подходят для применения в лечении пищевых расстройств, сексуальных расстройств, диабета, заболевания сердца и инсульта, которые не относятся к указаниям для применения согласно настоящему изобретению. Соединения не оказывают ингибирующего действия на OGA. Например, соединение из примера 72 заявки WO 2005/110982 обнаруживает следующие данные при измерении согласно примеру B01 настоящей заявки:



В публикации международной заявки WO 2009/053373 раскрыты молекулы для лечения PARP-опосредованных заболеваний, таких как нейродегенеративные заболевания. Молекулы согласно WO 2009/053373 не подходят для применения в качестве ингибиторов OGA.

Например, соединение из примера 56 заявки WO 99/21850 обнаруживает следующие данные при измерении согласно примеру B01 настоящей заявки:



Задачей настоящего изобретения является обнаружение новых соединений, обладающих ценными свойствами, в частности, таких, которые можно было бы использовать в изготовлении лекарственных средств.

Было неожиданно обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их соли обла-

дают очень ценными фармакологическими свойствами. В частности, они выступают в качестве ингибиторов гликозидазы. Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



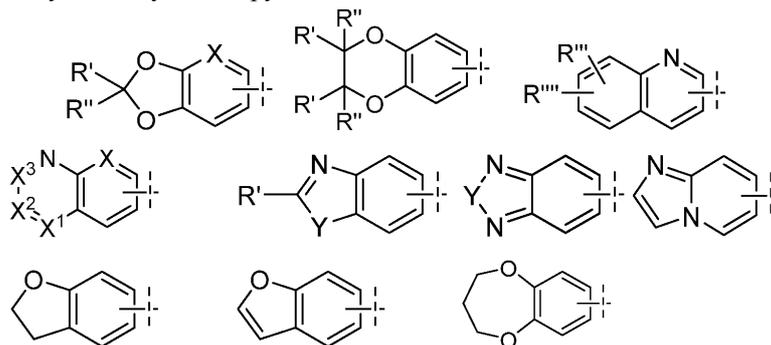
где

R представляет собой алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, где 1-5 атомов водорода могут быть замещены Hal или OH.

Предпочтительно R представляет собой метил, CH₂OH, CF₃, CHF₂, CH₂F;

W представляет собой CH или N, предпочтительно N;

A обозначает одну из следующих групп:



X представляет собой N или CR^{'''}.

Предпочтительно все или один или два из X в группе представляют собой CH;

X¹, X² представляет собой N или CR^{'''};

X³ представляет собой N или CR^{'''};

Y представляет собой O, S, SO или SO₂. Предпочтительно Y представляет собой O или S;

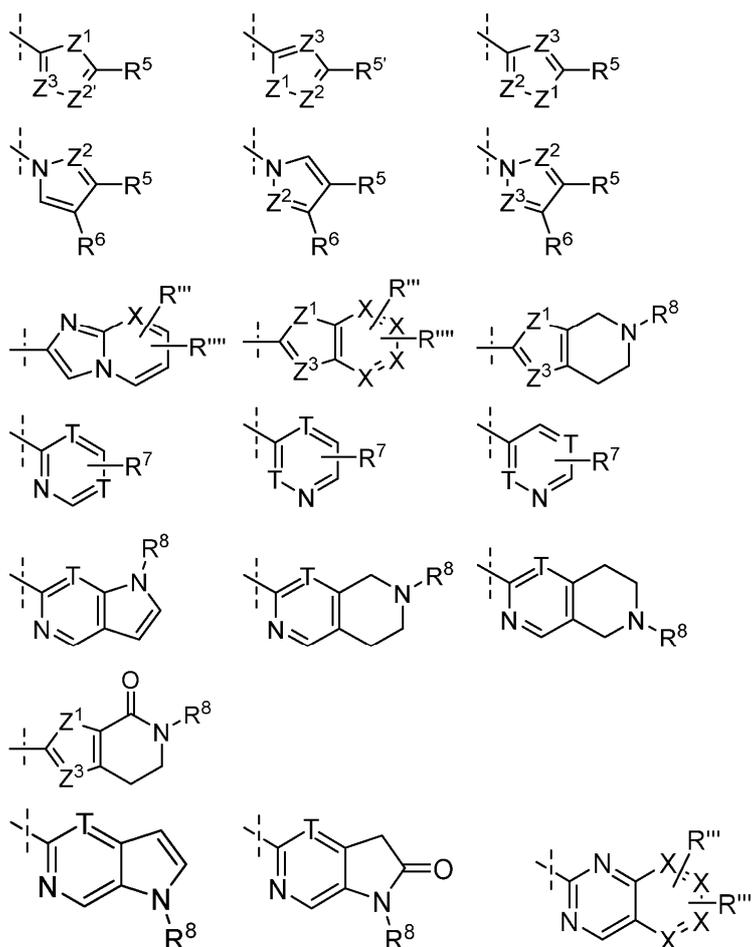
R', R'' каждый независимо обозначают H, Hal или алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода. Предпочтительно оба представляют собой H, F или метил;

R''', R'''' независимо обозначают H, Hal, NR³R⁴, CHR³R⁴, OR³, CN, алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, где 1-3 CH₂-группы могут быть замещены группой, выбранной из O, NR³, S, SO, SO₂, CO, COO, OCO, CONR³, NR³CO, и где 1-5 атомов водорода могут быть замещены Hal, NR³R⁴ или NO₂. Предпочтительно оба R''' и/или R'''' представляют собой H, Hal, NR³R⁴, CHR³R⁴, OR³, CN или алкил;

R'''' обозначает H, Hal, NR³R⁴, CHR³R⁴, CN, алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, где 1-3 CH₂-группы могут быть замещены группой, выбранной из O, NR³, S, SO, SO₂, CO, COO, OCO, CONR³, NR³CO, и где 1-5 атомов водорода могут быть замещены Hal, NR³R⁴ или NO₂. Предпочтительно, R'''' представляет собой H, Hal или алкил;

R³, R⁴ каждый независимо обозначают H или алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-12 атомов углерода, предпочтительно H, метил или этил;

Q обозначает одну из следующих групп:



Z¹ представляет собой S, O, NR³;

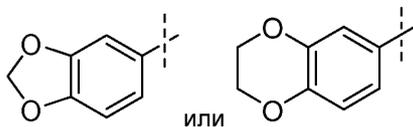
Z², Z³ независимо обозначают CR⁵ или N;

Z² представляет собой CR⁵ или N;

T представляет собой N, CH или CR⁷;

R⁵, R⁶, R⁷ независимо обозначают H, Hal, NR³R⁴, NO₂, алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, где 1-3 CH₂-группы могут быть замещены группой, выбранной из O, NR³, S, SO, SO₂, CO, COO, OCO, CONR³, NR³CO, и где 1-5 атомов водорода могут быть замещены Hal, NR³R⁴, NO₂, OR³, Het, Ar, Cус, или обозначают Ar, Het или Cус;

R⁵ обозначает H, Hal, NR³R⁴, NO₂, алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода, или алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, где 1-3 CH₂-группы замещены группой, выбранной из O, NR³, S, SO, SO₂, CO, COO, OCO, CONR³, NR³CO и/или где 1-5 атомов водорода замещены Hal, NR³R⁴, NO₂, OR³, Het, Ar Cус, или R⁵ обозначает Ar, Het или Cус; R⁵ также может обозначать метил, в случаях, когда R не является метилом и/или W представляет собой CH и/или A не является



и/или n или m равны 0, 2 или 3, и/или Z¹ представляет собой O или NR³, и/или Z² представляет собой N и/или Z³ представляет собой CR⁵, и/или R⁵ не является H, и/или соединение формулы I не является рацематом;

R⁸ обозначает H, метил или алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода, где 1-3 CH₂-группы могут быть замещены группой, выбранной из O, NR³, S, SO, SO₂, CO, COO, OCO, CONR³, NR³CO, и где 1-5 атомов водорода могут быть замещены Hal, NR³R⁴ или NO₂;

Hal обозначает F, Cl, Br или I, предпочтительно F, Cl или Br;

Het обозначает насыщенное, ненасыщенное или ароматическое кольцо, моноциклическое или бициклическое, или конденсированно-бициклическое, и состоящее из 3-8 членов кольца и содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, которые могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из R⁵, Hal и OR³;

Ar обозначает 6-членное карбоциклическое ароматическое кольцо или конденсированную или не-

конденсированную ароматическую систему колец, которая необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^5 , OR^3 и Hal;

Сус обозначает насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее 3-8 атомов углерода, которое необязательно замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из R^5 или Hal или OH;

m и n независимо друг от друга обозначают 0, 1, 2 или 3,

а также фармацевтически применимым производным, сольватам, солям, пролекарствам, таутомерам, энантиомерам, рацематам или стереоизомерам указанных соединений, включая их смеси во всех соотношениях и соединения формулы I, где один или более атомов H замещены D (дейтерием).

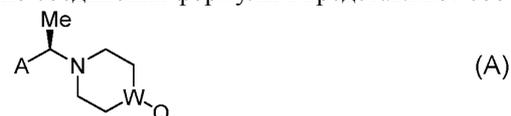
Более конкретно формула (I) включает следующие два энантиомера формулы Ia и Ib:



где A, R, W, Q, n и m имеют значения, данные выше.

На всем протяжении заявки R в формуле I, Ia и Ib предпочтительно представляет собой метил. Индексы m и n в формуле I, Ia и Ib предпочтительно одновременно равны 1.

Наиболее предпочтительно соединения формулы I представляют собой соединения формулы A и B:



Если отдельные группы, такие как T, встречаются в соединении формулы I более одного раза, они могут иметь одинаковые или различные значения в зависимости от соответствующего определения такой группы.

Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно применяют в их нерацемической форме, т.е. в виде энантимерно чистых соединений или их энантимерно обогащенных смесей энантиомеров. Если R представляет собой незамещенный алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-6 атомов углерода, такой как метил, этил, n-пропил или изобутил, предпочтительными являются S-энантиомеры соединения формулы I. Высокопредпочтительными являются формулы Ib и B.

В целом, предпочтительными являются соединения формулы I, содержащие одну или более предпочтительных групп, таких как R^1-R^m или R^3-R^7 , или индексы, такие как m или n. Соединения формулы I являются тем более предпочтительными, чем больше предпочтительных групп или индексов они содержат.

Если заместители, такие как группа R^8 , присоединены к остатку молекулы через гетероатом, то связующий атом в соответствующей группе предпочтительно представляет собой атом углерода или соответствующая группа представляет собой H.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) в качестве лекарственного средства.

В значении настоящего изобретения, в определение соединения включены фармацевтически применимые производные, сольваты, пролекарства, таутомеры, энантиомеры, рацематы и стереоизомеры такого соединения, а также их смеси в любых соотношениях.

Термин "фармацевтически применимые производные" в настоящем документе обозначает, например, соли соединений согласно настоящему изобретению и также так называемые соединения-пролекарства. Термин "сольваты" соединений в настоящем документе обозначает аддукции молекул инертных растворителей к соединениям, которые образуются за счет их взаимного притяжения. Сольваты представляют собой, например, моно- или дигидраты или алкоксиды. В настоящее изобретение также включены сольваты солей соединений согласно настоящему изобретению. Термин "пролекарство" в настоящем документе обозначает соединения согласно настоящему изобретению, которые были модифицированы, например, при помощи алкильных или ацильных групп, сахаров или олигопептидов, и которые быстро расщепляются в организме с образованием эффективных соединений согласно настоящему изобретению. Они также включают биоразлагаемые полимерные производные соединений согласно настоящему изобретению. Аналогичным образом возможно нахождение соединений согласно настоящему

изобретению в форме любых желательных пролекарств, таких как, например, сложные эфиры, карбонаты, карбаматы, мочевины, амиды или фосфаты, причем в указанных случаях являющаяся биологически активной форма высвобождается только в ходе метаболизма. Любое соединение, которое может быть преобразовано *in vivo* в биоактивный агент (т.е. соединения согласно настоящему изобретению), является пролекарством в рамках объема и сущности настоящего изобретения. Различные формы пролекарств хорошо известны в данной области. Также известно, что химические вещества в организме преобразуются в метаболиты, которые могут там, где это необходимо, вызывать требуемый биологический эффект - в некоторых обстоятельствах в более выраженной форме. Любое биологически активное соединение, в которое при метаболизме *in vivo* было превращено любое из соединений согласно настоящему изобретению, является метаболитом в рамках объема и сущности настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут присутствовать в форме их изомеров с двойной связью как чистые E- или Z-изомеры, или в форме смесей таких изомеров с двойной связью. Там, где это возможно, соединения согласно настоящему изобретению могут находиться в форме таутомеров, таких как кето-енольные таутомеры. Подразумеваются все стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению, как в смеси, так и в чистой или по существу чистой форме. Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать центры асимметрии при любом из атомов углерода. Следовательно, они могут существовать в форме своих рацематов, в форме чистых энантиомеров и/или диастереомеров или в форме смесей таких энантиомеров и/или диастереомеров. Смеси могут содержать любые требуемые соотношения стереоизомеров. Таким образом, например, соединения согласно настоящему изобретению, содержащие один или более хиральных центров, и встречающиеся в форме рацематов или смесей диастереомеров, могут быть разделены при помощи известных для этого способов на их оптически чистые изомеры, т.е. энантиомеры или диастереомеры. Разделение соединений согласно настоящему изобретению можно производить при помощи разделительных колонок на хиральных или нехиральных фазах или путем перекристаллизации из необязательно оптически активного растворителя, или с применением оптически активной кислоты или основания, или путем дериватизации с оптически активным реагентом, таким как, например, оптически активный спирт, и последующим удалением радикала.

Настоящее изобретение также относится к применению смесей соединений согласно настоящему изобретению, например, смесей двух диастереомеров, например, в соотношении 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 или 1:1000. Указаны особенно предпочтительные смеси стереоизомерных соединений.

Энантиомерно обогащенная смесь обозначает соединение формулы (I) или связанной формулы с энантиомерным избытком, определяемым при помощи методов, хорошо известных специалисту в данной области, причем указанный энантиомерный избыток составляет 10% или более, предпочтительно 50% или более, и более предпочтительно более 95%. Наиболее предпочтительно энантиомерно обогащенная смесь обозначает соединение формулы (I) или связанных формул, обладающее энантиомерным избытком более 98%.

Номенклатура, используемая в настоящем документе для определения соединений, в особенности соединений согласно настоящему изобретению, в целом основана на правилах организации IUPAC для химических соединений и в особенности органических соединений. Соединения согласно настоящему изобретению называли согласно стандартам, использованным в программе AutoNom 2000 или ACD Lab версии 12.01. Определение стереохимии (S) или (R) осуществляют с использованием стандартных правил номенклатуры, хорошо известных специалисту в данной области. Термины, представленные для разъяснения вышеуказанных соединений согласно настоящему изобретению, если в описании заявки или формуле изобретения не указано иное, всегда имеют следующие значения.

Термин "замещенный" обозначает, что соответствующий радикал, группа или фрагмент не содержат заместителей. Термин "замещенный" обозначает, что соответствующий радикал, группа или фрагмент содержат один или более заместителей. В случаях, когда радикал содержит множество заместителей, и определен ряд различных заместителей, заместители выбирают независимо друг от друга, и они не должны быть идентичны. Несмотря на то, что у радикала есть множество конкретно назначенных заместителей, вид таких заместителей может отличаться друг от друга (например, метил и этил). Соответственно, следует понимать, что множественное замещение любым радикалом согласно настоящему изобретению может включать идентичные или различные радикалы. Следовательно, если отдельные радикалы несколько раз встречаются в соединении, такие радикалы принимают обозначенные значения независимо друг от друга.

Термин "алкил" или "алкильная группа" относится к ациклическим насыщенным или ненасыщенным углеводородным радикалам, которые могут обладать разветвленной или прямой цепью, и предпочтительно содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, т.е. C₁-C₁₀-алканилам. Примерами подходящих алкильных радикалов являются метил, этил, н-пропил, изопропил, 1,1-, 1,2- или 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- или 1,2,2-триметилпропил, н-бутил, изобутил, втор-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, н-пентил, изопентил, нео-пентил, трет-пентил, 1-, 2-, 3- или -метилпентил, н-гексил, 2-гексил, изогексил, н-гептил, н-октил, н-нонил, н-децил, н-ундецил, н-додецил, н-тетрадецил, н-гексадецил, н-октадецил, н-икосанил, н-докосанил.

В одном варианте реализации настоящего изобретения А обозначает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-10 атомов С, в котором 1-7 атомов Н могут быть независимо друг от друга замещены Hal. В предпочтительном варианте реализации А обозначает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов С, в котором 1-4 атома могут быть независимо друг от друга замещены Hal. В более предпочтительном варианте реализации А обозначает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-4 атомов С, в котором 1-3 атома Н могут быть независимо друг от друга замещены Hal, в частности, F и/или Cl. Наиболее предпочтительно А обозначает неразветвленный или разветвленный алкил, содержащий 1-6 атомов С. В значительной степени предпочтительным является С₁₋₄алкил. С₁₋₄алкильный радикал представляет собой, например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, трет-бутил, фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 1,1,1-трифторэтил или бромметил, в особенности метил, этил, пропил или трифторметил. Следует понимать, что соответствующее обозначение А не зависит от другого в любом из радикалов согласно настоящему изобретению.

Термины "циклоалкил" или "Сус" для целей настоящего изобретения относятся к насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим циклическим углеводородным группам/радикалам, содержащим 1-3 кольца, которые содержат 3-20, предпочтительно 3-12, более предпочтительно 3-9 атомов углерода. Циклоалкильный радикал также может являться частью би- или полициклической системы, где, например, циклоалкильный радикал конденсирован с арильным, гетероарильным или гетероциклическим радикалом, определенным в настоящей заявке, посредством любых возможных и желательных членов кольца. Связывание с соединениями общей формулы (I) может быть осуществлено через любой возможный член кольца циклоалкильного радикала. Примерами подходящих циклоалкильных радикалов являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклогексенил, циклопентенил и циклооктадиенил.

В одном варианте реализации настоящего изобретения Сус обозначает циклоалкил, содержащий 3-7 атомов С, в котором 1-4 атомов Н могут быть независимо друг от друга замещены Hal. Предпочтительным является С₃-С₇-циклоалкил. Более предпочтительным является С₄-С₇-циклоалкил. Наиболее предпочтительным является С₅-С₇-циклоалкил, т.е. циклопентил, циклогексил или циклогептил, в значительной степени предпочтительным является циклогексил. Следует понимать, что соответствующее обозначение Сус не зависит от другого в любом из радикалов согласно настоящему изобретению.

Термин "арил" или "карбоарил" для целей настоящего изобретения относится к моно- или полициклическим ароматическим углеводородным системам, содержащим 3-14, предпочтительно 3-12, более предпочтительно 4-12, наиболее предпочтительно 5-10, высокопредпочтительно 6-8 атомов углерода, которые могут быть необязательно замещены.

Термин "арил" также включает системы, в которых ароматический цикл является частью би-или полициклической насыщенной, частично ненасыщенной и/или ароматической системы, например, когда указанный ароматический цикл конденсирован с арильной, циклоалкильной, гетероарильной или гетероциклической группой, определенными в настоящем документе, через любой желательный и возможный член кольца арильного радикала. Связывание с соединениями общей формулы (I) может быть осуществлено 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. Предпочтительными карбоарилами согласно настоящему изобретению являются необязательно замещенные фенил, нафтил и бифенил, более предпочтительно необязательно замещенный моноциклический карбоарил, содержащий 6-8 атомов С, наиболее предпочтительно необязательно замещенный фенил.

Ar и арил предпочтительно 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-фторфенил, о-, м- или п-бромфенил, о-, м- или п-хлорфенил, о-, м- или п-сульфонамидофенил, о-, м- или п-(N-метилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N,N-диметилсульфонамидо)-фенил, о-, м- или п-(N-этил-N-метилсульфонамидо)фенил, о-, м- или п-(N,N-диэтилсульфонамидо)-фенил, в особенности 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-йодфенил, 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 дальнейших замещений, 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, кроме того 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-, 4-, 5-, 6- или

7- бензизоксазол-2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазол-2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазол-4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазол-2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолин-1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолин-3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолин-2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолин-5- или 6-хиноксалин-2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-2Н-бензо-1,4-оксазинил, также предпочтительно 1,3-бензодиоксол-5-ил, 1,4-бензодиоксан-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-4-, -5-ил или 2,1,3-бензоксадиазол-5-ил, азабицикло-[3.2.1]октил или дибензофуранил.

Гетероциклические радикалы также могут быть частично или полностью гидрогенизованы.

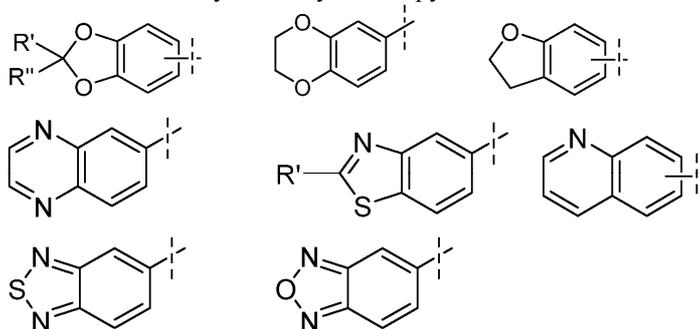
Вне зависимости от дальнейших замещений, Нет, таким образом, может также обозначать, предпочтительно, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или 5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазол-2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразол-1-, -2- или 3-пиразолидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-(-2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолин, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолин, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-3,4-дигидро-2Н-бензо-1,4-оксазинил, также предпочтительно 2,3-метилendioксифенил, 3,4-метилendioксифенил, 2,3-этиленedioксифенил, 3,4-этиленedioксифенил, 3,4-(дифторметилendioкси)фенил, 2,3-дигидробензофуран-5- или 6-ил, 2,3-(2-оксометилendioкси)фенил или также 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-6- или -7-ил, также предпочтительно 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-2-оксофуранил, 3,4-дигидро-2-оксо-1Н-хиназолинил, 2,3-дигидробензоксазол-2-, 2-оксо-2,3-дигидробензоксазол-2-, 2,3-дигидробензимидазол-2-, 1,3-дигидроиндол, 2-оксо-1,3-дигидроиндол или 2-оксо-2,3-дигидробензимидазол-2-ил.

Нет предпочтительно обозначает пиперидинил, 4-гидроксипиперидинил, пиперазинил, 4-метилпиперазинил, пирролидинил, морфолинил, дигидропиразол-2-ил, дигидропиридил, дигидропиранил, фурил, тиенил, пирролил, имидазол-2-ил, пиразол-2-ил, оксазол-2-ил, изоксазол-2-ил, тиазол-2-ил, изотиазол-2-ил, пиридил, пиримидинил, триазол-2-ил, тетразол-2-ил, оксадиазол-2-ил, тиадиазол-2-ил, пиридазинил, пиразинил, хинолин-2-ил, изохинолин-2-ил, бензимидазол-2-ил, бензотриазол-2-ил, индол-2-ил, бензо-1,3-диоксол-2-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индазол-2-ил или бензотиадиазол-2-ил, каждый из которых является незамещенным или моно-, ди- или тризамещенным.

Термин "галоген", "атом галогена", "галогеновый заместитель" или "Hal" для целей настоящего изобретения относится к одному или, где это уместно, ряду из атомов фтора (F, фтор), брома (Br, бром), хлора (Cl, хлор) или йода (I, йод). Обозначения "дигалоген", "тригалоген" и "пергалоген" относятся соответственно к двум, трем или четырем заместителям, где каждый заместитель может быть независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, брома и йода. Галоген предпочтительно обозначает атом фтора, хлора или брома. Фтор и хлор являются более предпочтительными, в особенности когда атомы галогена замещены на алкильной (галогеналкил) или алкокси-группе (например, CF₃ и CF₃O). Следует понимать, что соответствующее обозначение Hal не зависит от другого такого обозначения в любом радикале настоящего изобретения.

R предпочтительно представляет собой алкил с прямой цепью, содержащий 1-4 атома углерода, где 1-5 атомов водорода могут быть замещены Hal или OH. Более предпочтительно R представляет собой метил или этил, и наиболее предпочтительно метил. W предпочтительно представляет собой N.

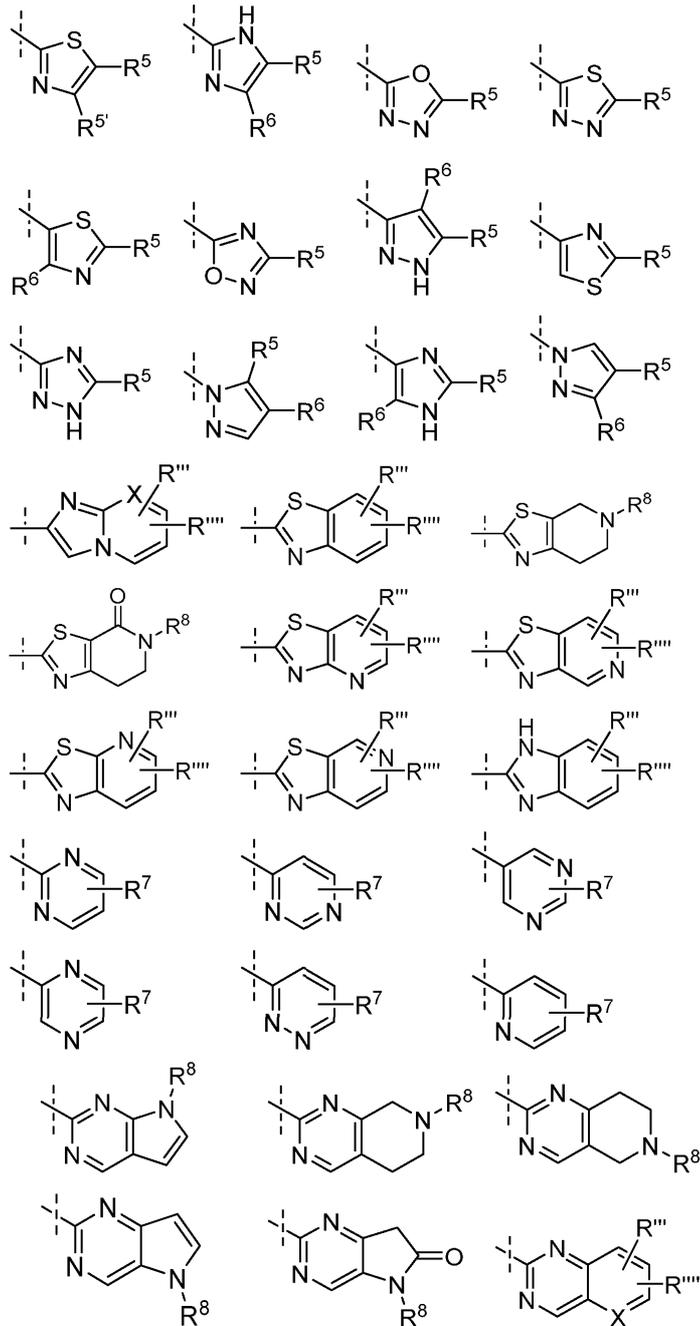
A предпочтительно обозначает одну из следующих групп:



A наиболее предпочтительно представляет собой одну из следующих групп:



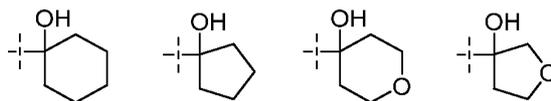
Q предпочтительно представляет собой



R^5 , R^5 , R^6 предпочтительно независимо представляют собой H, Hal, NR^3R^4 , NO_2 , фенил, 2-,3-или 4-гидрокси или метоксифенил, алкил, предпочтительно метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, CF_3 , алкокси (О-алкил), предпочтительно метокси или этокси, гидроксиалкилен, предпочтительно CH_2OH , алкоксиалкилен, предпочтительно CH_2OCH_3 , $COOH$, COO -алкил, предпочтительно $COOCH_3$, $COOCH_2CH_3$, $CONH$ -алкил, предпочтительно $CONHCH_3$, $CONHCH_2CH_3$, $CONH$ -изопропил, $CONH$ -циклогексил, $CONH_2$, $CON(CH_3)_2$, $NHCO$ -алкил, предпочтительно $NHCOCH_3$, $NHCOCH_2CH_3$, $NHCO$ -пропил, $NHCO$ -изопропил, $NHCO$ -циклопропил, $NHCO$ -4-хлорфенил, $NHCH_2CH_3$, $NHCH_2CH_2CH_3$, $NHCOCH_2CH_2OH$, CO - N -морфолинил, $CON(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, CO -1-пиперидинил, CO -4-гидрокси-1-пиперидинил, CO -1-пиперазинил, CO -4-метил-1-пиперазинил, CH_2 - N -морфолинил, $CH_2N(H)COCH_3$, $CH_2N(CH_3)COCH_3$, CH_2NH_2 , NH_2 , $CH(OH)CH_3$, $CH(OR^3)CH_3$

Наиболее предпочтительно, один из R^5 , R^6 представляет собой H.

R^7 предпочтительно имеет значение R^5 и R^6 . Более предпочтительно, R^7 представляет собой H, OCH_3 , CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , Hal, предпочтительно Cl, I, F, NH_2 , NO_2 , $CONH$ -алкил, предпочтительно $CONHCH_3$, $CON(CH_3)_2$, $NHCO$ -алкил, такой как $NHCOCH_3$, NH -алкил, такой как $NHCH_2CH_2CH_3$, COO -алкил, предпочтительно $COOCH_2CH_3$, гидроксиалкилен, предпочтительно CH_2OH , $CH(CH_3)OH$, $C(CH_3)_2OH$, циклогексил, циклопентил, морфолинил, тетрагидрофуранил. Предпочтительно циклогексил, циклопентил, морфолинил, тетрагидрофуранил замещены OH. Наиболее предпочтительны:



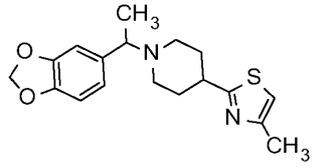
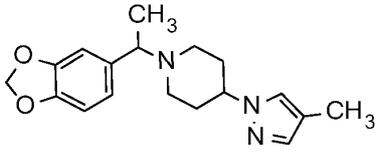
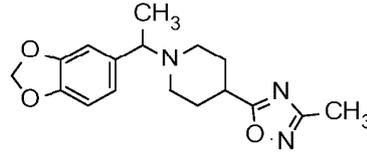
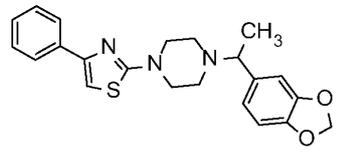
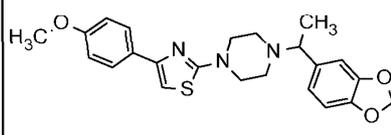
R^8 предпочтительно представляет собой H, СОалкил или алкил. Более предпочтительно, R^8 представляет собой H, СО-метил или метил.

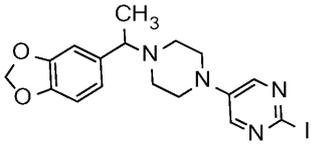
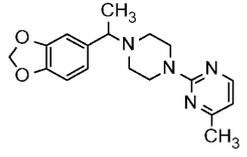
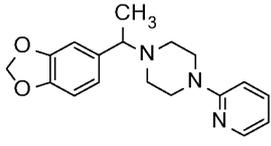
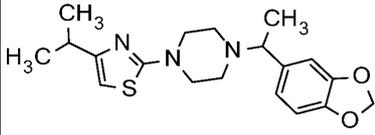
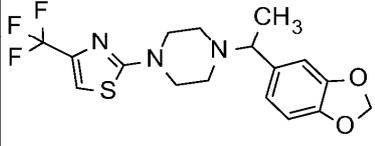
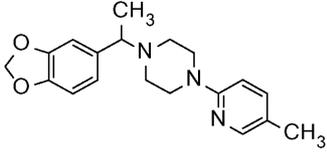
Наиболее предпочтительно, m и n одновременно означают 1.

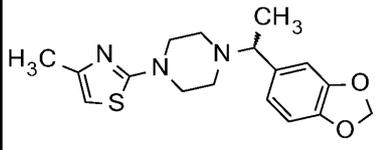
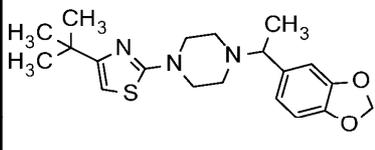
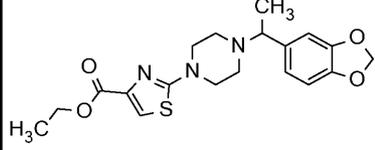
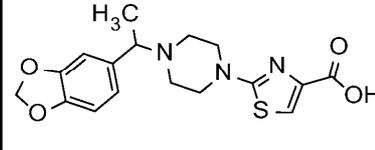
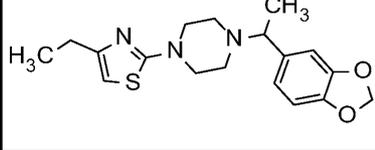
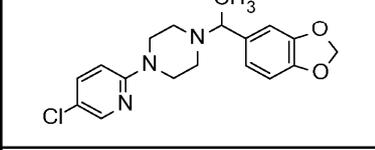
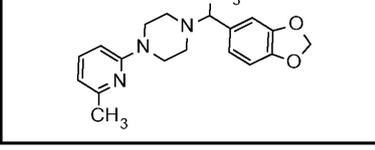
Соответственно, объект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) в качестве лекарственного средства, в котором по меньшей мере один из вышеупомянутых радикалов имеет любое значение, в особенности при осуществлении любого предпочтительного варианта реализации, как описано выше. Радикалы, которые не описаны конкретно в контексте любого варианта реализации формулы (I), их субформулы или другие связанные радикалы, следует рассматривать как представляющие любые соответствующие обозначения согласно формуле (I), раскрытые в настоящем документе, для решения задачи настоящего изобретения. Это означает, что вышеупомянутые радикалы могут приобретать все обозначенные значения, каждое из которых описано ранее или далее в тексте настоящего описания, вне зависимости от контекста, включая, без ограничения, все предпочтительные варианты реализации. В особенности следует понимать, что любой вариант реализации конкретного радикала можно объединять с любым вариантом реализации одного или более других радикалов.

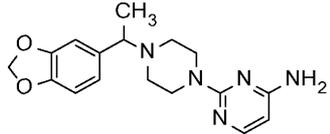
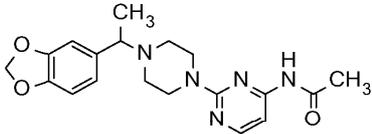
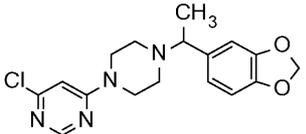
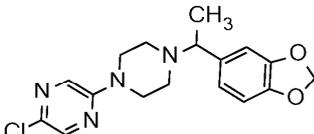
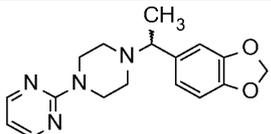
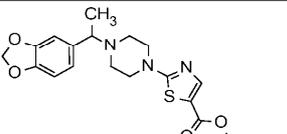
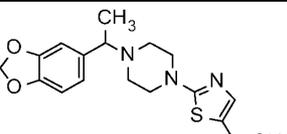
В особенности предпочтительными вариантами реализации являются соединения формулы (I), перечисленные в табл. 1, и/или их физиологически приемлемые соли.

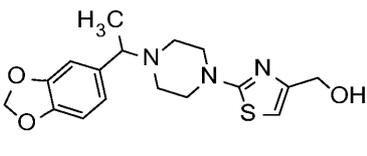
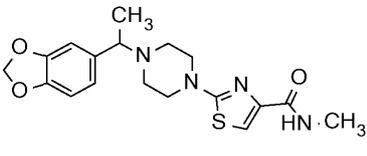
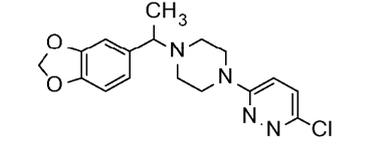
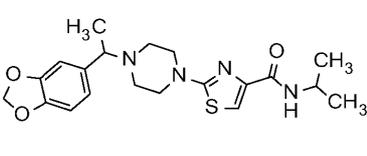
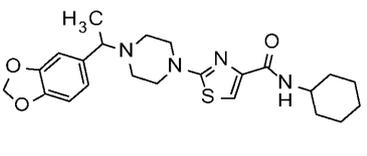
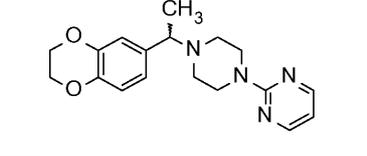
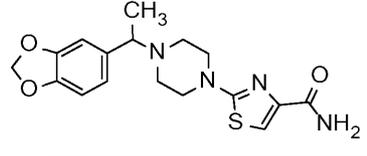
Таблица 1. Соединения формулы (I).
Анализ ингибирования фермента OGA

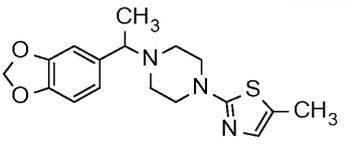
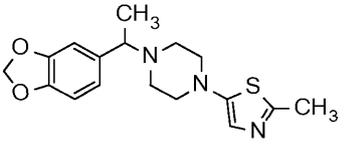
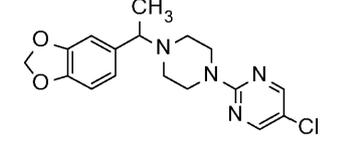
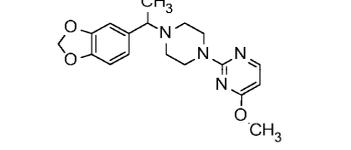
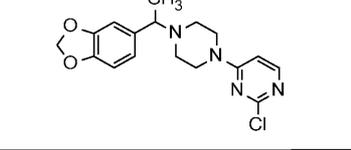
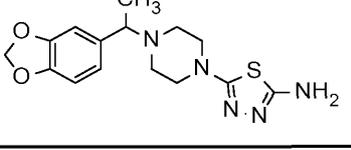
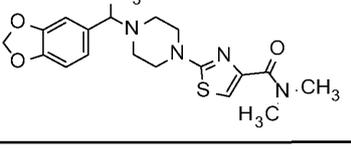
No	Структура	Уточнение конфигурации	OGA IC50 (M)
1		Рацемический	++
2		Рацемический	++
3		Рацемический	+
4		Рацемический	++
5		Рацемический	++
6		Рацемический	+
7		Рацемический	++

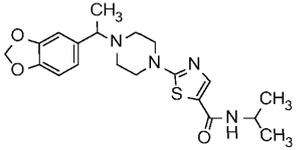
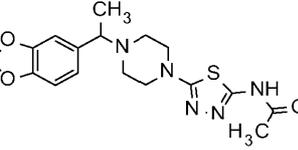
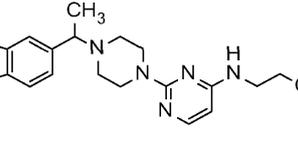
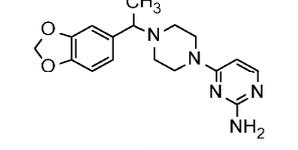
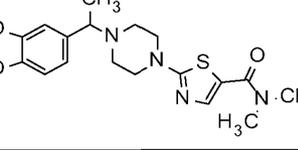
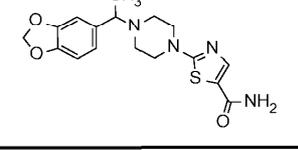
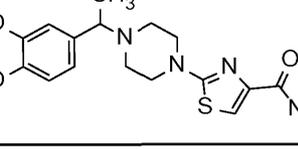
8		Рацемический	+++
9		Рацемический	++
10		Рацемический	++
11		Рацемический	+++
12		Рацемический	++
13		Рацемический	++
14		Рацемический	++

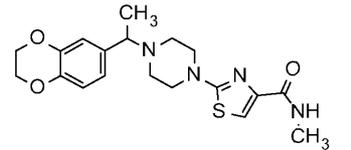
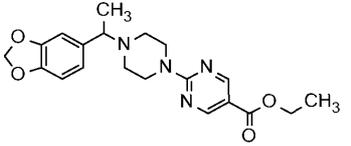
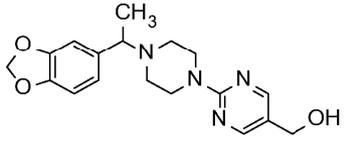
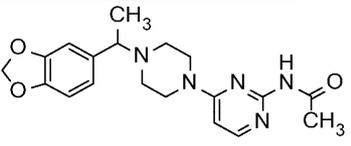
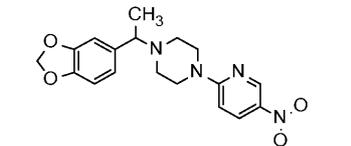
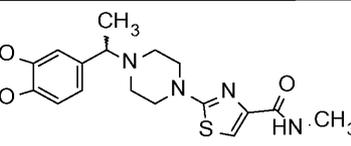
15		Способ с хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	+++
16		Рацемический	+
17		Рацемический	++
18		Рацемический	+++
19		Рацемический	++
20		Рацемический	++
21		Рацемический	++

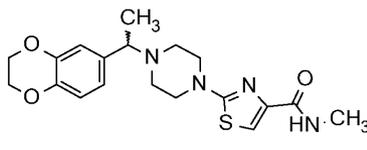
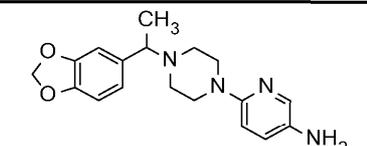
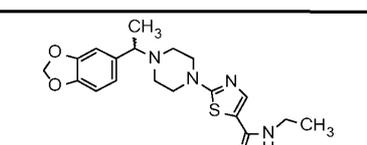
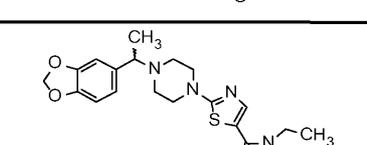
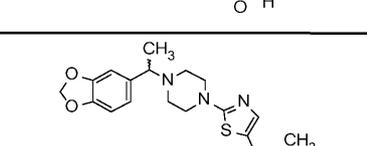
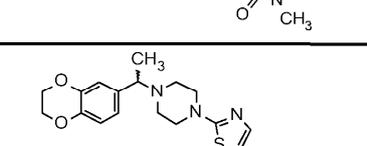
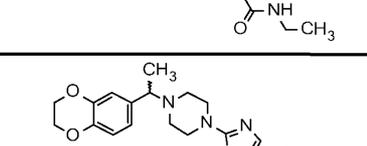
22		Рацемический	+++
23		Рацемический	+++
24		Рацемический	+++
25		Рацемический	+++
26		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	+++
27		Рацемический	++
28		Рацемический	+++

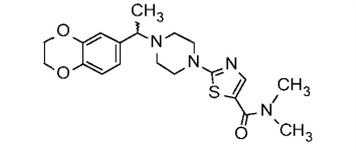
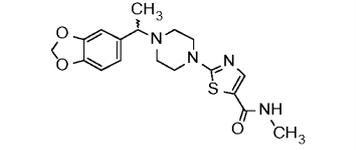
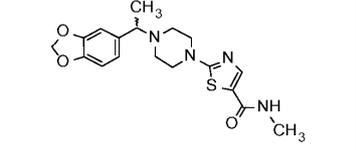
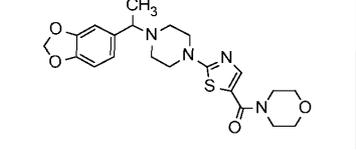
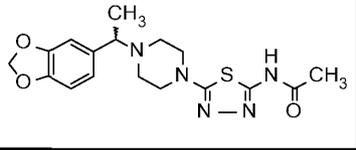
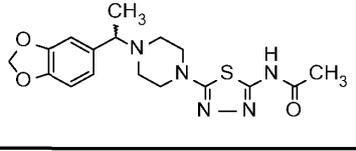
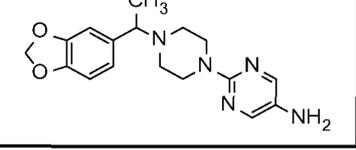
29		Рацемический	+++
30		Рацемический	+++
31		Рацемический	+++
32		Рацемический	++
33		Рацемический	++
34		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
35		Рацемический	+++

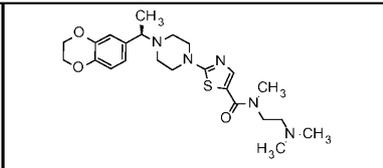
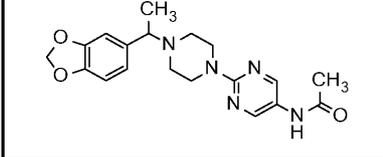
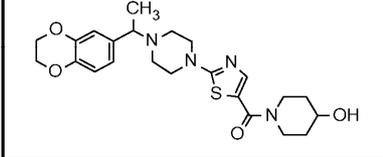
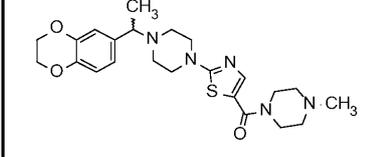
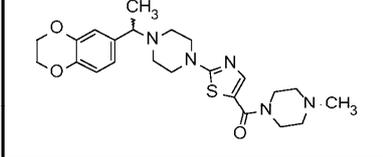
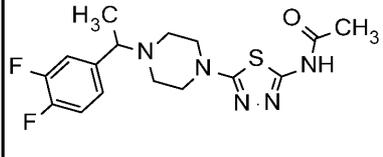
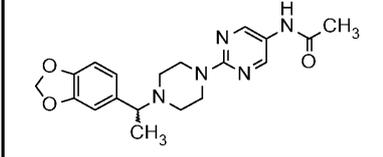
36		Рацемический	+++
37		Рацемический	++++
38		Рацемический	+++
39		Рацемический	+++
40		Рацемический	+++
41		Рацемический	+++
42		Рацемический	++

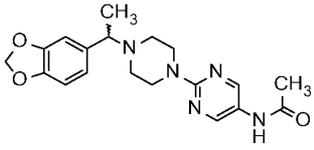
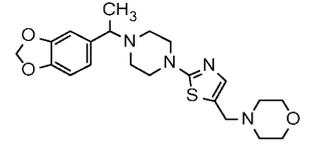
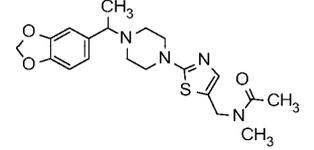
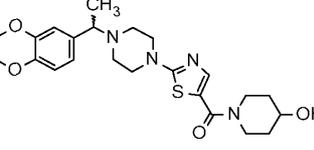
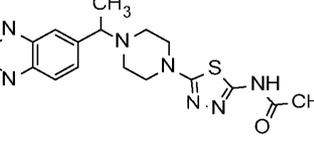
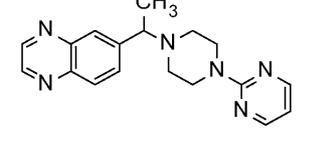
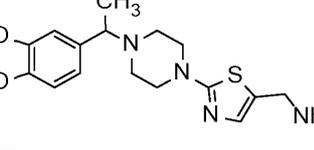
43		Рацемический	+++
44		Рацемический	++++
45		Рацемический	++
46		Рацемический	+++
47		Рацемический	+++
48		Рацемический	++++
49		Рацемический	++

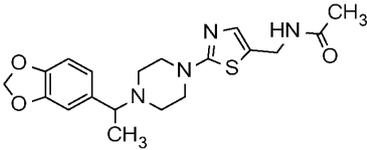
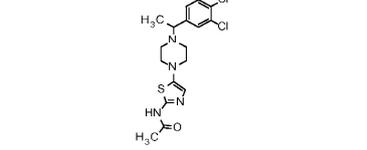
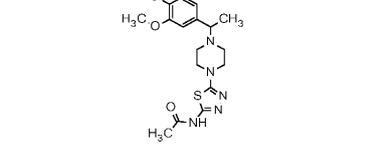
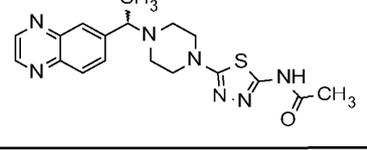
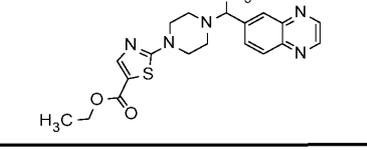
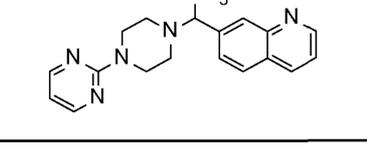
50		Рацемический	+++
51		Рацемический	+++
52		Рацемический	++++
53		Рацемический	++
54		Рацемический	+++
55		Рацемический	+++
56		Способ Е хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++

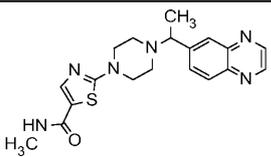
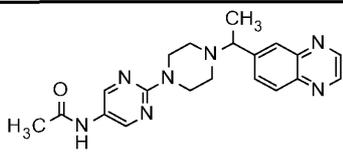
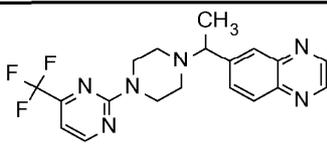
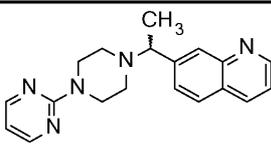
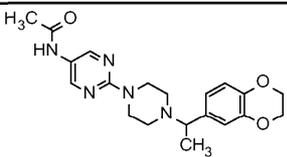
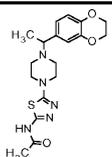
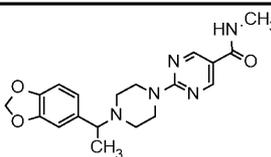
57		Способ E хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
58		Рацемический	+++
59		Способ D хиральной ВЭЖХ: первое элюирующее соединение	+
60		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	+++
61		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	+++
62		Способ A хиральной ВЭЖХ: первое элюирующее соединение	+++
63		Способ D хиральной ВЭЖХ: первое элюирующее соединение	+

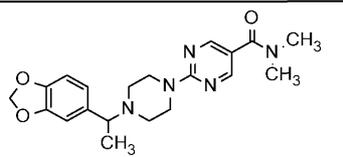
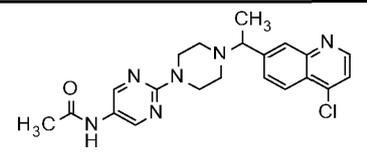
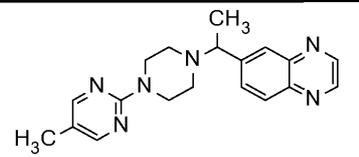
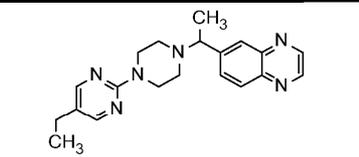
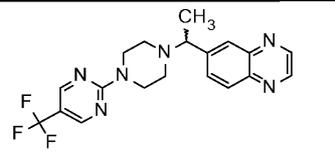
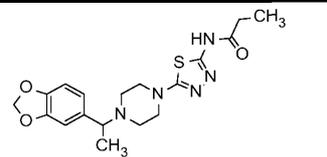
64		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
65		Способ D хиральной ВЭЖХ: первое элюирующее соединение	+
66		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
67		Рацемический	+++
68		Способ D хиральной ВЭЖХ: первое элюирующее соединение	+
69		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
70		Рацемический	++

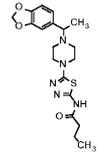
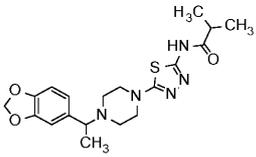
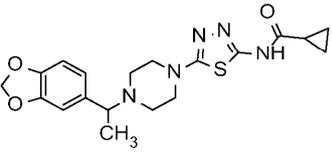
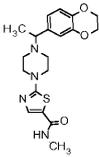
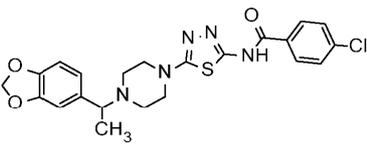
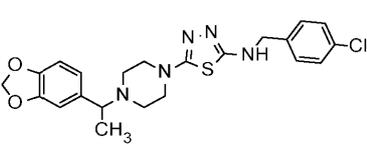
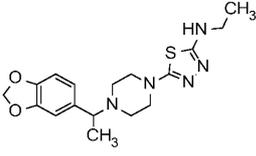
71		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
72		Рацемический	++++
73		Рацемический	+++
74		Способ D хиральной ВЭЖХ: первое элюирующее соединение	+
75		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
76		Рацемический	+
77		Способ L хиральной ВЭЖХ: первое элюирующее соединение	+

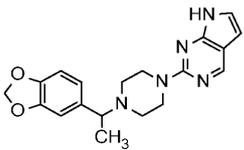
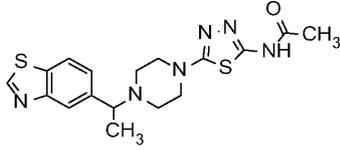
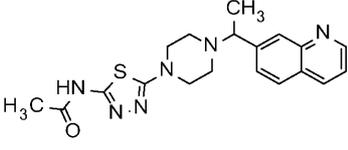
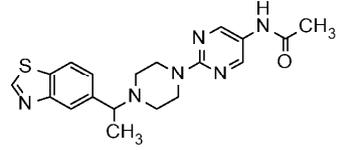
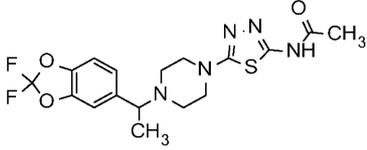
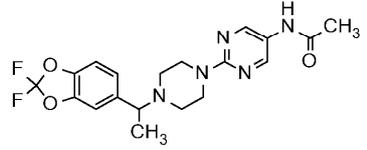
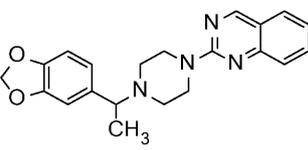
78		Способ L хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
79		Рацемический	+++
80		Рацемический	++++
81		Способ В хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
82		Рацемический	+++
83		Рацемический	+++
84		Рацемический	+++

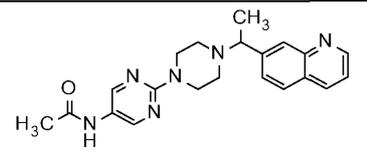
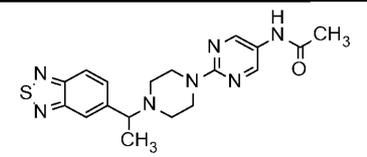
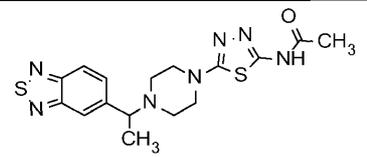
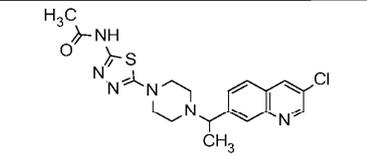
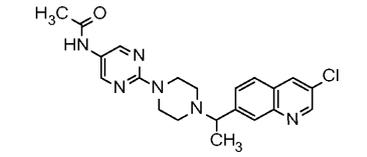
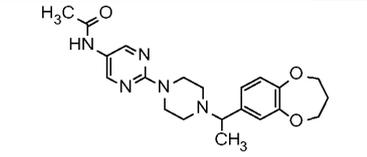
85		Рацемический	++++
86		Рацемический	++++
87		Рацемический	+
88		Рацемический	+
89		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
90		Рацемический	++
91		Рацемический	+++

92		Рацемический	+++
93		Рацемический	++++
94		Рацемический	++
95		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	+++
96		Рацемический	++++
97		Рацемический	++++
98		Рацемический	++++

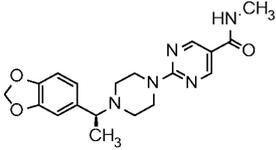
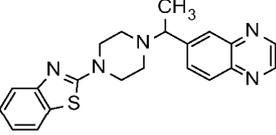
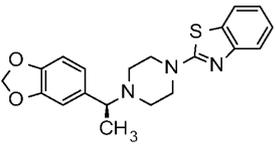
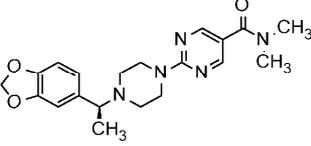
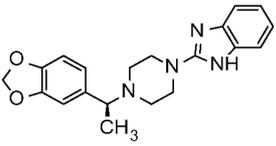
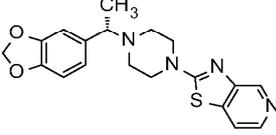
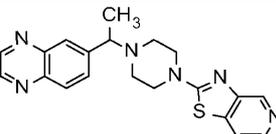
99		Рацемический	++++
100		Рацемический	++
101		Рацемический	++
102		Рацемический	+++
103		Рацемический	+++
104		Способ L хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	+++
105		Рацемический	++++

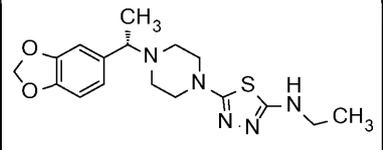
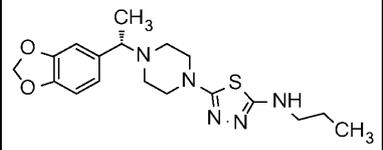
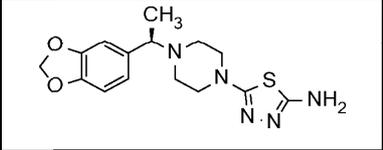
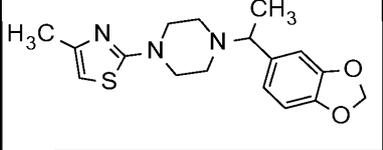
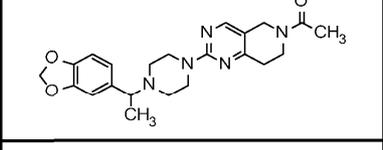
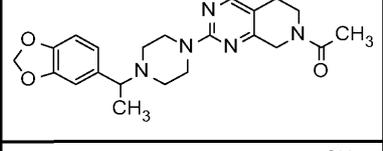
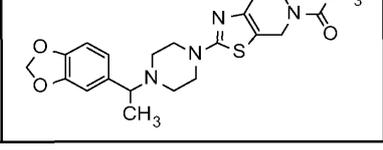
106		Рацемический	++++
107		Рацемический	++++
108		Рацемический	++++
109		Рацемический	++++
110		Рацемический	+++
111		Рацемический	+++
112		Рацемический	+++

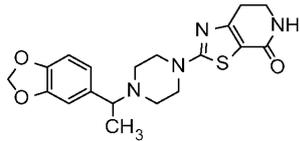
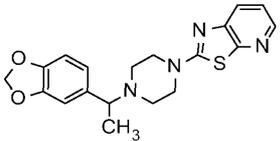
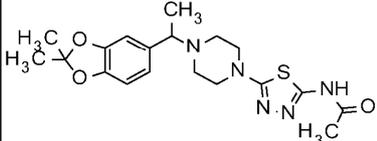
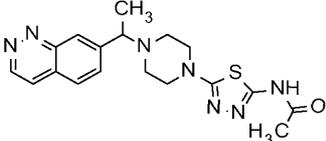
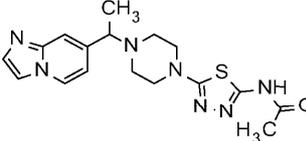
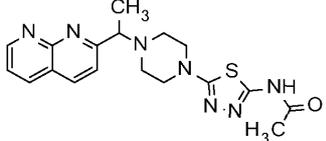
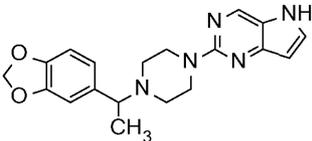
113		Рацемический	+++
114		Рацемический	++++
115		Рацемический	+++
116		Рацемический	++++
117		Рацемический	++
118		Рацемический	++
119		Рацемический	+++

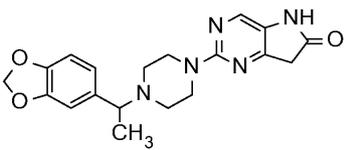
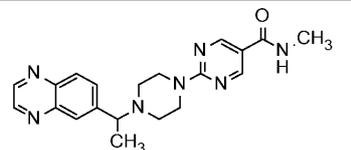
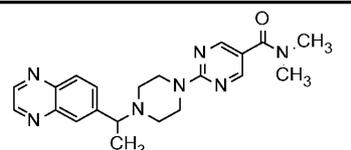
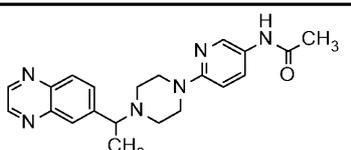
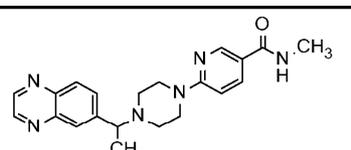
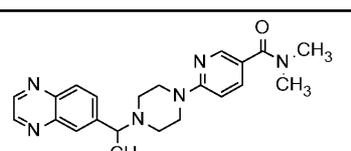
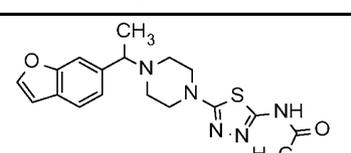
120		Рацемический	+++
121		Рацемический	+
122		Рацемический	++++
123		Рацемический	++++
124		Рацемический	+
125		Рацемический	+
126		Рацемический	++

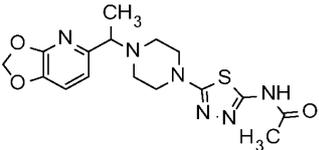
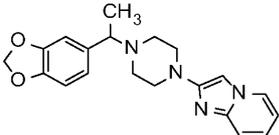
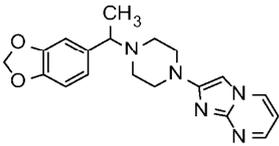
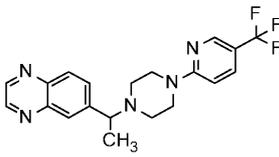
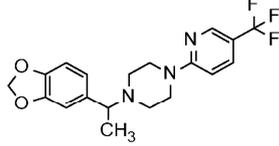
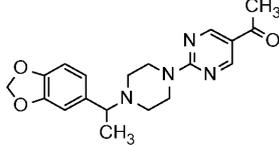
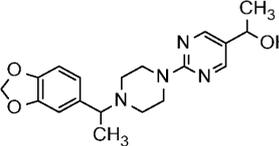
127		Рацемический	+
128		Рацемический	++++
129		Рацемический	++++
130		Рацемический	++
131		Рацемический	+
132		S-конфигурация: синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
133		Способ D хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++

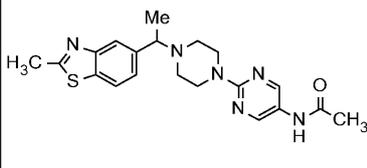
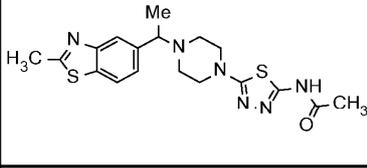
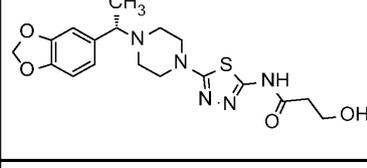
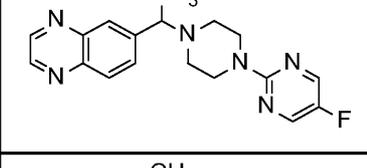
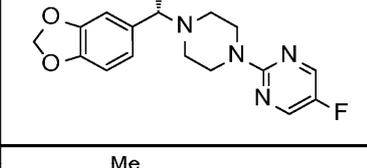
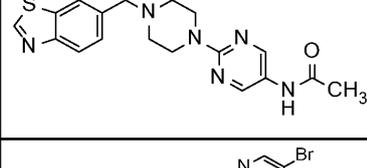
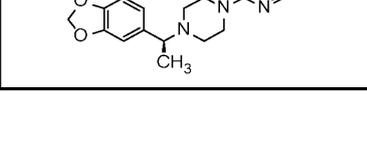
134		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
135		Рацемический	+
136		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++
137		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
138		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	+
139		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	+++
140		Рацемический	++

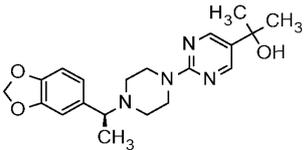
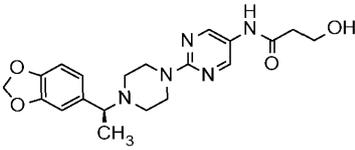
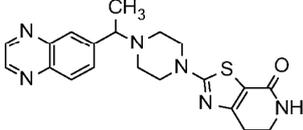
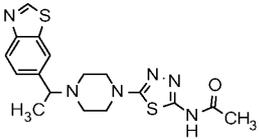
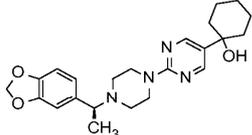
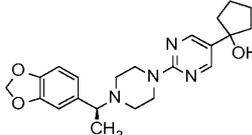
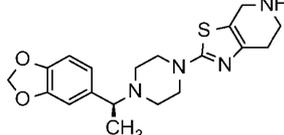
141		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	+++
142		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	+++
143		R-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	
144		Рацемический	++
145			
146			
147			

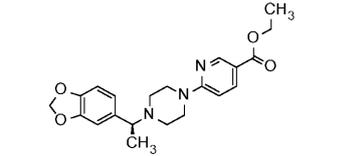
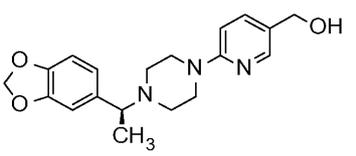
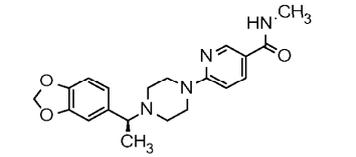
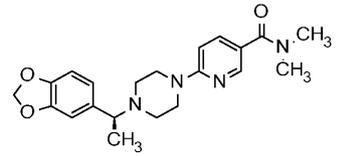
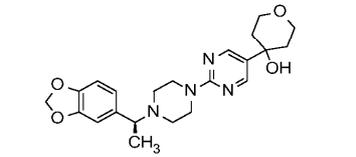
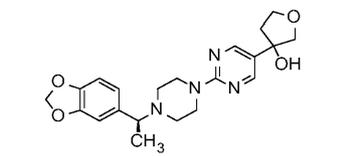
148		Рацемический	+++
149			
150			
151			
152			
153			
154			

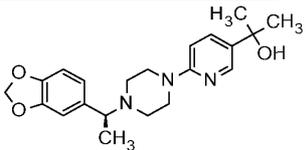
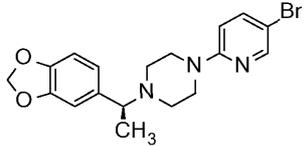
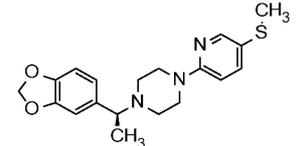
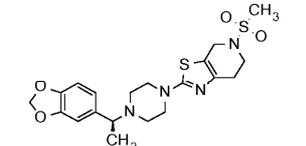
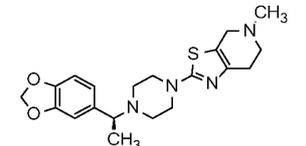
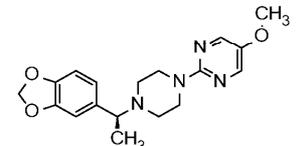
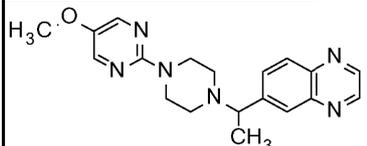
155			
156			
157			
158			
159			
160			
161			

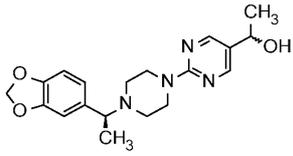
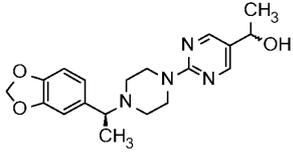
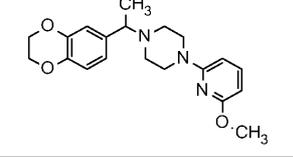
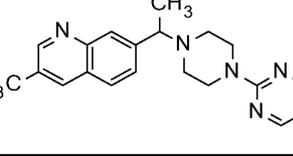
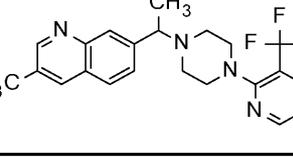
162			
163			
164			
165		Рацемический	++
166		Рацемический	+++
167		Рацемический	++++
168		Рацемический	++++

169		Рацемический	++++
170		Рацемический	++++
171		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
172		Рацемический	+++
173		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
174		Рацемический	+
175		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++

176		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
177		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
178		Рацемический	++
179		Рацемический	+
180		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
181		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
182		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++

183		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	+++
184		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
185		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
186		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
187		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
188		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
189		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++

190		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
191		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	+++
192		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
193		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
194		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
195		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16	++++
196		Рацемический	+++

197		Способ J хиральной ВЭЖХ: второе элюирующее соединение	++++
198		Способ J хиральной ВЭЖХ: первое элюирующее соединение	++++
199		Рацемический	+++
200		Рацемический	+++
201		Рацемический	+
202		Рацемический	

Диапазон активности соединений формулы (I) таков:

+	1-10 мкМ
++	0,2-1 мкМ
+++	0,2-0,05 мкМ
++++	менее 0,05 мкМ

Как видно из вышеприведенных данных, ряд соединений согласно формуле I представляют собой очень сильные ингибиторы OGA, например, соединения из примера 34 (в частности, второе элюирующее соединение (S)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин), 37, 44, 48, 52, 56 (второе элюирующее соединение (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-4-карбоксамид), 69 (второе элюирующее соединение (S)-N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид), 72 и 75 (второе элюирующее соединение (S)-(2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанол), 114, 116, 128, 129, 132, 134, 137, 168, 173, 176, 180, 181, 182.

Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют адекватные свойства для применения в качестве лекарственного средства. В частности, такие предпочтительные соединения проявляют высокую стабильность в твердом состоянии, высокую стабильность в присутствии микросом печени, высокую устойчивость к окислению и подходящую проницаемость. Дополнительные предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют пригодность для применения в качестве лекарственных средств в связи с мощной биологической активностью, например, уровнем O-GlcNAc-илирования общего белка в экстрактах мозга. Необходимые испытания для определения таких параметров известны специалисту в данной области, например, стабильность в твердом состоянии (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 проницаемость (например, анализ проницаемости Caco-2, Calcagno A.M. (2006) Mol Pharm 3(1); 87-93); в качестве альтернативы, они описаны в примерах ниже, например, в примере B02, описывающем определение уровня O-GlcNAc-илирования общего белка, измеряемого в экстрактах мозга. Соединения согласно настоящему изобретению, которые проявляют высокую активность в анализах ингибирования OGA и одно или более из вышеупомянутых

свойств, являются наиболее подходящими в качестве лекарственного средства для показаний, упомянутых в настоящем описании.

Соединения формулы (I) и исходные вещества для их получения, соответственно, получают при помощи известных для этого способов, описанных в литературе, т.е. при условиях реакции, которые известны и подходят для указанных реакций.

Также возможно применение вариантов, известных для этого, но не упоминаемых подробно в настоящем документе. Если необходимо, исходные вещества также могут быть получены *in situ* путем оставления их в неизолированном состоянии в неочищенной реакционной смеси, но с незамедлительным дальнейшим превращением таких веществ в соединение согласно настоящему изобретению. С другой стороны, возможно осуществление реакции по стадиям.

Следующие сокращения относятся соответственно к приведенным ниже определениям: Ac (ацетил), вод (водный), ч (час), г (грамм), л (литр), мг (миллиграмм), МГц (Мегагерц), мкМ (микромоль), мин (минут), мм (миллиметр), ммоль (миллимоль), мм (миллиметр), т.п. (точка плавления), экв. (эквивалент), мл (миллилитр), мкл (микролитр), ACN (ацетонитрил), AcOH (уксусная кислота), BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-динафтил, BOC (трет-бутоксикарбонил), CBZ (карбобензоксид), CDCl₃ (дейтерированный хлороформ), CD₃OD (дейтерированный метанол), CH₃CN (ацетонитрил), с-hex (циклогексан), DCC (дициклогексилкарбодиимид), ДХМ (дихлорметан), dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен), DIC (диизопропилкарбодиимид), DIEA (диизопропилэтиламин), ДМФА (диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), ДМСО-d₆ (дейтерированный диметилсульфоксид), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид), ИЭР (Ионизация электрораспылением), EtOAc (Этилацетат), Et₂O (диэтиловый эфир), EtOH (этанол), FMOC (флуоренилметилоксикарбонил), HATU (диметиламино-([1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-илокси)-метил)-диметиламмония гексафторфосфат), ВЭЖХ (Высокоэффективная жидкостная хроматография), *i*-PrOH (2-пропанол), K₂CO₃ (карбонат калия), ЖХ (Жидкостная хроматография), MD Autorper (масс-направленный Autorper), MeOH (метанол), MgSO₄ (сульфат магния), МС (масс-спектрометрия), МТВЕ (Метил-трет-бутиловый эфир), Mtr. (4-Метокси-2,3,6-триметилбензенсульфонил), МВ (микроволны), NBS (N-бромсукцинимид), NaHCO₃ (бикарбонат натрия), NaNH₄ (борогидрид натрия), NMM (N-метилморфолин), ЯМР (Ядерный магнитный резонанс), POAc (феноксиацетат), Py (пиридин), PyBOP® (бензотриазол-1-ил-окси-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат), к.т. (комнатная температура), Rt (время удержания), СЖХ (сверхкритическая жидкостная хроматография), ТФЭ (твердофазная экстракция), ТЗР (пропилфосфоновый ангидрид), TBAF (тетра-*n*-бутиламмония фторид), TBTU (2-(1-*N*-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния тетрафторборат), TEA (триэтиламин), ТФУ (трифторуксусная кислота), ТГФ (тетрагидрофуран), ТСХ (тонкослойная хроматография), УФ (ультрафиолет).

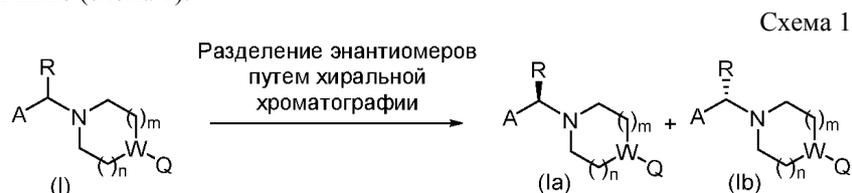
В целом, соединения формулы (I) и связанных формул согласно настоящему изобретению могут быть получены из легкодоступных исходных веществ. Если такие исходные вещества не доступны из коммерческих источников, они могут быть получены при помощи стандартных методик синтеза. В целом, пути синтеза для каждого конкретного соединения формулы (I) и связанных формул будут зависеть от конкретных заместителей при каждой молекуле, причем такие факторы очевидны среднему специалисту в данной области. Следующие общие способы и методики, описанные далее в примерах, могут быть использованы для получения соединений формулы (I) и связанных формул. Условия реакций, приведенные на следующих схемах, такие как температура, растворители или со-реагенты, приведены исключительно в качестве примеров и не являются ограничивающими. Следует понимать, что в случаях, когда указаны обычные или предпочтительные экспериментальные условия (т.е. температура реакций, время, молярность реагентов, растворители и т.д.), также могут быть использованы другие экспериментальные условия, если не указано иное. Оптимальные условия реакций могут варьировать в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области при помощи стандартных методик оптимизации. Для всех способов установки и снятия защиты см. Philip J. Kocienski, в издании "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994, и Theodora W. Greene и Peter G. M. Wuts в издании "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999.

"Уходящая группа", LG, обозначает химический фрагмент, который может быть удален или заменен другой химической группой. В настоящем документе термин "уходящая группа" предпочтительно обозначает Cl, Br, I или реактивно модифицированную группу OH, такую как, например, активированный сложный эфир, имидазол или алкилсульфонилокси, содержащий 1-6 атомов углерода (предпочтительно метилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси), или арилсульфонилокси, содержащий 6-10 атомов углерода (предпочтительно фенил- или *p*-толилсульфонилокси). Когда уходящая группа LG присоединена к ароматическому или гетероароматическому кольцу, LG может обозначать, кроме того, SO₂-алкил или F. Радикалы такого типа для активации карбокси-группы в типичных реакциях ацилирования описаны в литературе (например, в стандартных работах, таких как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart). Активированные сложные эфиры предпочтительно формируют *in situ*, например, путем добавления HOBT, N-гидроксисукцинимида или HATU.

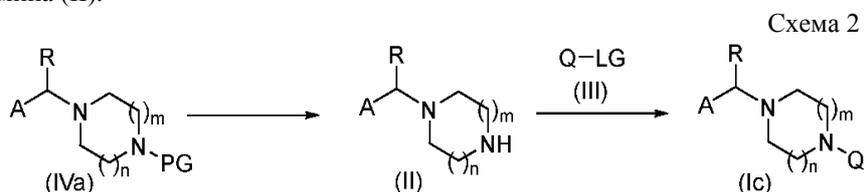
В зависимости от природы A, R, W, Q, m и n, могут быть выбраны различные стратегии для синтеза соединений формулы (I). В способе, проиллюстрированном на следующих схемах, A, R, W, Q, m и n такие, как определено в настоящем описании, если не указано иное.

Соединения формулы (I), в которых A, R, W, Q, m и n такие, как определено выше, могут быть получены из альтернативных соединений формулы (I) с применением подходящих методик взаимного превращения, например, таких, как описанные ниже в примерах, или стандартных методик взаимного превращения, хорошо известных специалисту в данной области.

Соединение формулы (I) может быть разделено на соединения формулы (Ia) и (Ib) при помощи хиральной хроматографии или хирального разделения, перекристаллизации с использованием оптически активной кислоты, с применением способов, известных специалисту в данной области, а также описанных в примерах ниже (схема 1).

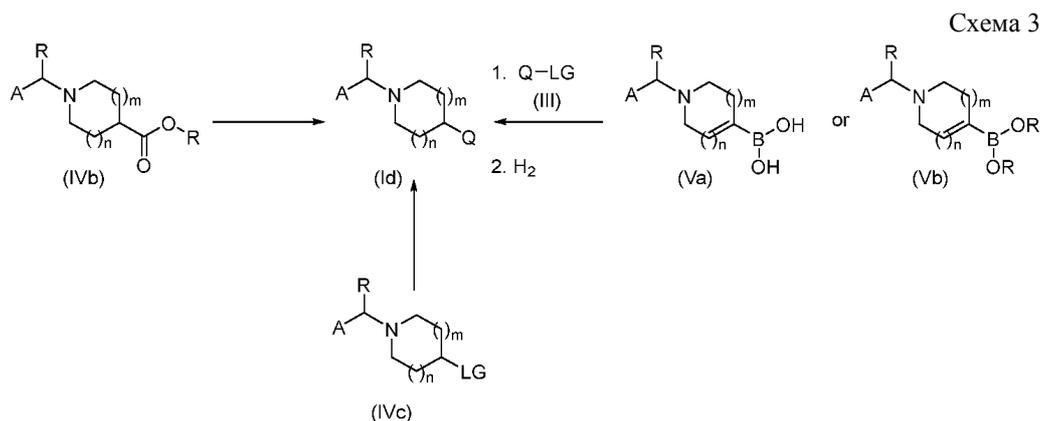


Соединения формулы (Ic), в которых A, R, Q, m и n такие, как определено выше, и W=N, могут быть получены путем присоединения амина формулы (II) к гетероциклу формулы (III), где LG представляет собой уходящую группу, определенную выше. Указанное присоединение можно осуществлять в термических условиях, нагревая оба соединения при температуре между 50°C и 200°C при помощи обычного нагревания или микроволнового излучения в присутствии основания, такого как, без ограничения, TEA, DIEA, K₂CO₃ или Cs₂CO₃, в полярном растворителе, например, ДМФА, DMA или NMP. В качестве альтернативы, указанное присоединение можно катализировать металлокомплексом, таким как, без ограничения, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃ в присутствии лиганда, например BINAP, o-Tol₃P, X-Phos, и основания, например, NaOtBu, Cs₂CO₃ или K₂CO₃, в подходящем растворителе или смеси растворителей, например диоксане, толуоле/MeOH, при температуре между к.т. и 150°C, предпочтительно при к.т., в течение нескольких часов, например, 1-24 ч (схема 2). Амин формулы (II) получают после снятия защиты с соединения (IVa). PG представляет собой подходящую защитную группу, которая совместима с химическими веществами, описанными ниже, такими как, без ограничения, BOC. Она может быть удалена в кислых условиях, таких как, без ограничения, HCl в MeOH или диоксан или ТФУ в ДХМ, что приводит к отделению амина (II).

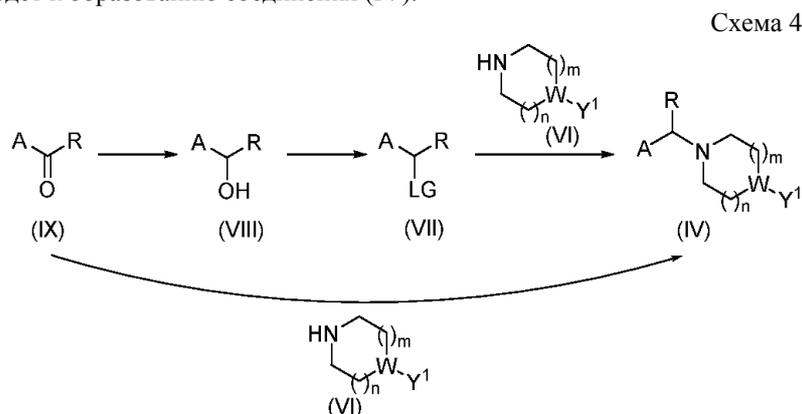


Соединения формулы (Id), в которых A, R, Q, m и n такие, как определено выше, и W=CH, могут быть получены из сложного эфира (IVb) с применением способа, известного специалисту в данной области, и описанного в примерах ниже. Из сложноэфирной группы могут быть получены различные гетероциклы Q, такие как, без ограничения, 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. *Tempahedron*, 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 замещения уходящей группы LG, определенной выше, в присутствии основания, такого как, без ограничения, Cs₂CO₃ в полярном растворителе, например ДМФА, ДМСО или NMP (схема 3).

В качестве альтернативы соединение формулы (Id) может быть получено путем реакции перекрестного сочетания в присутствии металлического катализатора с подходящей бороновой кислотой (Va) или сложным эфиром (Vb) и гетероциклом формулы (III), при условиях, известных специалисту в данной области, таких как, без ограничения, Pd(PPh₃)₄ в качестве катализатора, K₂CO₃ в качестве основания, диоксан в качестве растворителя, при диапазоне температур от к.т. до 180°C (схема 3). Гидрогенизация полученного продукта сочетания в присутствии катализатора, такого как Pd(OH)₂, приведет к образованию соединения формулы (Id) (например Andres, J.-I. et al. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 8685-8699) (схема 3).



Соединение формулы (IV), в котором A, R, W, Q, m и n такие, как определено выше и Y¹ представляет собой защитную группу PG, когда W=N, или сложный эфир, когда W=CH, могут быть получены из соответствующего кетона (IX) путем восстановительного аминирования с амином (VI), при условиях, известных специалисту в данной области, таких как, без ограничения, применение NaBH(OAc)₃ в качестве восстанавливающего агента, в присутствии одного эквивалента AcOH в DCE. В качестве альтернативы, восстановительное аминирование может быть проведено в две стадии, с первичным образованием имина, который может быть катализирован Ti(OiPr)₄, и последующим восстановлением при помощи подходящего восстанавливающего агента, такого как, без ограничения, NaBH₄ в MeOH (Abdel-Magid, A.F. et al. J. Org. Chem. 1996, 61, 3849-3862). В качестве альтернативы, возможно восстановление кетона (IX) до соответствующего спирта (VIII) с применением стандартных восстанавливающих агентов, таких как NaBH₄, в спиртовом растворителе, таком как MeOH. Спиртовая функциональная группа затем может быть преобразована в подходящую уходящую группу, такую как, без ограничения, Cl или OMs, при условиях, известных специалисту в данной области. Присоединение амина (VI) к промежуточному соединению (VII) приведет к образованию соединения (IV).

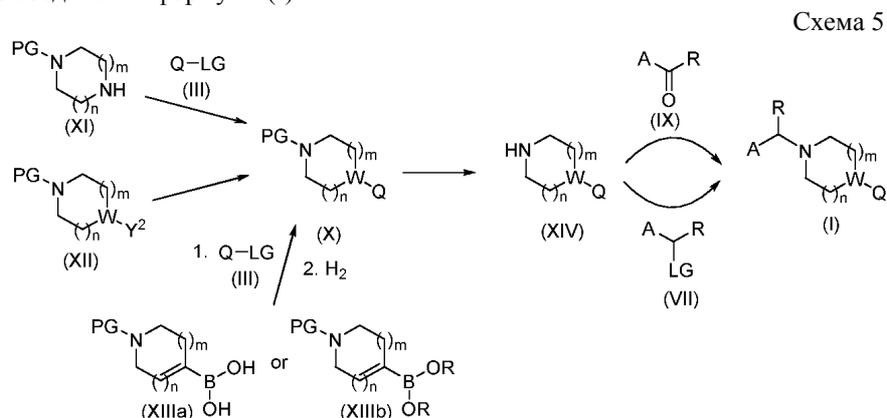


В качестве альтернативы, соединение формулы (X), в котором W, Q, m и n такие, как определено выше, и PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как, без ограничения, BOC, может быть получено из амина (XI), из соединений (XII), где m, n и PG такие, как определено выше, и Y² представляет собой сложный эфир или уходящую группу, или из соединений (XIIIa) или (XIIIb) (схема 5).

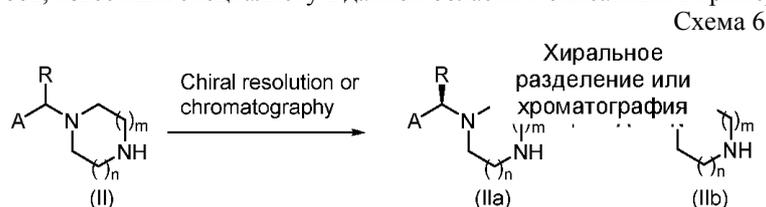
Когда W представляет собой N, соединение формулы (X) может быть получено путем присоединения амина формулы (XI) к гетероциклу формулы (III), где LG представляет собой уходящую группу, определенную выше. Такое присоединение можно осуществить в термических условиях или катализировать металлическим комплексом при условиях, известных специалисту в данной области и описанных в примерах ниже. Когда W представляет собой CH, соединение формулы (X) может быть получено из сложного эфира (XII), где Y²=COOR и W=CH, с использованием способа, известного специалисту в данной области и описанного в примерах ниже. Различные гетероциклы Q могут быть получены из сложноэфирной функциональной группы, такой как, без ограничения, 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), в котором W представляет собой CH и Y²=LG, определенная выше, путем замещения уходящей группы LG в присутствии основания, такого как, без ограничения, Cs₂CO₃ в полярном растворителе, например ДМФА, ДМСО или NMP. Соединение формулы (X), в котором Q представляет собой тиазол, может быть получено из соединения (XII), в котором Y² представляет собой аминотанкарботионильную группу, и подходящего альфа-бромкетона при условиях, известных специалисту в данной области.

В качестве альтернативы, соединение формулы (X) может быть получено при помощи реакции перекрестного сочетания в присутствии металлического катализатора с подходящей бороновой кислотой (XIIIa) или сложным эфиром (XIIIb), и гетероциклом формулы (III), с использованием условий, известных специалисту в данной области, таких как, без ограничения, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в качестве катализатора, K_2CO_3 в качестве основания, диоксан в качестве растворителя при температуре в диапазоне от к.т. до 180°C (схема 5). Гидрогенизация полученного продукта сочетания в присутствии катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{OH})_2$, приведет к образованию соединения формулы (X) (например, Andres, J.-I. et al. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 8685-8699) (схема 5).

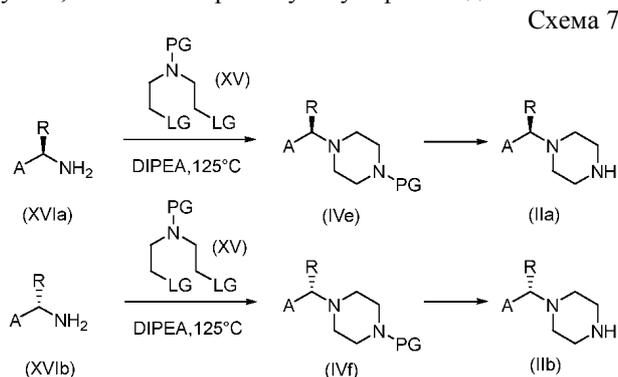
PG представляет собой подходящую защитную группу, которая совместима с химическими веществами, описанными выше, такую как, без ограничения, BOC. Она может быть удалена в кислых условиях, таких как, без ограничения, HCl в MeOH или диоксан или ТФУ в ДХМ, что приводит к отделению амина (XIV). Далее он может быть превращен в соединении формулы (I) путем восстановительного алкилирования с кетоном формулы (IX), при условиях, хорошо известных специалисту в данной области, описанных в примерах (Abdel-Magid, A. F. et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849-3862). В качестве альтернативы, присоединение амина (XIV) к соединению (VII), полученному, как описано выше и в примерах, приведет к образованию соединения формулы (I).



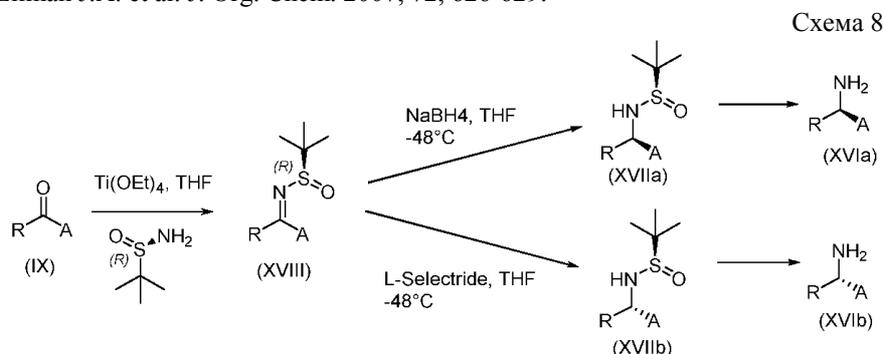
Амин формулы (II) может быть разделен на амины формулы (IIa) и (IIb) при помощи хиральной хроматографии или хирального разделения путем перекристаллизации с оптически активной кислотой, с использованием способов, известных специалисту в данной области и описанных в примерах ниже (схема 6).



В качестве альтернативы, амины формулы (IIa) и (IIb) могут быть синтезированы из хиральных аминов (XVIa) и (XVIb) соответственно. Присоединение аминов (XVIa) и (XVIb) к реагенту (XV), где PG представляет собой защитную группу, например BOC или SO_2TOI , и LG представляет собой уходящую группу, например Cl, приведет к образованию защищенных аминов (IVe) и (IVf) соответственно (Thiel, O.R. et al. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 3508-3515). Условия снятия защиты должны быть выбраны в зависимости от природы PG, например, HCl в диоксане или MeOH или ТФУ в ДХМ для BOC-защитной группы. В качестве альтернативы, смесь NH_4Cl , AsOH и 4-гидроксибензойной кислоты или смесь H_2SO_4 и трифторуксусной кислоты при диапазоне температур от к.т. до 100°C будет использоваться для отщепления сульфонамидной защитной группы, такой как лара-толуолсульфонамид.

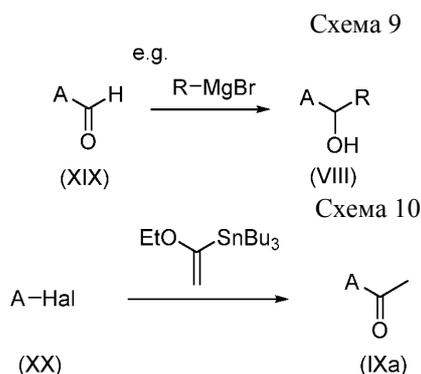


Для получения аминов формулы (XVIa) и (XVIb), кетон формулы (IX) может быть превращен в хиральный имин (XVIII), вступающий в реакцию с хиральной вспомогательной группой, такой как, без ограничения, трет-бутансульфинамидная группа в присутствии этоксида титана (Ellman J.A. et al. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984-995). Далее он может быть превращен в сульфинамид (XVIIa) или (XVIIb), в зависимости от условий, использованных на стадии восстановления, согласно описанию из литературного источника Ellman J.A. et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 626-629.



В качестве альтернативы альдегид формулы (XIX) может быть превращен в спирт формулы (VIII) путем присоединения подходящего нуклеофила, такого как, без ограничения, реагент Гриньяра (схема 9).

В другом способе кетон формулы (IXa) может быть получен при помощи реакции перекрестного сочетания по Стиллию между арилгалогенидом (XX) и трибутил(1-этоксивинил)оловом в присутствии катализатора, такого как, без ограничения, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ в толуоле при диапазоне температур от к.т. до 110°C (схема 10).



Когда реакцию предпочтительно проводят в основных условиях, подходящее основание может быть выбрано из оксидов металлов, например, оксида алюминия, гидроксида щелочного металла (в том числе, гидроксида калия, гидроксида натрия и гидроксида лития), гидроксида щелочно-земельного металла (в том числе, гидроксида бария и гидроксида кальция), алколюатов щелочных металлов (в том числе, этанолат калия и пропанолат натрия), карбонатов щелочных металлов (например, бикарбоната натрия) и некоторых органических оснований (например, в том числе, N,N-диизопропилэтиламина, пиперидина или диэтанолamina).

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, четыреххлористый углерод, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликольэфиры, такие как монометиловый или моноэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир этиленгликоля (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, димилацетамид или диметилформамид (ДМФА); нитрилы, такие как ацетонитрил; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (ДМСО); сероуглерод; карбоновые кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота или трифторуксусная кислота (ТФУ); нитросоединения, такие как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, такие как этилацетат, или смеси указанных растворителей. Особое предпочтение отдается ТФУ, ДМФА, дихлорметану, ТГФ, HgO , метанолу, трет-бутанолу, трет, амиловому спирту, триэтиламину или диоксану.

В зависимости от применяемых условий реакции, время прохождения реакции составляет от нескольких минут до 14 дней, а температура реакции - от примерно -80°C до 140°C , обычно от -50°C до 120°C , предпочтительно от -20°C до 100°C .

Настоящее изобретение также относится к способам производства соединения формулы (I), включающим стадии.

Соединения формулы (I) и ее субформулы могут быть получены при помощи различных путей, опи-

санных выше. Исходные вещества обычно известны специалисту в данной области или могут быть легко получены при помощи известных способов.

Соединения формулы (I) могут быть изменены, например, гидрированы или восстановлены с использованием металла для удаления хлора или вступления в реакцию замещения и/или для превращения в соль с использованием кислоты или основанием, предпочтительно сильной кислоты. Для специалиста в данной области доступны и полезны многочисленные статьи и способы, касающиеся органической химии, химических стратегий и тактик, путей синтеза, защиты промежуточных соединений, способов отщепления и очистки, выделения и определения. Общие химические превращения известны специалисту в данной области. Галогенирование арилов или гидрокси-замещение галогенами кислот, спиртов, фенолов и их таутомерных структур можно предпочтительно осуществлять с применением POCl_3 или SOCl_2 , PCl_5 , SO_2Cl_2 . Для некоторых случаев также подходит оксалилхлорид. Температура может варьировать в пределах от 0°C до кипения в зависимости от задачи - галогенирования пиридинового строения или карбоновой кислоты или сульфоновой кислоты. Время также будет изменено от минут до нескольких часов или даже ночи. Сходным образом, алкилирование, образование простых эфиров, образование сложных эфиров, образование амидов известны специалисту в данной области. Арилирование арилбороновыми кислотами можно проводить в присутствии Pd катализатора, подходящего лиганда и основания, предпочтительно карбоната, фосфата, бората натрия, калия или цезия. Также могут быть использованы органические основания, такие как Et_3N , DIPEA или более основный DBU. Растворители также могут варьировать от толуола, диоксана, ТГФ, диглима, моноглима, спиртов, ДМФА, DMA, NMP, ацетонитрила, в некоторых случаях даже воды, и других. Обычно используют такие катализаторы, как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, предшественники PdO типа PdCl_2 были преобразованы в более сложные катализаторы с более эффективными лигандами. При C-C арилированиях, вместо бороновых кислот и сложных эфиров могут быть использованы арил-трифторборатные соли калия (сочетание Сузуки-Мияуры), органические силаны (сочетание Хиямы), реагенты Гриньяра (Кумада), цинкорганические соединения (сочетание Негиши) и станныны (сочетание Стилле). Этот опыт может быть перенесен на реакции N- и O-арилирования. Для специалиста в данной области доступны и полезны многочисленные статьи и способы, касающиеся N-арилирования и даже электрондефицитных анилинов, а также O-арилирования путем использования Cu катализаторов и Pd катализаторов.

На финальной стадии указанных выше способов необязательно получают соль соединений, предпочтительно соединений формулы (I). Указанные соединения согласно настоящему изобретению могут быть использованы в их конечной несолевой форме. С другой стороны, настоящее изобретение также охватывает применение таких соединений в форме их фармацевтически приемлемых солей, которые могут быть получены из различных органических и неорганических кислот и оснований при помощи методик, известных в данной области. Фармацевтически приемлемые солевые формы соединений согласно настоящему изобретению большей частью получают при помощи стандартных способов. Если соединение согласно настоящему изобретению содержит карбоксильную группу, одна из его подходящих солей может быть образована при помощи реакции между указанным соединением и подходящим основанием с получением соответствующей соли присоединения основания. Такими основаниями являются, например, гидроксиды щелочных металлов, включая гидроксид калия, гидроксид натрия и гидроксид лития; гидроксиды щелочно-земельных металлов, такие как гидроксид магния, гидроксид кальция и гидроксид бария; алкоксиды щелочных металлов, такие как этоксид калия и пропоксид натрия; и различные органические основания, такие как пиперидин, диэтанолламин и N-метилглюкамин (меглюмин), бензатин, холин, диэтанолламин, этилендиамин, бенетамин, диэтиламин, пиперазин, лизин, L-аргинин, аммиак, триэтанолламин, бетаин, этаноламин, морфолин и трометамин. Также включены алюминиевые соли соединений согласно настоящему изобретению. В случае конкретных соединений формулы I, которые содержат основной центр, соли присоединения кислот могут быть образованы путем воздействия на такие соединения фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами, например, галогенидами водорода, такими как хлористый водород, бромистый водород или йодистый водород, другими минеральными кислотами и их соответствующими солями, такими как сульфат, нитрат или фосфат и подобные, и алкил- и моноарилсульфонатами, такими как метансульфонат, этансульфонат, толуолсульфонат и бензолсульфонат, и другими органическими кислотами и их соответствующими солями, такими как карбонат, ацетат, трифторацетат, тартрат, малеат, сукцинат, цитрат, бензоат, салицилат, аскорбат и подобные. Соответственно, фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот соединений согласно настоящему изобретению включают следующие: ацетат, адипат, альгинат, аргинат, аспарат, бензоат, бензолсульфонат (бесилат), бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, камфорат, камфорсульфонат, капрат, каприлат, хлорид, хлорбензоат, цитрат, цикламат, циннамат, циклопентанпропионат, диглюкокат, дигидрогенфосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формат, гликолят, фумарат, галактерат (из муциновой кислоты), галактуронат, глюкогептаноат, глюконат, глутамат, глицерофосфат, гемисукцинат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изетионат, изобутират, лактат, лактобионат, малат, малеат, малонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метилбензоат, моногидрогенфосфат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, олеат, пальмоат, пектинат, персульфат, фенилацетат, 3-фенилпропионат, фос-

фат, фосфонат, фталат, но перечисленные соли не следует рассматривать как ограничение.

Оба типа солей могут образовываться или взаимно превращаться предпочтительно при помощи методики с использованием ионообменных смол.

Принимая во внимание вышеуказанное, становится понятным, что выражения "фармацевтически приемлемая соль" и "физиологически приемлемая соль", используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, в данной связи обозначают активный ингредиент, который содержит соединение согласно настоящему изобретению в форме одной из его солей, в особенности если такая солевая форма обеспечивает улучшенные фармакокинетические свойства активного ингредиента в сравнении со свободной формой активного ингредиента или любой другой солевой формой активного ингредиента, применявшейся ранее. Фармацевтически приемлемая солевая форма активного ингредиента также может впервые обеспечить данный активный ингредиент желательным фармакокинетическим свойством, которым он не обладал ранее, и даже может оказать положительное влияние на фармакодинамику такого активного ингредиента в отношении его терапевтической эффективности в организме.

Предпочтительные вышеупомянутые фармацевтические соли включают ацетат, трифторацетат, бесилат, цитрат, фумарат, глюконат, гемисульфат, гиппурат, гидрохлорид, гидробромид, изетионат, манделат, меллумин, нитрат, олеат, фосфонат, пивалат, фосфат натрия, стеарат, сульфат, сульфосалицилат, тартрат, тиомалат, тозилат и трометамин, но перечисленные соли не следует рассматривать как ограничение.

Соли присоединения кислот соединений формулы (I), являющихся основными, получают путем приведения свободного основания в контакт с достаточным количеством требуемой кислоты, вызывая образование соли обычным образом. Свободное основание может быть восстановлено путем приведения указанной соли в контакт с основанием и выделением свободного основания обычным путем. Формы свободных оснований в определенном отношении отличаются от соответствующих им солевых форм в том, что касается конкретных физических свойств, например, растворимости в полярных растворителях; для целей настоящего изобретения, однако, в других отношениях такие соли аналогичны их соответствующим формам свободных оснований.

Как было упомянуто, фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований соединений формулы I образованы с металлами или аминами, такими как щелочные металлы и щелочно-земельные 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-глюкамин и прокаин. Данное перечисление не следует рассматривать как ограничение.

Соли присоединения оснований кислотных соединений формулы I получают путем приведения свободной кислой формы в контакт с достаточным количеством требуемого основания, вызывая образование соли обычным образом. Свободная кислота может быть восстановлена путем приведения указанной соли в контакт с кислотой и выделением свободной кислоты обычным путем. Формы свободных кислот в определенном отношении отличаются от соответствующих им солевых форм в том, что касается конкретных физических свойств, например, растворимости в полярных растворителях; для целей настоящего изобретения, однако, в других отношениях такие соли аналогичны их соответствующим формам свободных кислот.

Если соединение формулы (I) содержит более одной группы, способной образовывать фармацевтически приемлемые соли такого типа, формула I также охватывает множественные соли. Типичные множественные солевые формы включают, например, битартрат, диацетат, дифумарат, димеглумин, дифосфат, динатрий и тригидрохлорид, но перечисленные соли не следует рассматривать как ограничение.

Принимая во внимание вышеуказанное, становится понятным, что выражения "фармацевтически приемлемая соль" и "физиологически приемлемая соль", используемые в настоящем документе взаимозаменяемо, в данной связи обозначают активный ингредиент, который содержит соединение согласно настоящему изобретению в форме одной из его солей, в особенности если такая солевая форма обеспечивает улучшенные фармакокинетические свойства активного ингредиента в сравнении со свободной формой активного ингредиента или любой другой солевой формой активного ингредиента, применявшейся ранее. Фармацевтически приемлемая солевая форма активного ингредиента также может впервые обеспечить данный активный ингредиент желательным фармакокинетическим свойством, которым он не обладал ранее, и даже может оказать положительное влияние на фармакодинамику такого активного ингредиента в отношении его терапевтической эффективности в организме.

Ввиду их молекулярной структуры, соединения формулы (I) могут быть хиральными и, следовательно, могут встречаться в различных энантиомерных формах. Таким образом, они могут существовать в рацемической или оптически активной форме.

В связи с тем, что фармацевтическая активность рацематов или стереоизомеров соединений согласно настоящему изобретению может отличаться, может быть желательным применение энантиомеров. В таких случаях, конечный продукт или даже промежуточные соединения могут быть разделены на энантиомерные соединения при помощи химических или физических мер, известных специалисту в данной области, или даже использованы, как есть, в синтезе.

В случае рацемических аминов диастереомеры образуются из смеси при реакции с 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-О-п-толуолвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты, подходящие N-защищенные аминокислоты (например N-бензоилпролин или N-бензолсульфонилпролин), или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты. Соответственно образующуюся соль с оптически активной кислотой кристаллизуют с использованием различных комбинаций растворителей, таких как, без ограничения, метанол, этанол, изопропанол, ТГФ, вода, диэтиловый эфир, ацетон, метил-трет-бутиловый эфиры и других растворителей, известных специалисту в данной области. Также удобным является хроматографическое разделение энантиомеров с использованием оптически активного разделяющего агента (например, динитробензоилфенилглицина, триацетата целлюлозы или других производных углеводов или хирально дериватизированных метакрилатных полимеров, иммобилизованных на силикагеле). Подходящими элюентами для данной задачи являются водные или спиртовые смеси растворителей, такие как, например, гексан/изопропанол/ ацетонитрил, например, в пропорции 82:15:3.

При открытии и разработке терапевтических агентов, специалист в данной области предпринимает попытку оптимизировать фармакокинетические параметры при сохранении требуемых свойств *in vitro*. Разумно предположить, что многие соединения с неэффективными фармакокинетическими профилями подвержены окислительному метаболизму. Доступные в настоящее время микросомальные исследования, проводимые *in vitro* в печени, предоставляют ценную информацию о ходе окислительного метаболизма такого типа, что в свою очередь позволяет обеспечить рациональную разработку дейтерированных соединений формулы (I) с улучшенной стабильностью, достигаемой при помощи устойчивости к такому окислительному метаболизму. Таким образом, достигают значительных улучшений фармакокинетических профилей соединений формулы (I), которые могут быть количественно выражены в виде увеличения периода полувыведения *in vivo* ($t/2$), концентрации при максимальном терапевтическом эффекте (C_{max}), площади под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость "концентрация/время" (AUC), и F; и в виде уменьшенного клиренса, дозы и стоимости материалов.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к применению соединений формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей для ингибирования гликозидазы. Такое применение может быть терапевтическим или нетерапевтическим по характеру. Термин "ингибирование" обозначает любое уменьшение гликозидазной активности, которое связано с действием конкретных соединений согласно настоящему изобретению, способных взаимодействовать с целевой гликозидазой таким образом, чтобы стало возможным распознавание, связывание и блокировка. Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению в конечном счете взаимодействуют с мишенью для осуществления своего действия. Соединения характеризуются таким существенным средством по меньшей мере к одной гликозидгидролазе, которое обеспечивает надежное связывание и предпочтительно полную блокировку гликозидазной активности. Более предпочтительно, указанные вещества являются моноспецифичными для гарантированного обеспечения исключительного и направленного распознавания одной выбранной гликозидазной мишени. В контексте настоящего изобретения термин "распознавание", без ограничения, относится к любому типу взаимодействия между конкретными соединениями и мишенью, в особенности ковалентному или нековалентному связыванию или ассоциации, например, ковалентной связи, гидрофобным/ гидрофильным взаимодействиям, силам Ван-дер-Ваальса, ионным парам, водородным связям, взаимодействиям лиганд-рецептор и подобным. Такая ассоциация также может охватывать присутствие других молекул, таких как пептидные, белковые или нуклеотидные последовательности. Настоящее взаимодействие рецептор/лиганд предпочтительно характеризуется высоким средством, высокой селективностью и минимальной или отсутствующей перекрестной специфичностью в отношении других целевых молекул для исключения нездоровых и вредоносных воздействий на субъект, подвергающийся лечению.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения указанная гликозидаза включает гликозидгидролазы, более предпочтительно семейство 84 гликозидгидролаз, наиболее предпочтительно О-гликопротеин-2-ацетиамидо-2-деокси-β-D-глюкопиранозидазу (OGA), в высокой степени предпочтительно О-GlcNAc-азу млекопитающих. Особенно предпочтительно, чтобы соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению селективно связывали О-GlcNAc-азу, например посредством этого селективно ингибируя расщепление 2-ацетиамидо-2-деокси-β-D-глюкопиранозиды (О-GlcNAc), в то же время не оказывая существенного ингибирующего воздействия на лизосомальную β-гексозаминидазу.

Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно проявляют благоприятную биологическую активность, которую легко можно продемонстрировать в анализах ферментной активности, описанных в настоящем документе, или известных из уровня техники. В таких анализах *in vitro* соединения предпочтительно проявляют и вызывают ингибиторный эффект. IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, которая вызывает 50% максимального ингибирования для такого соединения. Гликозидазная мишень в особенности наполовину ингибируется соединениями, описанными в настоящем документе, если концентрация указанных соединений составляет менее 100 мкМ, предпочтительно менее

10 мкМ, более предпочтительно менее 1 мкМ, наиболее предпочтительно менее 0,2 мкМ. Наиболее предпочтительно, соединения формулы (I) проявляют IC_{50} менее 0,02 мкМ.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования гликозидазы, в котором систему, способную экспрессировать гликозидазу, в особенности экспрессировать указанную гликозидазу, приводят в контакт по меньшей мере с одним соединением формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или его физиологически приемлемыми солями в условиях, достаточных для ингибирования указанной гликозидазы. В предпочтительном варианте реализации указанного способа гликозидазу приводят в контакт с соединением, селективно ингибирующим O-GlcNAc-азу, и более предпочтительно обладающим IC_{50} менее 0,2 мкМ. Также предпочтительно осуществление такого способа *in vitro* и/или не осуществление его в организме человека. В рамках данного способа предпочтительна клеточная система. Клеточную систему определяют как любой субъект, при условии, что такой субъект содержит клетки. Клетка относится к любому типу первичных клеток и/или клеток, созданных методами генной инженерии, будь то в изолированном статусе, в культуре, в виде клеточной линии, объединенных в ткань, органы или целых лабораторных млекопитающих животных, при условии, что они способны экспрессировать гликозидазу. Также для осуществления способов ингибирования следует понимать, что клетка экспрессирует гликозидазу в качестве свойственного ей исходного состояния. Несмотря на то, что особенно предпочтительно, чтобы клетки были способны экспрессировать гликозидазу или экспрессировали ее, не исключается применение клеток, не экспрессирующих гликозидазу, и тогда гликозидазу искусственно вводят в клеточную систему. Анализ согласно настоящему изобретению даже может быть полностью проведен *in vitro*, так что клетку устраняют, но гликозидазу приводят в контакт по меньшей мере с одним соединением формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или его физиологически приемлемыми солями. Следовательно, некоторое количество изолированной гликозидазы для этой цели предоставляется в неочищенной или очищенной форме.

Как уже было указано выше, сигнальные пути гликозидазы являются релевантными для различных заболеваний, предпочтительно нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака и стресса. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения в профилактике и/или лечении заболеваний, которые зависят от таких сигнальных путей, посредством взаимодействия с одним или более из них. Таким образом, настоящее изобретение относится к терапевтическому и нетерапевтическому применению соединений согласно настоящему изобретению в качестве ингибиторов сигнальных путей, описанных в настоящем документе, предпочтительно передачи сигнала, опосредованной OGA.

Способ согласно настоящему изобретению можно осуществлять *in vitro* или *in vivo*. Восприимчивость конкретной клетки к воздействию соединениями согласно настоящему изобретению может быть определена в частности при помощи тестов *in vitro*, в ходе исследования или клинического применения. Обычно культуру клеток объединяют с соединением согласно настоящему изобретению в различных концентрациях на период времени, достаточный для модулирования гликозидазной активности активными агентами, который обычно составляет от примерно одного часа до одной недели. Воздействие *in vitro* можно осуществлять с использованием культивированных клеток из любого образца или клеточной линии.

Хост или пациент может принадлежать к любому из видов млекопитающих, например, к виду приматов, в особенности человеку; грызунов, включая мышей, крыс и хомяков; кроликов; лошадей, коров, собак, кошек и т.д. Модели на животных важны для экспериментальных исследований, так как они являются моделью для лечения болезни человека.

Для определения сигнального пути и обнаружения взаимодействий между различными сигнальными путями, различными учеными были разработаны подходящие модели или модельные системы, например, модели на клеточной культуре и модели на трансгенных животных. Для определения конкретных стадий в каскаде передачи сигнала могут быть использованы взаимодействующие соединения для модуляции сигнала. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть использованы в качестве реагентов для тестирования OGA-зависимых сигнальных путей на моделях на животных и/или клеточных культурах, или при клинических заболеваниях, упомянутых в настоящей заявке.

Применение согласно предыдущим параграфам настоящего описания может быть осуществлено на моделях *in vitro* или *in vivo*. За ингибированием можно наблюдать при помощи методик, описанных в тексте настоящего документа. Применение *in vitro* предпочтительно осуществляют на образцах, взятых у людей, страдающих от нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака и стресса. Тестирование ряда конкретных соединений и/или их производных делает возможным выбор такого активного ингредиента, которые наиболее подходит для лечения субъекта-человека. Величину дозы выбранного производного для использования *in vivo* предпочтительно заранее корректируют с учетом восприимчивости гликозидазы и/или тяжести заболевания соответствующего субъекта относительно данных, полученных *in vitro*. Таким образом, терапевтическая эффективность значительно возрастает. Более того, последующее изложение в настоящем описании, касающееся применения соединений формулы (I) и их производных в производстве лекарственного средства для профилактического или терапевтического воздействия и/или мониторинга, считается обоснованным и подходящим без ограничений для применения соединения согласно настоящему изобретению для ингибирования гликозидазной активности, предпочтительно актив-

ности OGA, если это целесообразно.

Дополнительный аспект настоящего изобретения относится к лекарственному средству, содержащему по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемые производные, соли, сольваты и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях. "Лекарственное средство" в значении согласно настоящему изобретению представляет собой любой агент в области медицины, который содержит одно или более соединений формулы (I) или его препаратов (например, фармацевтической композиции или фармацевтического состава), и может быть использован в профилактике, терапии, последующем наблюдении или реабилитации пациентов, которые страдают от заболеваний, связанных с активностью OGA, таким образом, чтобы патогенная модификация их состояния в целом или состояния конкретных частей организма могла быть обеспечена по крайней мере на время.

Следовательно, настоящее 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 его физиологически приемлемых солей совместно с фармацевтически приемлемыми адъювантами и/или вспомогательными веществами.

В контексте настоящего изобретения, "адъювант" обозначает каждое вещество, которое обеспечивает, усиливает или модифицирует специфический ответ в отношении активного ингредиента согласно настоящему изобретению при введении одновременно, контемпорально или последовательно. Известными адъювантами для инъектируемых растворов являются, например, композиции алюминия, такие как гидроксид алюминия или фосфат алюминия, сапонины, такие как QS21, мурамилдипептид или мурамилтрипептид, белки, такие как гамма-интерферон или ФНО, М59, сквален или полиолы.

Более того, активный ингредиент можно вводить сам по себе или в комбинации с другими вариантами терапии. Синергетический эффект может быть достигнут путем использования более чем одного соединения в фармацевтической композиции, то есть соединения формулы (I) объединяют по меньшей мере с одним другим агентом в качестве активного ингредиента, который представляет собой либо другое соединение формулы (I), либо соединение другой структурной организации. Активные ингредиенты могут быть использованы одновременно или последовательно. Соединения согласно настоящему изобретению подходят для комбинирования с агентами, известными специалистам в данной области (например, из WO 2008/025170), и для применения с соединениями согласно настоящему изобретению.

В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению, или для применения согласно настоящему изобретению, может быть предоставлено в комбинации с любыми другими активными ингредиентами или фармацевтическими композициями, когда такая комбинированная терапия может быть применена для модуляции активности O-GlcNAc-азы, например, для лечения нейродегенеративных, воспалительных, сердечнососудистых или иммунорегуляторных заболеваний или любого патологического состояния, описанного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению, или для применения согласно настоящему изобретению, может быть предоставлено в комбинации с одним или более агентами, подходящими для предотвращения или лечения таупатий и болезни Альцгеймера. Примеры таких агентов могут включать, без ограничения, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChE), такие как Арицепт® (Aricept®, донепезил), Экселон (Exelon®, ривастигмин), Разадин (Razadyne®, Razadyne ER®, Reminyl®, Nivalin®, галантамин), Когнекс (Cognex®, такрин), гуперзин А, фенсерин, Debio-9902SR (ZT-1 SR), Занапезил (Zanapexil, TAK0147), ганстигмин, NP7557, агонисты никотиновых холинорецепторов $\alpha 7$, агонисты рецепторов 5-HT₆, и т.д. ингибиторы агрегации Тау, такие как метиленовый синий и т.д. стабилизаторы микротрубочек, такие как AL-108, AL-208, паклитаксел и т.д. агенты, снижающие амилоид- β (A β) белки, такие как ингибиторы β -секретазы (BACE-1), высокомолекулярные лекарственные средства, удаляющие сенильные бляшки, такие как A β -антитела и A β -вакцины.

Настоящее изобретение также относится к набору, состоящему из отдельных упаковок эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемых солей, производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех пропорциях, и эффективное количество дополнительного активного агента лекарственного средства. Набор включает подходящие контейнеры, такие как коробки, отдельные бутылки, мешочки или ампулы. Например, набор может включать отдельные ампулы, каждая из которых содержит эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению и/или его фармацевтически приемлемых солей, производных, сольватов и стереоизомеров, включая их смеси во всех пропорциях, и эффективное количество дополнительного активного агента лекарственного средства в разбавленной или лиофилизированной форме.

Фармацевтические составы могут быть адаптированы для введения посредством любого подходящего желательного метода, например, перорально (в т.ч. буккально или сублингвально), ректально, назально, местно (в т.ч. буккально, сублингвально или трансдермально), вагинально или парентерально (в т.ч. подкожно, внутримышечно, внутривенно или внутривенно). Такие составы могут быть получены при помощи способов, известных в области фармацевтики, например, путем объединения активного ингредиента с вспомогательным веществом(ами) или адъювантом(ами).

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению изготавливают известным образом с использованием обычных твердых или жидких носителей, разбавителей и/или вспомогательных веществ и обычных адъювантов для фармацевтического инжиниринга, с подходящими дозировками. Количество вспомогательного вещества, которое комбинируют с активным ингредиентом для получения единичной дозированной формы, варьирует в зависимости от хоста, подвергающегося лечению, и конкретного способа введения. Подходящие вспомогательные вещества включают органические и неорганические вещества, которые подходят для различных путей введения, например, энтерального (например, перорального), парентерального или местного применения, и которые не вступают в реакцию с соединениями формулы (I) или их солями. Примерами подходящих вспомогательных веществ являются вода, растительные масла, бензиловые спирты, алкиленгликоли, полиэтиленгликоли, глицеринтриацетат, желатин, углеводы, например, лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк и вазелин.

Фармацевтические составы, приспособленные для перорального введения, можно вводить в виде отдельных лекарственных единиц, например, капсул или таблеток; порошков или гранул; растворов или суспензий в водных и неводных жидких носителях; съедобных пен или пенообразных продуктов питания; или жидких эмульсий типа "масло в воде" или жидких эмульсий типа "вода в масле".

Фармацевтические составы, приспособленные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, содержащие антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные вещества, при помощи которых состав становится изотоничным крови предполагаемого реципиента; а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспензионную среду и загустители. Составы можно вводить из однодозных или многодозных контейнеров, например, запечатанных ампул и флаконов, и хранить в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, чтобы было нужно лишь добавить стерильный жидкий носитель, например, воду для инъекций, непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для инъекций, приготавливаемые в соответствии с рецептом, могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Само собой разумеется, что в дополнение к вышеупомянутым отдельным компонентам указанные составы также могут содержать другие агенты, обычно используемые в данной области применительно к конкретному типу состава; таким образом, например, составы, подходящие для перорального введения, могут содержать вкусовые добавки.

В предпочтительном варианте реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция приспособлена для перорального введения. Составы могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, такие как белки-носители (например, сывороточный альбумин), смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, наполнители, хелатирующие агенты, антиоксиданты, растворители, связывающие агенты, суспендирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли (для оказания влияния на осмотическое давление), буферные вещества, красители, вкусовые добавки и одно или более дополнительных активных веществ, например, один или более витаминов. Добавочные вещества хорошо известны в данной области, и их применяют в различных составах.

Соответственно, настоящее 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 его физиологически приемлемых солей совместно с фармацевтически допустимыми адъювантами для перорального введения, необязательно в комбинации по меньшей мере с одним другим активным фармацевтическим ингредиентом. Таким образом, ранее изложенная в настоящем описании информация о пути введения и комбинированном лекарственном средстве, соответственно, является действительной и применима без ограничений к комбинации обоих признаков, если это целесообразно.

Термины "эффективное количество" или "эффективная доза", или "доза" используются в настоящем документе взаимозаменяемо и обозначают количество фармацевтического соединения, которое оказывает профилактически или терапевтически релевантный эффект на заболевание или патологические состояния, т.е. вызывает в ткани, системе, животном или человеке биологический или медицинский ответ, к которому стремится или которого добивается, например, исследователь или лечащий врач. "Профилактический эффект" снижает вероятность развития заболевания или даже предотвращает начало развития заболевания. "Терапевтически релевантный эффект" до некоторой степени облегчает один или более симптомов заболевания или возвращает в норму частично или полностью один или более физиологических или биохимических параметров, связанных или являющихся причиной такого заболевания или патологических состояний. Кроме того, выражение "терапевтически эффективное количество" обозначает такое количество, которое, при сравнении с соответствующим субъектом, не получившим такое количество, приводит к следующим последствиям: улучшение лечения, излечение, предотвращение или устранение заболевания, синдрома, состояния, жалобы, нарушения или побочных эффектов, или также замедлению прогрессии заболевания, жалобы или нарушения. Выражение "терапевтически эффективное количество" также охватывает количества, эффективные для усиления нормальной физиологической функции.

Соответствующая доза или диапазон дозировок для введения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению являются достаточно высокими для обеспечения достижения требуемого профилактического или терапевтического эффекта уменьшения симптомов вышеупомянутых заболе-

ваний. Следует понимать, что конкретный уровень дозы, частота и период введения любому конкретному человеку будет зависеть от ряда факторов, включающих активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время и путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания, в отношении которого проводится терапия. С применением хорошо известных способов и средств точная доза может быть определена специалистом в данной области в рамках обычного опыта. Ранее изложенная в настоящем описании информация является действительной и применима без ограничений к фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы (I), если это целесообразно.

Фармацевтические составы можно вводить в форме единичных дозированных форм, которые содержат заранее определенное количество активного ингредиента на единичную дозированную форму. Концентрация профилактически или терапевтически активного ингредиента в составе может варьировать от примерно 0,1 до 100 мас.%. Предпочтительно, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли вводят в дозировках от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, более предпочтительно от 1 до 700 мг, наиболее предпочтительно 5 и 100 мг на единичную дозированную форму. В целом, такой диапазон доз подходит для общесуточного поглощения. Иными словами, суточная доза предпочтительно составляет от примерно 0,02 до примерно 100 мг/кг массы тела. Конкретная доза для каждого пациента, тем не менее, зависит от широкого ряда факторов, которые уже были описаны в настоящем документе (например, в зависимости от состояния, подвергающегося лечению, пути введения, а также возраста, массы тела и состояния пациента). Предпочтительными являются такие единичные дозированные формы, которые содержат суточную дозу или частичную дозу, как указано выше, или их соответствующую фракцию активного ингредиента. Более того, фармацевтические составы такого типа могут быть получены при помощи способа, который в целом известен в области фармацевтики.

Несмотря на то, что терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению в конечном счете должен определить лечащий врач или ветеринар с учетом ряда факторов (например, возраста и массы тела животного, конкретного патологического состояния, которое требует лечения, тяжести состояния, природы состава и способа введения), эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению для лечения нейродегенеративных заболеваний, например, таупатий и болезни Альцгеймера, в целом находится в диапазоне от 0,1 до 100 мг/кг массы тела реципиента (млекопитающего) в сутки, и конкретно в целом находится в диапазоне от 1 до 10 мг/кг массы тела в сутки. Таким образом, действительное количество в сутки для взрослого млекопитающего с массой тела 70 кг обычно составляет от 70 до 700 мг, причем данное количество может быть введено в виде единой дозы раз в сутки или обычно в серии частичных доз (например, двух, трех, четырех, пяти или шести) в сутки, так что общая суточная доза является одинаковой. Эффективное количество их соли или сольвата или физиологически функционального производного может быть определено как фракция эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в чистом виде. Можно предположить, что сходные дозы подходят для лечения других вышеупомянутых состояний.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению подходит для применения в качестве лекарственного средства в медицине человека и ветеринарной медицине. Согласно настоящему изобретению, соединения формулы (I) и/или их физиологические соли подходят для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызваны, опосредованы или прогрессируют из-за активности OGA.

Особенно предпочтительным является, чтобы заболевания представляли собой нейродегенеративные заболевания, диабет, рак и стресс, более предпочтительно нейродегенеративные заболевания, наиболее предпочтительно одну или более таупатий, в высокой степени предпочтительно болезнь Альцгеймера и деменцию. Следует понимать, что хост соединения включен в настоящий объем охраны согласно настоящему изобретению.

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 мониторинге заболеваний, которые вызваны, опосредованы или прогрессируют из-за активности OGA. Другой аспект настоящего изобретения касается соединений формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или их физиологически приемлемых солей для применения в профилактическом или терапевтическом лечении и/или мониторинге нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака и стресса. Ранее изложенная в настоящем описании информация, касающаяся соединений формулы (I), включая любой предпочтительный вариант их реализации, является действительной и применима без ограничений к соединениям формулы (I) и их солям для применения в профилактическом или терапевтическом лечении и/или мониторинге нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака и стресса.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания, которое вызвано, опосредовано или прогрессирует из-за активности OGA, при котором эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или его физиологически приемлемых солей вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака и стресса,

предпочтительно таупатий, при котором эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению и/или его физиологически приемлемых солей вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении. Предпочтительным вариантом лечения является пероральное введение. Ранее изложенная в настоящем изобретении и его вариантах реализации информация является действительной и применима без ограничений к таким способам лечения, если это целесообразно.

Нейродегенеративное заболевание или состояние более предпочтительно выбрано из группы, состоящей из одной или более таупатий и болезни Альцгеймера, деменции, амиотрофического латерального склероза (ALS), амиотрофического латерального склероза с когнитивными нарушениями (ALS_{ci}), деменции с аргирофильными зернами, болезни Блюита, кортикобазальной дегенерации (CBP), деменции боксеров, деменции с тельцами Леви, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцинозом, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), лобно-височной лобарной дегенерации (FTLD), ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, болезни Галлервордена-Шпатца (нейродегенерация, сопровождающаяся отложением железа типа 1 в мозге), свинцовой энцефалопатии, липофусциноза, менингиоангиоматоза, мультисистемной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна-Пика (типа C), паллидо-понтонигральной дегенерации, комплекса Гуам (паркинсонизм-деменция), болезни Пика (PiD), постэнцефалитического паркинсонизма (PEP), прионных заболеваний (включая болезнь Крейцфельда-Якоба (GJD), вариантную болезнь Крейцфельда-Якоба (vCJD), фатальной семейной бессонницы, куру, прогрессирующего надкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), синдрома Стила-Ричардсона-Ольшевского, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с нейрофибриллярными клубками, болезни Хантингтона и болезни Паркинсона. Наиболее предпочтительными являются одна или более таупатий и болезнь Альцгеймера.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызваны, опосредованы или прогрессируют из-за активности OGA. Более того, настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) и/или их физиологически приемлемых солей для производства лекарственного средства для профилактического или терапевтического лечения и/или мониторинга заболеваний, которые вызваны, опосредованы или прогрессируют из-за активности OGA. Соединения формулы (I) и/или их физиологически приемлемая соль также могут быть применены в качестве промежуточного соединения для получения дополнительных активных ингредиентов лекарственного средства. Лекарственное средство предпочтительно получают нехимическим образом, например, путем объединения активного ингредиента по меньшей мере с одним твердым, жидким и/или полужидким носителем или вспомогательным веществом, и необязательно в сочетании с одним или более другими активными веществами в подходящей дозированной форме.

Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению можно вводить до или после дебюта заболевания один или несколько раз в качестве терапии. Вышеупомянутые соединения и медицинские препараты для применения согласно настоящему изобретению в особенности применяют для терапевтического лечения. Терапевтически релевантный эффект до некоторой степени облегчает один или более симптомов нарушения, или возвращает к нормальному состоянию, частично или полностью, один или более физиологических или биохимических параметров, связанных или вызывающих заболевание или патологическое состояние. Мониторинг считается типом лечения при условии, что соединения вводят через отчетливые интервалы, например, для активации ответа и полного устранения патогенов и/или симптомов заболевания. Могут применяться как идентичные, так и различные соединения. Также лекарственное средство может применяться для уменьшения вероятности развития нарушения или даже предотвращения инициации нарушений, связанных с активностью OGA, заранее, или для лечения возникающих и продолжающихся симптомов. Заболевания, которых касается настоящее изобретение, предпочтительно представляют собой нейродегенеративные заболевания, диабет, рак и стресс.

В значении настоящего изобретения, профилактическое лечение является целесообразным, если у субъекта имеются любые предпосылки для вышеупомянутых физиологических или патологических состояний, такие как семейная предрасположенность, генетический дефект или ранее прошедшее заболевание.

В контексте настоящего изобретения соединения формулы (I) предложены впервые. Низкомолекулярные соединения согласно настоящему изобретению представляют собой мощные и селективные ингибиторы гликозидазы с улучшенной пассивной проницаемостью. Было показано, что соединения формулы (I) конкурируют с PUGNAc, известным ингибитором OGA, который связывается в субстратном кармане. Эндогенным субстратом является O-GlcNAc-лированный белок. O-GlcNAc-лирование ядерных и цитоплазматических белков является одной из наиболее распространенных посттрансляционных модификаций у животных и растений. Цикл O-GlcNAc модулирует ряд клеточных процессов, и возрастает количество свидетельств того, что дисрегуляция O-GlcNAc-лирования играет роль в этиологии ряда заболеваний, включая таупатий и болезнь Альцгеймера. O-GlcNAc-трансфераза (OGT) и O-GlcNAc-аза

(OGA) представляют собой два фермента, которые регулируют цикл O-GlcNAc. Появляющиеся данные позволяют предположить, что ингибиторы, блокирующие OGA, могут помочь в поддержании здоровых уровней O-GlcNAc у пациентов с таупатиями и болезнью Альцгеймера, и таким образом ингибировать образование нейрофибриллярных клубков. Следовательно, настоящее изобретение включает применение соединений формулы (I) в регуляции, модулировании и/или ингибировании гликозидазного сигнального каскада, которое можно с пользой применять в качестве инструмента для проведения исследований, для диагностики и/или лечения любых заболеваний, который отвечают на передачу сигнала и ингибирование OGA.

Низкомолекулярные ингибиторы можно применять как сами по себе, так и в комбинации с физическими измерениями для диагностирования эффективности лечения. Лекарственные средства и фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, а также применение указанных соединений для лечения состояний, опосредованных гликозидазами, представляют собой новый многообещающий подход к широкому спектру терапий, приводящий к прямому и мгновенному улучшению состояния здоровья как человека, так и животных. Такое влияние в особенности благоприятно для эффективной борьбы с таупатиями и болезнью Альцгеймера, как само по себе, так и в комбинации с другими вариантами лечения нейродегенеративных заболеваний.

Благодаря удивительно значительному ингибирующему воздействию на OGA, а также пассивной проницаемости, соединения согласно настоящему изобретению можно с пользой вводить в более низких дозировках по сравнению с другими менее мощными или селективными ингибиторами, известными из уровня техники, при сохранении эквивалентных или даже превосходящих желательных биологических эффектов. Кроме того, такое уменьшение дозы успешным образом приводит к уменьшению или даже отсутствию побочных эффектов лекарственного средства.

Соединения формулы (I), их соли, изомеры, таутомеры, энантиомерные формы, диастереомеры, рацематы, производные, пролекарства и/или метаболиты характеризуются высокой специфичностью и стабильностью, малозатратным производством и удобством обращения. Указанные свойства формируют основу для воспроизводимого действия, в которое включено отсутствие перекрестной реактивности, и для надежного и безопасного взаимодействия с целевой структурой.

Все упомянутые в настоящем документе литературные источники включены в описание настоящего изобретения посредством ссылки.

Методики, являющиеся основными согласно настоящему изобретению, подробно описаны в настоящем документе. Другие методики, не описанные детально, относятся к известным стандартным способам, которые хорошо известны специалисту в данной области, или указанные методики описаны более детально в цитированных литературных источниках, заявках на патенты или стандартной литературе. Несмотря на то, что при осуществлении или тестировании настоящего изобретения возможно использование способов и материалов, сходных или эквивалентных описанным в настоящем документе, предусмотренные изобретением примеры описаны ниже. Следующие примеры приведены в целях иллюстрации, но не в целях ограничения. В рамках примеров использованы стандартные реагенты и буферы, не содержащие загрязняющих веществ, обладающих активностью (когда это целесообразно). Приведенные примеры не следует рассматривать как ограниченные конкретно продемонстрированными комбинациями признаков, но приведенные в пример признаки могут быть без ограничений заново скомбинированы при условии, что решается техническая задача изобретения. Сходным образом, признаки из каждого пункта формулы изобретения могут быть скомбинированы с признаками из одного или более других пунктов формулы.

Экспериментальная часть

Соединения формулы (I) могут быть получены из легкодоступных исходных веществ при помощи ряда синтетических подходов, с применением химических подходов с фазой растворов и твердой фазой или смешанных протоколов с фазой растворов и твердой фазой.

Примеры путей синтеза описаны ниже в примерах. Все описываемые выходы соединений не являются оптимизированными. Если не указано иное, соединения формулы (I) и связанных формул, полученные в виде рацемической смеси, могут быть разделены для получения энантиомерно обогащенной смеси или чистого энантиомера.

Исходные вещества, доступные из коммерческих источников, использованные в следующем экспериментальном описании, были закуплены у компаний 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, описанных ниже, получают следующим образом.

¹H ЯМР-анализы проводили с использованием BRUKER ЯМР, модели AV-II и AV-III 400 МГц FT-ЯМР. Остаточный сигнал дейтерированного растворителя использовали в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги (δ) приведены в ppm в отношении к остаточному сигналу растворителя ($\delta=2,50$ для ¹H ЯМР в ДМСО-d₆, и 7,26 в CDCl₃). s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квадруплет), br (широкий), quint (квинтуплет).

Данные МС, приведенные в описанных ниже примерах, были получены следующим образом.

Масс-спектр: ЖХ/МС Agilent (ИЭР/APCI), Chemstration, серия 1200.

Методы ЖХМС:

Метод А

Метод: А-0,1% ТФУ в H₂O, В-0,1% ТФУ в ACN: Поток-2,0 мл/мин.

Колонка: XBridge C8 (50 x 4,6 мм, 3,5 мкм+ve-режим

Метод В

Метод: А-10 мм NH₄HCO₃ в H₂O, В- ACN: Поток –1,0 мл/мин.

Колонка: XBridge C8 (50 x 4,6 мм, 3,5 мкм),+ve-режим

Метод С

Метод: А-10 мм NH₄HCO₃ в H₂O, В- ACN: Поток –1,0 мл/мин.

Колонка: XBridge C8 (50 x 4,6 мм, 3,5 мкм), –ve-режим

Анализы ВЭЖХ осуществляли с использованием инструментов Agilent серии 1200 в следующей форме, с использованием % с **УФ-детектированием (maxplot)**.

Метод А

Метод: А-0,1% ТФУ в H₂O, В-0,1% ТФУ в ACN: Поток –2,0 мл/мин.

Колонка: XBridge C8 (50 x 4,6 мм, 3,5 мкм).

Метод В

Метод: А-10 мм NH₄HCO₃ в H₂O, В- ACN: Поток –1,0 мл/мин.

Колонка: XBridge C8 (50 x 4,6 мм, 3,5 мкм).

Метод С

Метод: градиент из 70% H₂O (10 мм K₂HPO₄): от 30% MeCN до 70% MeCN в течение 15 минут,

Поток: 1 мл/мин. Колонка: XTERRA RP18 (250 x 4,6) мм, 5 мкм

Хиральная ВЭЖХ

Метод А

Подвижная фаза: 0,1% DEA в н-ГЕКСАНЕ: IPA: 60:40; КОЛОНКА: CHIRALPAK AD-H (250x4.6) мм, 5 мкм, ПОТОК: 1,0 мл/мин

Метод В:

Подвижная фаза: н-ГЕКСАН: EtOH: 90:10: ПОТОК: 1,0 мл/мин; КОЛОНКА: CHIRALPAK IC (250x4,6) мм, 5 мкм

Метод С:

Подвижная фаза: 0,1% ТФУ в н-ГЕКСАНЕ: IPA: 60:40; КОЛОНКА: CHIRALcell OD-H (250x4,6) мм, 5 мкм, ПОТОК: 1,0 мл/мин

Метод D:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в Гексане:EtOH: 80:20; ПОТОК: 1,0 мл/мин; КОЛОНКА: Chiralcell OJ-H колонка (250x4.6) мм, 5 мкм

Метод E:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в Гексане:EtOH: 80:20; ПОТОК: 1.0 мл/мин; КОЛОНКА: Chiralcell AY-H колонка (250x4.6) мм, 5 мкм

Метод F:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в Гексане:EtOH: 70:30; ПОТОК: 1.0 мл/мин; КОЛОНКА: Chiralpak IA (250x4.6) мм, 5 мкм

Метод G:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в Гексане:EtOH: 60:40; ПОТОК: 1.0 мл/мин; КОЛОНКА: Chiralcel OD-H (250x4.6) мм, 5 мкм

Метод H:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в н-Гексане:EtOH: 80:20; ПОТОК: 1.0 мл/мин; КОЛОНКА: CHIRALPAK IC (250x4.6) мм, 5 мкм

Общие условия флэш-хроматографии, использованной для очистки промежуточных соединений или соединения формулы I: силикагель 230-400 меш;

градиенты, использованные в качестве элюента: от 10 до 80% EtOAc в петролейном эфире или от 1 до 15% MeOH в ДХМ.

Условия MD Autoprep.

Очистки при помощи масс-направленной препаративной ВЭЖХ осуществляли с использованием программного обеспечения масс-направленной автоочистки Fractionlynx фирмы Waters.

Метод А

0,1% HCOOH в H₂O, B-MeOH или ACN, Колонка: Symmetry C8 (300 мм X 19 мм), 7мкМ

Метод В

0,1% ТФУ в H₂O, B-MeOH или ACN, Колонка: Symmetry C8 (300 мм X 19 мм), 7мкМ

Метод С

10 мм NH₄HCO₃ в H₂O, B-MeOH или ACN, Колонка: Symmetry C8 (300мм x 19 мм), 7мкМ

Метод D

10 мм NH₄OAc в H₂O, B-MeOH или ACN, Колонка: Symmetry C8 (300мм x 19 мм), 7мкМ

Условия препаративной ВЭЖХ Метод РА.

Метод РА

0,1% ТФУ в H₂O, B-MeOH или ACN. Колонка: Sunfire C8 (19 мм x 250 мм) 5мкМ или Sunfire C18 (30 мм x 250 мм) 10мкМ.

Метод РВ

10 мм NH₄HCO₃ в H₂O, B-MeOH или ACN, Колонка: Sunfire C8 (19 мм x 250 мм) 5мкМ или Sunfire C18 (30 мм x 250 мм) 10мкМ.

Хиральный препаративный Метод РС

Подвижная фаза: n-Гексан, IPA; Колонка: Chiralpak AD-Ч (20 x 250) мм, 5 микрон, Поток: 12 мл/мин

Хиральный препаративный Метод РD:

Подвижная фаза: n-Гексан, IPA; Колонка: Chiralpak AD-Ч (20 x 250) мм, 5 микрон, Поток: 12 мл/мин

Хиральный препаративный Метод РЕ:

Подвижная фаза: n-Гексан, IPA; Колонка: Chiralcell OD-Ч (20 x 250) мм, 5 микрон, Поток: 12 мл/мин

Хиральный препаративный Метод РF:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в Гексане:EtOH: 80:20; ПОТОК: 12,0 мл/мин; КОЛОНКА: Chiralcell OJ-H колонка (250x20) мм, 5 мкМ

Хиральный препаративный Метод РG:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в Гексане:EtOH: 80:20; ПОТОК: 20,0 мл/мин; КОЛОНКА: Chiralcell AY-H колонка (250x30) мм, 5 мкМ

Хиральный препаративный Метод РH:

Подвижная фаза: n-ГЕКСАН: ETOH: 90:10: ПОТОК: 20,0 мл/мин; КОЛОНКА: CHIRALPAK IC (250x30) мм, 5 мкМ

Хиральный препаративный Метод РI:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в Гексане:EtOH: 80:20; ПОТОК: 12,0 мл/мин; КОЛОНКА: Lux Cellulose C4 (250x21.2) мм, 5 мкМ

Хиральный препаративный Метод РJ:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в Гексане:EtOH: 70:30; ПОТОК: 12,0 мл/мин; КОЛОНКА: Chiralpak IA (250x20) мм, 5 мкМ

Хиральный препаративный Метод РK:

Подвижная фаза: 0,1% DEA в Гексане:EtOH: 50:50; ПОТОК: 10,0 мл/мин; КОЛОНКА: Chiralpac IC (250x21) мм, 5 мкМ

СЖХ-очистки осуществляли при помощи преп. СЖХ, THAR-СЖХ 80 и THAR-СЖХ 200. Микро-волновые химические реакции проводили в однорежимном микроволновом реакторе Initiator™ Sixty фирмы Biotage.

Общая методика восстановления сложных эфиров гетероциклов. Методика А.

К перемешиваемому раствору сложного эфира (1 экв.) в сухом ТГФ (от 20 до 35 мл) медленно добавляли триэтилборгидрид лития (1 М раствор в ТГФ, 1,7 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили при помощи 10% раствора хлорида аммония. Растворитель удаляли под вакуумом, и полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого продукта.

Общая методика хлорирования гетероциклического спирта. Методика В.

К перемешиваемому раствору спирта (1 экв.) в сухом ДХМ (от 10 до 20 мл) медленно добавляли тионилхлорид (от 1,7 до 3 экв.) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к.т. и нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный осадок разбавляли ДХМ (от 20 до 50 мл). ДХМ-слой промывали водой (от 5 до 10 мл), солевым раствором (от 5 до 10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением хлористого соединения.

Общая методика восстановительного аминирования. Методика С.

К раствору альдегида (1 экв.) в сухом ТГФ (от 4 до 10 мл), амин (от 0,8 до 1,1 экв.) добавляли уксусную кислоту (7 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,2 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт разбавляли (от 10 до 20 мл) EtOAc, и органический слой промывали (10-20 мл) солевого раствора. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенные продукты очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением требуемого продукта.

Общая методика N-алкилирования. Методика D.

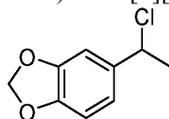
К перемешиваемому раствору амина (1 ммоль/от 0,8 до 1 экв.) в сухом ДМФА (от 5 до 10 мл) при к.т. добавляли хлористое соединение (от 1,0 до 1,2 экв.) и карбонат калия (2 экв.). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Ее концентрировали под вакуумом и полученный осадок разбавляли ДХМ (от 20 до 50 мл). ДХМ-слой промывали водой (от 5 до 10 мл), солевым раствором (от 5 до 10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенные продукты очищали при помощи флэш-хроматографии с получением требуемого продукта.

Общая методика N-алкилирования. Методика E.

К перемешиваемому раствору амина (1 ммоль/1 экв.) в ацетонитриле (от 5 до 10 мл) при к.т. добавляли хлористое соединение (от 1,5 до 2 экв.), триэтиламин (2 экв.). Полученную смесь перемешивали при к.т. - 60°C в течение 16 ч. Ее разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением требуемого продукта.

Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1: 5-(1-хлорэтил)бензо[d][1,3]диоксол.

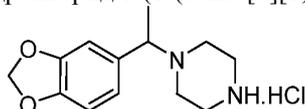


Стадия 1. 1-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 3,4-метилендиоксиацетофенона (4,5 г, 27 ммоль, Alfa aesar) в сухом MeOH (50 мл) медленно добавляли NaBH₄ (1,08 г, 42 ммоль, Loba chemie) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли ДХМ. ДХМ-слой промывали водой, солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением, и полученный неочищенный спирт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. Выход: 90% (4,0 г, бесцветная жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,89 (s, 1H), 6,89-6,75 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 4,81 (t, J=8,0 Гц, 1H), 1,46 (d, J=8,0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 149,0 (Масса удаления гидроксигруппы), Rt 2,51 мин, 98,6% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,499 мин, 99,5% (Макс.). Стадия 2: 5-(1-Хлорэтил)бензо[d][1,3]диоксол.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики В. Его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 72% (1,2 г, бесцветная жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,06 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,93 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,01 (s, 2H), 2,49 (q, J=8,0 Гц, 1H), 1,74 (d, J=8,0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 149,0 (Масса удаления Cl), Rt 3,71 мин, 80,15% (Макс.).

Промежуточное соединение 2: гидрохлорид 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазина.



Стадия 1: трет-бутил-4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат.

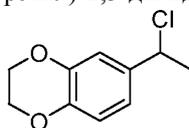
Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D, начиная с промежуточного соединения 1 и N-вос-пиперазина. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (твердое желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 6,85-6,82 (m, 2H), 6,74-6,71 (m, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,37-3,36 (m, 1H), 3,27 (br. s, 4H), 2,28-2,21 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,25 (d, 3H, $J=6,8$ Гц).

ЖХМС: (Метод А) 335,2 (M+H), Rt 3,10 мин, 93,15% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,12 мин, 95,01% (Макс.).

Стадия 2: гидрохлорид 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазина.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (1,8 г, 5,38 ммоль) в сухом диоксане (10 мл) при к.т. добавляли HCl в диоксане (10 мл, 4 M, Spectrochem) и перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром с получением титульного продукта в виде гидрохлоридной соли. Выход: 82% (1,2 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,29 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (d, 1H, $J=7,7$ Гц), 7,00 (d, 1H, $J=7,9$ Гц), 6,07 (s, 2H), 4,54 (br. s, 1H), 3,81 (br. s, 1H), 3,49-3,42 (m, 3H), 3,33 (br. s, 2H), 3,12 (br. s, 1H), 2,99 (br. s, 1H), 1,67 (d, 3H, $J=5,7$ Гц). ЖХМС: (Метод А) 235,0 (M+H), Rt 1,65 мин, 98,08% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,56 мин, 99,86% (Макс.).

Промежуточное соединение 3: 6-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин.

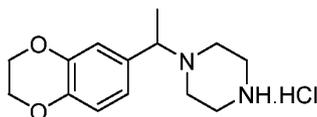


Стадия 1: 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-ол.

Титульное соединение синтезировали при помощи того же протокола, что описан для промежуточного соединения 1, стадия 1, с применением 1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этан-1-она (2,0 г, 11,2 ммоль) и NaBH_4 (0,49 г, 13 ммоль). Полученный неочищенный спирт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. Выход: 99% (2,0 г, бесцветная жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 6,80 (s, 1H), 6,79-6,76 (m, 2H), 4,59 (q, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,20 (s, 4H), 1,26 (d, $J=5,6$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 163,0 (Масса удаления гидрокси), Rt 2,51 мин, 99,4% (Макс.). Стадия 2: 6-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики В. Его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 90% (2,2 г, коричневая жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 6,97 (s, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 5,26 (t, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,23 (s, 4H), 1,75 (d, $J=6,7$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 163,0 (Масса удаления Cl), К.т. 3,66 мин, 95,3% (Макс.).

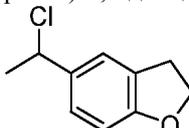
Промежуточное соединение 4: гидрохлорид 1-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазина.



Стадия 1: трет-бутил-4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D, начиная с промежуточного соединения 3 (5 г, 25,2 ммоль) и N-вос-пиперазина (3,96 г, 21,2 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения. Выход: 52% (4,6 г, коричневая жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 6,80-6,71 (m, 3H), 4,21 (s, 5H), 3,34-3,26 (m, 4H), 2,27-2,24 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,23 (d, $J=6,7$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 349,2 (M+H), Rt 3,19 мин, 80,9% (Макс.). Стадия 2: 1-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазина гидрохлорид К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (4,6 г, 13,20 ммоль) в сухом диоксане (5,0 мл) добавляли HCl в диоксане (10,0 мл, 4 M, Spectrochem) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали. Добавляли диэтиловый эфир и снова выпаривали, что приводило к образованию титульного соединения. Выход: 89% (3,8 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,08 (br. s, 1H), 9,48-9,18 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,92 (d, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,41-3,15 (m, 4H), 2,91-2,71 (m, 4H), 1,64 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 249,2 (M+H), Rt 1,64 мин, 92,6% (Макс.).

Промежуточное соединение 5: 5-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензофуран.



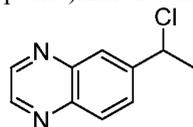
Стадия 1: 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этан-1-она (2,0 г, 13,0 ммоль) в сухом MeOH (20 мл) медленно добавляли NaBH₄ (0,68 г, 26,0 ммоль, Loba chemie) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем ее концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растворяли в ДХМ (50 мл), промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 91% (1,83 г).

Стадия 2: 5-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензофуран.

Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике В. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученную неочищенную смесь использовали без дальнейшей очистки. Выход: 72% (0,6 г, бесцветная жидкость). ЖХМС: (Метод В) 149,0 (масса удаления хлора), Rt 3,705 мин, 80,15% (Макс.).

Промежуточное соединение 6: 6-(1-хлорэтил)хиноксалин.



Стадия 1: 1-(хиноксалин-6-ил)этан-1-он.

6-Бромхиноксалин (2,0 г, 9,5 ммоль) в толуоле (20 мл) дегазировали в течение 30 мин. К указанному раствору добавляли 1-этоксивинилтрибутилолово (3,8 г, 10,5 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (0,67 г, 0,95 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 16 часов при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. После выпаривания растворителя добавляли 6 н. раствор HCl в воде (20 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа при к.т. Ее концентрировали и нейтрализовали насыщ. NaHCO₃. Требуемый продукт экстрагировали ДХМ (100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 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+N), Rt 2,25 мин, 99,06% (Макс.).

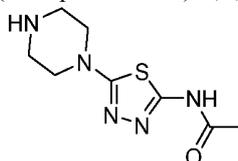
Стадия 2: 1-(хиноксалин-6-ил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 1-(хиноксалин-6-ил)этан-1-она (0,8 г, 4,65 ммоль) в сухом MeOH (20 мл) по порциям добавляли борогидрид натрия (0,36 г, 9,3 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем ее концентрировали, разбавляли ДХМ (80 мл), промывали водой (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 75% (600 мг, темно-коричневая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 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), 4,97 (t, J=6,2 Гц, 1H), 1,42 (d, J=8,6 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 175,0 (M+N), Rt 1,89 мин, 95,0% (Макс.).

Стадия 3: 6-(1-хлорэтил)хиноксалин.

К перемешиваемому раствору 1-(хиноксалин-6-ил)этан-1-ола (0,6 г, 3,46 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,5 мл, 6,93 ммоль) при 0°C и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха и использовали без дальнейшей очистки. Выход: 97% (650 мг, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 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+N), Rt 3,41 мин, 71,4% (Макс.).

Промежуточное соединение 7: N-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорид.



Стадия 1: трет-бутил-4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола (10,0 г, 55,5 ммоль) в сухом ДМФА (100 мл) добавляли K₂CO₃ (15,3 г, 111,1 ммоль) и 1-вос-пиперазин (12,4 г, 66,65 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. К полученным неочищенным твердым веществам добавляли ДХМ (200 мл). ДХМ-слои промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением титульного соединения. Выход: 76% (12 г, твердое бледно-коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,51 (s, 2H), 3,39 (d, J=6,9 Гц, 4H), 3,19 (d, J=7,7 Гц, 4H), 1,39 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 286,1 (M+N), Rt 2,71 мин, 97,6% (Макс.).

Стадия 2: трет-бутил-4-(5-ацетидамо-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

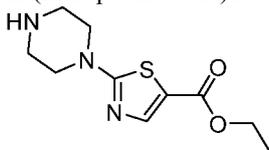
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (12,0 г, 42,09 ммоль) в пиридине (120 мл) добавляли уксусный ангидрид (5,1 г, 50,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь концентриро-

вали под вакуумом и растирали с диэтиловым эфиром (100 мл). Полученное твердое вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром (20 мл), высушивали и использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 87% (12 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 12,07 (br.s, 1H), 3,45-3,34 (m, 8H), 2,11 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 328,0 (M+H), Rt 3,11 мин, 86,3% (Макс.).

Стадия 3: N-(5-(пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамида гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(5-ацетидамо-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (12,0 г) в сухом диоксане (100 мл) добавляли HCl в диоксане (100 мл, 4 н.), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл). Титульное соединение получали после выпаривания растворителя. Выход: 93% (9 г, твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 12,07 (br. s, 1H), 3,67 (s, 4H), 3,21 (s, 4H), 2,13 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 228,0 (M+H), Rt 0,71 мин, 85,3% (Макс.).

Промежуточное соединение 8: этил-2-(пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилата гидрохлорид.



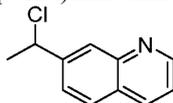
Стадия 1: этил-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил-2-бромтиазол-5-карбоксилата (4,0 г, 17,0 ммоль) в сухом ДМФА (40 мл) добавляли триэтиламин (7,3 мл, 51,0 ммоль, Spectrochem) и затем N-вос-пиперазин (3,6 г, 19,0 ммоль, GLRscientific). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Затем ее концентрировали, разбавляли ДХМ (200 мл), промывали водой (100 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (3% метанол в ДХМ) с получением титульного соединения. Выход: 77% (4,5 г, твердое белое вещество). ЖХМС: (Метод А) 342,0 (M+H), Rt 4,42 мин, 99,5% (Макс.). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,88 (s, 1H), 4,30 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,57 (s, 8H), 1,49 (s, 9H), 1,35 (t, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: этил-2-(пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилата гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору этил-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилата (4,5 г, 13,0 ммоль) в сухом диоксане (20 мл) добавляли HCl в диоксане (4 N, 50 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом. Выход: 90% (5,4 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,32 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 4,21 (q, J=9,4 Гц, 2H), 3,96-3,73 (m, 4H), 3,55-2,41 (m, 4H), 1,24 (t, J=7,0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 242,0 (M+H), Rt 2,11 мин, 99,8% (Макс.).

Промежуточное соединение 9: 7-(1-хлорэтил)хинолин.



Стадия 1: 1-(хинолин-7-ил)этан-1-он.

Титульное соединение синтезировали, следуя протоколу, описанному для синтеза промежуточного соединения 6, стадия 1, с использованием 7-бромхинолина (2 г, 9,56 ммоль, Harvechem) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое коричневое вещество). ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 9,02 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46-8,10 (m, 1H), 8,08-8,03 (m, 2H), 7,68-7,50 (m, 1H), 2,68 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 172,0 (M+H), Rt 1,49 мин, 84,1% (Макс.).

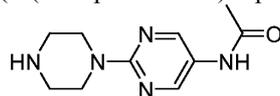
Стадия 2: 1-(хинолин-7-ил)этан-1-ол.

Титульное соединение синтезировали, следуя протоколу, описанному для синтеза промежуточного соединения 6, стадия 2, с использованием 1-(хинолин-7-ил)этан-1-она в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки (твердое коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,86-8,85 (m, 1H), 8,31 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,92 (t, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=4,2, 8,2 Гц, 1H), 5,39 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,90-4,96 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 174,0 (M+H), Rt 1,34 мин, 99,2% (Макс.).

Стадия 3: 7-(1-хлорэтил)хинолин.

Титульное соединение синтезировали, следуя протоколу, описанному для синтеза промежуточного соединения 6, стадия 3, с использованием 1-(хинолин-7-ил)этан-1-ола в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 96% (260 мг, твердое серое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,19 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,88 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,27 (d, J=6,6 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,93 (dt, J=6,0, Гц, 2H), 5,71-5,68 (m, 1H), 1,91 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 192,0 (M+H), Rt 2,27 мин, 98,7% (Макс.).

Промежуточное соединение 10: N-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид, гидрохлорид.



Стадия 1: трет-бутил-4-(5-нитропиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-нитро-пиримидина (2,2 г, 13,7 ммоль) в сухом ДМФА (25 мл) добавляли триэтиламин (5,7 мл, 41,3 ммоль, Spectrochem) и затем N-вос-пиперазин (2,8 г, 15,7 ммоль), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Ее концентрировали, и осадок разбавляли ДХМ (50 мл), промывали водой (15 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт промывали АСН с 5% метанола с получением титульного соединения (твердое коричневое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,12 (s, 2H), 3,92-3,88 (m, 4H), 3,45-3,42 (m, 4H), 1,4 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 254,0 (М-(трет-бутил)+Н), Rt 4,43 мин, 98,03% (Макс.).

Стадия 2: трет-бутил-4-(5-аминопиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(5-нитропиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,1 г, 6,79 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,210 г, Aldrich), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 3 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки. Выход: 95% (1,8 г, твердое бледно-коричневое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,88 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,48-3,45 (m, 4H), 3,35-3,28 (m, 4H), 1,33 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 280 (М+Н), Rt 2,66 мин, 98,82% (Макс.).

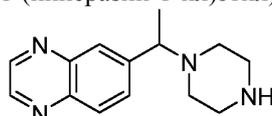
Стадия 3: трет-бутил-4-(5-ацетамидопиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(5-аминопиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,8 г, 6,44 ммоль) в сухом ДХМ (18 мл) добавляли пиридин (0,7 мл, 9,67 ммоль, spectrochem), уксусный ангидрид (0,9 мл, 9,67 ммоль, spectrochem) и диметиламинопиридин (0,036 г, 2%, spectrochem). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученное твердое вещество суспендировали в HCl (1,5 н. в воде, 15 мл). Твердое вещество фильтровали и промывали водой (200 мл) с получением титульного соединения. Выход: 87% (1,8 г, грязно-белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,33-3,31 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 322 (М+Н), Rt 3,1 мин, 98,4% (Макс.).

Стадия 4: N-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(5-ацетамидопиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,8 г, 5,6 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) при 0°C добавляли раствор HCl в диоксане (4 н., 15 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при к.т. Ее концентрировали и полученный продукт промывали диэтиловым эфиром, что приводило к образованию титульного соединения. Выход: 83% (1,8 г, грязно-белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,9 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 3,22-3,17 (m, 4H), 3,02-2,78 (m, 4H), 2,06 (s, 3H). ЖХМС: (Метод В) 222,0 (М+Н), Rt 2,36 мин, 95,34% (Макс.).

Промежуточное соединение 11: 6-(1-(пиперазин-1-ил)этил)хиноксалина гидрохлорид.



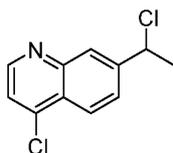
Стадия 1: трет-бутил-4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 1-вос-пиперазина (3,8 г, 20,83 ммоль) в сухом ДМФА (40 мл) добавляли ТЕА (8,7 мл, 62,4 ммоль) и промежуточное соединение 6 (4 г, 20,83 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. К указанной неочищенной смеси добавляли воду (50 мл), и продукт экстрагировали ДХМ (150 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое коричневое вещество). ЖХМС: (Метод А) 343,2 (М+Н), Rt 2,59 мин, 75,3% (Макс.).

Стадия 2: 6-(1-(пиперазин-1-ил)этил)хиноксалина гидрохлорид.

К раствору трет-бутил-4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (3,5 г, 10,23 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли диоксан HCl (35 мл, 10 об.) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и затем растирали с диэтиловым эфиром (15 мл) с получением титульного соединения. Выход: 87% (2,1 г, твердое коричневое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 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 (М+Н), Rt 1,36 мин, 95,02% (Макс.).

Промежуточное соединение 12: 4-хлор-7-(1-хлорэтил)хинолин.



Стадия 1: 1-(4-хлорхинолин-7-ил)этан-1-он.

7-Бром-4-хлорхинолин (1 г, 4,12 ммоль, combiblock) в толуоле (5 мл) дегазировали в течение 30 мин. К указанному раствору добавляли 1-этоксивинилтрибутилолово (1,6 мл, 4,53 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (3,38 г, 4,76 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 12 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. Полученный неочищенный продукт суспендировали в 6 н. HCl в воде (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа при к.т. Смесь концентрировали и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Требуемый продукт экстрагировали ДХМ (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое бледно-желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,98 (d, J=4,6 Гц, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,33 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8,21 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,92 (d, J=4,6 Гц, 1H), 2,78 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 206,0 (M+N), Rt 2,98 мин, 96,8% (Макс.).

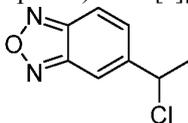
Стадия 2: 1-(4-хлорхинолин-7-ил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 1-(4-хлорхинолин-7-ил)этан-1-она (0,39 г, 1,92 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) по порциям добавляли борогидрид натрия (0,108 г, 2,88 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 95% (0,38 г, бесцветная жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,81 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,15-8,30 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,69-7,78 (m, 2H), 5,47 (d, J=5,8 Гц, 1H), 4,92-5,00 (m, 1H), 1,42 (t, J=8,6 Гц, 3H).

Стадия 3: 4-хлор-7-(1-хлорэтил)хинолин.

К перемешиваемому раствору 1-(4-хлорхинолин-7-ил)этан-1-ола (0,38 г, 1,82 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,4 мл, 5,4 ммоль) при 0°C и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и высушивали под вакуумом и использовали как есть на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 97% (0,4 г, бесцветная жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,89 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,21-8,26 (m, 2H), 7,87-7,92 (m, 2H), 5,63 (q, J=8,8 Гц, 1H), 1,91 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 226,0 (M+N), Rt 3,54 мин, 94,58% (Макс.).

Промежуточное соединение 13: 5-(1-хлорэтил)бензо[с][1,2,5]оксадиазол.



Стадия 1: 1-(бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-ил)этан-1-он.

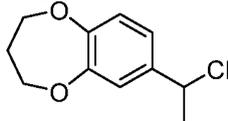
Раствор 5-бромбензо[с][1,2,5]оксадиазола (3 г, 15,0 ммоль, Combiblocks) в толуоле (10 мл) дегазировали в течение 30 мин. Добавляли 1-этоксивинилтрибутилолово (6,01 мл, 16,5 ммоль, Frontier Scientific) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,16 г, 1,65 ммоль) при к.т., и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. Добавляли водный раствор HCl (20 мл, 6 н.) и смесь перемешивали в течение 1 часа при к.т. Ее концентрировали и нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO₃ (25 мл). Продукт экстрагировали ДХМ (100 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 60% (1,5 г, твердое бледно-желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,90 (s, 1H), 8,14 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,98-7,39 (m, 1H), 2,72 (s, 3H). ЖХМС: (Метод В) 162,0 (M+N), Rt 4,6 мин, 98,01% (Макс.). Стадия 2: 1-(бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-ил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 1-(бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-ил)этан-1-она (1,4 г, 8,53 ммоль) в сухом MeOH (20 мл) по порциям добавляли борогидрид натрия (0,48 г, 12,7 ммоль, spectrochem) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ (60 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 98% (1,3 г, твердое бледно-желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,85-6,82 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,36-4,30 (m, 1H), 1,43 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Стадия 3: 5-(1-хлорэтил)бензо[с][1,2,5]оксадиазол.

К перемешиваемому раствору 1-(бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-ил)этан-1-ола (1 г, 6,09 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (1,3 мл, 1,82 ммоль, spectrochem) при 0°C и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 91% (1,01 г, коричневая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,77-7,75 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 4,86-4,82 (m, 1H), 1,87 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 14: 7-(1-хлорэтил)-3, 4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин.



Стадия 1: 1-(3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ил)этан-1-он.

Титульное соединение синтезировали, следуя протоколу, описанному для промежуточного соединения 13, стадия 1, с использованием 7-бром-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепина (3 г, 13,0 ммоль, Alfa aesar) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 50 % (1,25 г, твердое желтое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,57-7,52 (m, 2H), 7,05 (d, J=8,3 Гц, 1H), 4,25-4,18 (m, 4H), 2,16 (t, J=5,7 Гц, 2H), 1,73 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 193,0 (M+N), Rt 3,2 мин, 91,5% (Макс.).

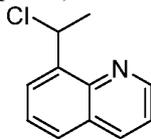
Стадия 2: 1-(3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ил)этан-1-ол.

Титульное соединение синтезировали, следуя протоколу, описанному для промежуточного соединения 13, стадия 2, с использованием 1-(3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ил)этан-1-она (1,21 г, 6,2 ммоль) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 94% (1,1 г, коричневая жидкость). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,57-7,52 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 4H), 2,14 (t, J=11,2 Гц, 2H), 1,71 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Стадия 3: 7-(1-хлорэтил)-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин.

Титульное соединение синтезировали, следуя протоколу, описанному для промежуточного соединения 13, стадия 3, с использованием 1-(3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ил)этан-1-ола (1,15 г, 5,92 ммоль) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт использовали без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 90% (1,0 г, коричневая жидкость). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,06-7,02 (m, 2H), 6,93 (d, J=8,1 Гц, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 4H), 2,14 (t, J=11,2 Гц, 2H), 1,73 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 15: 8-(1-хлорэтил)хинолон.



Стадия 1: 1-(хинолин-8-ил)этан-1-он.

Раствор 8-бромхинолина (3 г, 14,4 ммоль, Combiblock) в толуоле (10 мл) дегазировали в течение 30 мин. К указанному раствору добавляли 1-этоксивинилтрибутилолово (5,72 мл, 15,8 ммоль, Frontier Scientific) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,01 г, 1,44 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. Добавляли водный раствор HCl (20 мл, 6 н.), и смесь перемешивали в течение 1 часа при к.т. Ее концентрировали и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ (25 мл). Требуемый продукт экстрагировали ДХМ (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 60% (1,5 г, коричневая жидкость). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,01-8,99 (m, 1H), 8,46 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,86 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 2,82 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 172,0 (M+N), Rt 0,82 мин, 98,9% (Макс.).

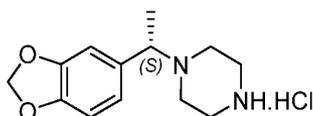
Стадия 2: 1-(хинолин-8-ил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 1-(хинолин-8-ил)этан-1-она (1,5 г, 8,72 ммоль) в сухом MeOH (20 мл) по порциям добавляли борогидрид натрия (0,49 г, 13,0 ммоль, Spectrochem) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Ее концентрировали, разбавляли ДХМ (60 мл), промывали водой (10 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей, неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 79% (1,2 г, коричневая жидкость). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,02-8,95 (m, 1H), 8,49 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (t, J=8,5 Гц, 2H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 5,17 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,90-4,95 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 174,0 (M+N), Rt 1,31 мин, 95,4% (Макс.).

Стадия 3: 8-(1-хлорэтил)хинолин.

К перемешиваемому раствору 1-(хинолин-8-ил)этан-1-ола (0,30 г, 1,72 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,4 мл, 2,89 ммоль, spectrochem) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 часа. Ее концентрировали, и полученный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 96% (0,28 г, серая жидкость). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,02 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,50 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,73-7,64 (m, 2H), 6,64 (t, J=8,0 Гц, 1H), 1,96 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 192,0 (M+N), К.т. 2,81 мин, 95,7% (Макс.).

Промежуточное соединение 16: (S)-1-(1-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазина гидрохлорид.



Стадия 1: (R)-N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К смеси 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-она (105,7 г, 644,6 ммоль), (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфинамида (85,79 г, 709 ммоль) в ТГФ (1,0 л) добавляли этоксид титана(IV) (294,06 г, 1289,2 ммоль) при к.т. в течение 30 мин и нагревали с обратным холодильником в течение 35 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи ВЭЖХ. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и медленно гасили водой (500 мл). Наблюдаемый осадок фильтровали через слой целита (100 г) и промывали EtOAc (2,0 л). Органический слой промывали водой (500 мл), солевым раствором (300 мл) и высушивали над Na₂SO₄ (100 г), и выпаривали под вакуумом при 50°C. Полученный неочищенный продукт совместно перегоняли с толуолом (2×500 мл) и использовали как есть на следующей стадии без дальнейшей очистки (164 г, коричневая жидкость). ЖХМС: (Метод А) 268,0 (M+H), Rt 3,87 мин, 83,05% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,81 мин, 57,62% (Макс.).

Стадия 2: (R)-N-((S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К перемешиваемому раствору (R)-N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (96 г, 359 ммоль) в ТГФ (960 мл) добавляли L-Selectride (539 мл, 539 ммоль, 1 М раствор в ТГФ) в атмосфере азота при -50°C в течение 30 мин и перемешивали в течение 1 ч. Завершение реакции подтверждали при помощи ТСХ. Реакционную смесь гасили метанолом (150 мл), водой (750 мл) и перемешивали в течение ночи при к.т. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Объединенный органический слой промывали насыщ. NH₄Cl (2×250 мл), солевым раствором (250 мл), высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом при 50°C. Полученный неочищенный продукт (в виде светло-коричневого густого масла) разбавляли петролейным эфиром (250 мл) и перемешивали при -20°C в течение 30 мин. Полученный осадок фильтровали и промывали петролейным эфиром (2×100 мл). Его высушивали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 70,2% (68 г, Грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,89 (s, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 5,99-5,95 (m, 2H), 5,25 (d, J=5,2 Гц, 1H), 4,30 (q, J=6,0 Гц, 1H), 1,39 (d, J=1,6 Гц, 3H), 1,11-1,06 (m, 9H). ЖХМС: (Метод А) 270,0 (M+H), Rt 3,66 мин, 99,65% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,62 мин, 99,69% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод С) Rt 9,71 мин, 100%.

Стадия 3: (S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин.

К перемешиваемому раствору (R_S)-N-((S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (68 г, 252 ммоль) в MeOH (680 мл) добавляли тионилхлорид (74,3 г, 630 ммоль) при 0°C в течение 15 мин, полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Завершение реакции подтверждали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом при 50°C. Полученный осадок суспендировали в EtOAc (300 мл), фильтровали и промывали EtOAc (150 мл). Продукт подщелачивали 30% водным раствором аммиака (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2×250 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (1×150 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 92,84% (38,3 г, коричневая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,95 (s, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 5,95 (s, 2H), 3,90 (q, J=6,56 Гц, 1H), 1,85 (s, 2H), 1,19 (m, J=6,56 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 149,0 (M-16), Rt 1,65 мин, 99,56% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,60 мин, 99,61% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод В) К.т. 11,11 мин, 100%.

Стадия 4: (S)-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-тозилпиперазин.

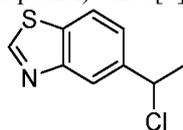
К перемешиваемому раствору (S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амина (41 г, 248 ммоль) в DIPEA (86,6 мл, 496 ммоль) добавляли N,N-бис(2-хлорэтил)-п-толуолсульфонамид (80,74 г, 273 ммоль) при к.т., полученную смесь нагревали при 105°C в течение ночи. Завершение реакции подтверждали при помощи ТСХ, и реакционную смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали EtOAc (2×500 мл). Объединенный органический слой промывали водой (200 мл), солевым раствором (200 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителя, полученное неочищенное твердое вещество суспендировали в петролейном эфире (350 мл) и перемешивали в течение 10 мин при к.т. Суспензию фильтровали и промывали Et₂O (2×200 мл), и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 63,2% (61 г, Грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,59 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,2 Гц, 2H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,69 (d, J=7,4 Гц, 1H), 5,96 (s, 2H), 3,32 (q, J=7,76 Гц, 1H), 2,81-2,80 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 4H), 1,18 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,2 (M+H), Rt 3,40 мин, 98,09% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,30 мин, 98,69% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 15,79 мин, 100,00%.

Стадия 5: (S)-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазина гидрохлорид.

К смеси (S)-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-тозилпиперазина (61 г, 157 ммоль) и 4-гидроксибензойной кислоты (65,01 г, 471 ммоль) добавляли HCl в уксусной кислоте (244 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Завершение реакции подтверждали при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (400 мл). Осадок фильтровали через слой целита и

промывали водой (200 мл). Водный фильтрат промывали EtOAc (4×300 мл) и подщелачивали до pH 11 при помощи пеллета NaOH (30 г) при 0°C (во время подщелачивания цвет жидкости менялся на светло-черный). Продукт экстрагировали EtOAc (4×300 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом. Полученное светло-черное масло разбавляли в 1,4 Диоксане (50 мл) и охлаждали до 0°C, и добавляли 4,5 н. раствор HCl в диоксане (100 мл) и перемешивали в течение 15 мин при к.т. Растворитель выпаривали при 45°C под пониженным давлением с получением титупного соединения (твердое бледно-коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,11 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,55-4,52 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 4H), 1,68 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 235,3 (M+H), Rt 1,53 мин, 95,85% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,52 мин, 95,06% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод А) Rt 8,11 мин, 100%.

Промежуточное соединение 17: 5-(1-хлорэтил)бензо[d]тиазол.



Стадия 1: 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-он.

Титупное соединение получали согласно методике, описанной для промежуточного соединения 6, стадия 1, с использованием 5-бромбензо[d]тиазола (3 г, 14 ммоль) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титупного соединения. Выход: 64,5% (1,6 г, твердое бледно-желтое вещество). ЖХМС: (Метод А) 178,0 (M+H), Rt 2,61 мин, 81,8% (Макс.).

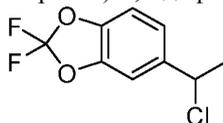
Стадия 2: 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-она (1,6 г, 9,0 ммоль) в метаноле (20 мл) медленно добавляли борогидрид натрия (683 мг, 18 ммоль) при 0°C и перемешивали 1,5 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ, и растворители выпаривали при 45°C под вакуумом. Осадок разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Органический слой выпаривали при 40°C с получением титупного соединения. Выход: 91,9% (1,49 г, твердое бледно-коричневое вещество). ЖХМС: (Метод А) 180,0 (M+H), Rt 2,35 мин, 92,8% (Макс.).

Стадия 3: 5-(1-хлорэтил)бензо[d]тиазол.

Титупное соединение синтезировали из 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ола (1,49 г, 8,3 ммоль) согласно общей методике В. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: количественный (1,64 г, твердое бледно-желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,43 (s, 1H), 8,19-8,17 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 1H), 5,57-5,52 (m, 1H), 1,87 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 198,0 (M+H), Rt 3,98 мин, 62,0% (Макс.).

Промежуточное соединение 18: 5-(1-хлорэтил)-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол.



Стадия 1: 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-он.

Титупное соединение получали согласно методике, описанной для промежуточного соединения 6, стадия 1, с использованием 5-бром-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксола (3 г, 12,6 ммоль) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титупного соединения. Выход: 94,86% (2,4 г, твердое бледно-коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,94-7,91 (m, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,55 (d, J=8,4 Гц), 2,57 (s, 3H).

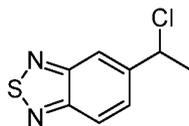
Стадия 2: 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-ол.

Титупное соединение получали согласно методике, описанной для промежуточного соединения 17, стадия 2, с использованием 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-она (2,5 г, 12,4 ммоль) в качестве исходного вещества. После выпаривания растворителя, титупный продукт выделяли и использовали далее без дальнейшей очистки. Выход: 91,08% (2,3 г, Черная жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,34-7,30 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 4,75-4,69 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Стадия 3: 5-(1-хлорэтил)-2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол.

Титупное соединение синтезировали из 1-(2,2-дифторбензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-ола (1 г, 4,9 ммоль) согласно общей методике В. Выход: 92,5% (1 г, черный гель). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,59 (d, J=2 Гц, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 5,38 (q, J=6,8 Гц, 1H), 1,78 (d, J=8 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 19: 5-(1-хлорэтил)бензо[c][1,2,5]тиадиазол.



Стадия 1: 1-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-ил)этан-1-он.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной для промежуточного соединения 6, стадия 1, с использованием 5-бромбензо[с][1,2,5]тиадиазола (3 г, 13,9 ммоль) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 76,61% (1,9 г, твердое бледно-коричневое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,84 (s, 1H), 8,20-8,13 (m, 2H), 2,76 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 178,9 (M+H), Rt 4,81 мин, 43,23% (Макс.).

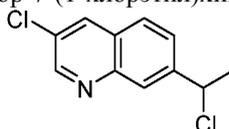
Стадия 2: 1-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-ил)этан-1-ол.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной для промежуточного соединения 17, стадия 2, с использованием 1-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-ил)этан-1-она (1,9 г, 10,6 ммоль) в качестве исходного вещества. После выпаривания растворителя титульное соединение выделяли и использовали без дальнейшей очистки. Выход: 88,5% (1,7 г, темно-коричневая жидкость). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,02 (d, J=9,08 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 5,50 (d, J=4,36 Гц, 1H), 4,93-4,88 (m, 1H), 1,40 (d, J=6,48 Гц, 3). ЖХМС: (Метод А) 181,0 (M+H), Rt 2,05 мин, 95,01% (Макс.).

Стадия 3: 5-(1-хлорэтил)бензо[с][1,2,5]тиадиазол.

Титульное соединение синтезировали из 1-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-ил)этан-1-ола (1,7 г, 9,4 ммоль) согласно общей методике В. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: количественный (1,9 г, коричневое масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,17-8,12 (m, 2H), 7,88-7,85 (m, 1H), 5,62-5,57 (m, 1H), 1,89 (d, J=6,76 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 20: 3-хлор-7-(1-хлорэтил)хинолин.



Стадия 1: 1-(3-хлорхинолин-7-ил)этан-1-он.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной для промежуточного соединения 6, стадия 1, с использованием 7-бром-3-хлорхинолина (1 г, 4,12 ммоль) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 71,5% (0,6 г, твердое бледно-желтое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,02 (s, 1H), 8,69-8,66 (m, 2H), 8,14-8,07 (m, 2H), 2,75 (s, 3H).

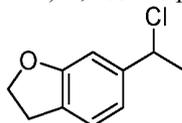
Стадия 2: 1-(3-хлорхинолин-7-ил)этан-1-ол.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной для промежуточного соединения 17, стадия 2, с использованием 1-(3-хлорхинолин-7-ил)этан-1-она (0,6 г, 2,9 ммоль) в качестве исходного вещества. После выпаривания растворителя титульное соединение выделяли и использовали без дальнейшей очистки. Выход: 99,2% (0,6 г, бледно-желтое масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,87-8,86 (d, J=2,48 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,98-7,93 (m, 2H), 7,69-7,67 (m, 1H), 5,45 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,95-4,93 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,48 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 208,0 (M+H), Rt 2,59 мин, 96,46% (Макс.).

Стадия 3: 3-хлор-7-(1-хлорэтил)хинолин.

Титульное соединение синтезировали из 1-(3-хлорхинолин-7-ил)этан-1-ола (0,600 г, 2,89 ммоль) согласно общей методике В. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: количественный (0,655 г, бледно-желтое масло). ЖХМС: (Метод А) 227,9 (M+H), Rt 4,55 мин, 90,09% (Макс.).

Промежуточное соединение 21: 6-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензофуран.



Стадия 1: 1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-он.

Титульное соединение получали согласно методике, описанной для промежуточного соединения 6, стадия 1, с использованием 6-бром-2,3-дигидро-1-бензофурана (1 г, 5,03 ммоль) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 73,7% (0,6 г, твердое бледно-желтое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,48 (d, J=7,64 Гц, 1H), 7,37-7,35 (d, J=7,68 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,58 (t, J=8,76 Гц, 2H), 3,24 (t, J=8,76 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 163,2 (M+H), Rt 3,01 мин, 97,60% (Макс.).

Стадия 2: 1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ол.

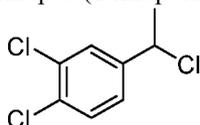
Титульное соединение получали согласно методике, описанной для промежуточного соединения 17, стадия 2, с использованием 1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-она (0,6 г, 3,7 ммоль) в качестве исходного вещества. После выпаривания растворителя титульное соединение выделяли и использовали

без дальнейшей очистки. Выход: 88,30% (0,53 г, бесцветная жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,11 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,04 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,63-4,61 (m, 1H), 4,48 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,11 (t, $J=8,8$ Гц, 2H), 1,25 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 147,0 (M - 17H), Rt 2,64 мин, 89,95% (Макс.).

Стадия 3: 6-(1-хлорэтил)-2,3-дигидробензофуран.

Титульное соединение синтезировали из 1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этан-1-ола (0,53 г, 3,23 ммоль) согласно общей методике В. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: количественный (0,58 г, коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,20 (d, $J=7,56$ Гц, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,29-5,24 (m, 1H), 4,53 (t, $J=8,72$ Гц, 2H), 3,15 (t, $J=8,76$ Гц, 2H), 1,75 (d, $J=6,76$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 147,0 (M - 35H), Rt 3,76 мин, 83,62% (Макс.).

Промежуточное соединение 22: 1,2-дихлор-4-(1-хлорэтил)бензол.



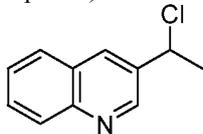
Стадия 1: 1-(3,4-дихлорфенил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 3,4-дихлорацетофенона (4 г, 21,15 ммоль, Aldrich) в сухом MeOH (80 мл) по порциям добавляли борогидрид натрия (0,96 г, 25,39 ммоль, spectrochem) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Ее охлаждали до 0°C и гасили при помощи ледяной воды (10 мл). Растворители удаляли под пониженным давлением, и полученный осадок растворяли в ДХМ (50 мл). Органический слой промывали водой (25 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 95% (3,8 г, бесцветная жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,57-7,55 (m, 2H), 7,33 (d, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,38 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 1,30 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Стадия 2: 1,2-дихлор-4-(1-хлорэтил)бензол.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики В, с использованием 1-(3,4-дихлорфенил)этан-1-ола (1,5 г, 7,85 ммоль) и тионилхлорида (1,14 мл, 15,7 ммоль) в качестве исходных веществ. Его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 97% (1,6 г, бесцветная жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,75 (s, 1H), 7,65-7,43 (m, 2H), 5,74-5,32 (m, 1H), 1,35 (d, $J=8,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 23: 3-(1-хлорэтил)хинолин.



Стадия 1: 1-(хинолин-3-ил)этан-1-ол.

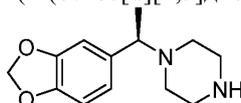
К перемешиваемому раствору 1-(хинолин-3-ил)этан-1-ола (1 г, 5,85 ммоль) в метаноле (10 мл) медленно добавляли борогидрид натрия (442 мг, 11,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ.

Реакционную смесь выпаривали при 45°C под вакуумом. Полученную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей титульное соединение выделяли и использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 89,1% (900 мг, твердое бледно-коричневое вещество). ЖХМС: (Метод А) 174,0 (M+H), Rt 1,37 мин, 99,3% (Макс.).

Стадия 2: 3-(1-хлорэтил)хинолин.

Соединение 3-(1-хлорэтил)хинолин синтезировали из 1-(хинолин-3-ил)этан-1-ола (900 мг, 5,2 ммоль) согласно общей методике В. Выход: количественный (993 мг, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,64 (s, 1H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,77-6,73 (m, 1H), 5,78- 5,75 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,19-3,15 (m, 4H), 2,53-2,49 (m, 4H), 1,27 (d, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 192,0 (M+H), Rt 2,28 мин, 99,4% (Макс.).

Промежуточное соединение 24: (R)-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин.



Стадия 1: (R)-N-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К смеси 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-ола (260 г, 1584 ммоль), (R)-(+)-2-Метил-2-пропансульфинамида (210,3 г, 1742 ммоль) в ТГФ (2,3 л) добавляли титана(IV)этоксид (722 г, 3168 ммоль) при к.т. в течение 30 мин и нагревали с обратным холодильником в течение 30 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи ВЭЖХ. Реакционную массу охлаждали до к.т. и медленно гасили водой (1000 мл). Наблюдаемый осадок фильтровали через слой целита (350 г), и фильтровальный осадок промывали этилацетатом (2×1,5 л). Объединенный органический слой промывали водой (1,5 л), соевым

раствором (1,5 л) и высушивали над сульфатом натрия (250 г) и выпаривали под вакуумом при 50°C. Полученное твердое вещество совместно перегоняли с толуолом (2×1000 мл) и использовали на следующей стадии как есть. Выход: количественный (580 г, коричневая жидкость). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,83 мин, 53,3% (Макс.).

Стадия 2: (R)-N-((R)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К перемешиваемому раствору (R)-N-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6 г, 22,0 ммоль) в ТГФ (100 мл) медленно добавляли борогидрид натрия (2,5 г, 67,4 ммоль) при 0° С и затем перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Завершение реакции было подтверждено при помощи ТСХ. Наблюдаемый осадок фильтровали через слой целита (30 г) и промывали EtOAc (2×50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали над Na₂SO₄ (20 г), и выпаривали под вакуумом при 50°C. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (25% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения. Выход: 66,2% (4 г, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,97 (s, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 5,97-5,96 (m, 2H), 5,25 (d, J=7,1 Гц, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,08 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 270,0 (M+H), Rt 3,79 мин, 96,41% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,76 мин, 96,84% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод С) Rt 7,71 мин, 97,5%.

Стадия 3: (R)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амин.

К перемешиваемому раствору (R)-N-((R)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4 г, 14,86 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли раствор хлороводорода в метаноле (18,5 мл, 74,3 ммоль, 4M) при 0°C в течение 15 мин и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Завершение реакции было подтверждено при помощи ТСХ. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом при 50°C. К полученному неочищенному веществу добавляли EtOAc (50 мл) и фильтровали, и фильтровальный осадок промывали EtOAc (50 мл). Твердую гидрохлоридную соль подщелачивали вод. аммиаком (30% мас./об., 25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (1×50 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 85% (2,1 г, коричневая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,95 (s, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 5,95-5,93 (m, 2H), 3,90 (q, J=6,5 Гц, 1H), 1,86-1,85 (brs, 2H), 1,17 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 149,0 (M -16), Rt 1,66 мин, 96,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,59 мин, 96,86% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод В) Rt 7,12 мин, 97,76%.

Стадия 3: (R)-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-тозилпиперазин.

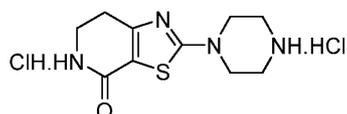
К перемешиваемому раствору (R)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этан-1-амина (2 г, 12,1 ммоль) в DIPEA (4,22 мл, 24,2 ммоль) добавляли N,N-бис(2-хлорэтил)-п-толуолсульфонамид (3,9 г, 13,3 ммоль) при к.т., и полученную смесь нагревали до 105°C в течение 18 ч. Завершение реакции было подтверждено при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом. К полученному неочищенному твердому веществу добавляли гексан (50 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при к.т. Ее фильтровали, и твердое вещество промывали Et₂O (2×50 мл) и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 63,8% (3 г, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,59 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,69-6,6 (m, 1H), 5,97-5,95 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 2,81-2,80 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 4H), 1,18 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (M+H), Rt 3,39 мин, 98,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,30 мин, 99,53% (Макс.), Хиральная ВЭЖХ: (Метод А) Rt 15,54 мин, 97,58%.

Стадия 5: (R)-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин.

К реакционной смеси (R)-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-тозилпиперазина (2,7 г, 6,9 ммоль) и 4-гидроксibenзойной кислоты (2,8 г, 20,8 ммоль) добавляли HBr в уксусной кислоте (30% мас./об., 14 мл) при 0°C и перемешивали в течение ночи при к.т. Завершение реакции было подтверждено при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл), и полученный осадок фильтровали через слой целита. Слой целита промывали водой (50 мл).

Водный слой промывали EtOAc (4×50 мл) и подщелачивали до pH 11 при помощи пеллета NaOH (10 г) при 0°C. Продукт экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 92% (1,5 г, твердое темно-коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,84-6,81 (m, 2H), 6,72-6,71 (m, 1H), 5,97-5,95 (m, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 4H), 2,26-2,19 (m, 4H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 235,3 (M+H), Rt 1,56 мин, 96,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,50 мин, 96,9% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод А) Rt 10,13 мин, 98,04%.

Промежуточное соединение 25: 2-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-она дигидрохлорид.



Стадия 1: трет-бутил-3-бром-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (1 г, 4,69 ммоль) в сухом CCl_4 (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,83 г, 4,69 ммоль) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 10-15°C в течение 2 ч. Затем ее выпаривали под пониженным давлением. Добавляли воду (10 мл), и требуемый продукт экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного продукта. Выход: 99% (1,4 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 5,50 (s, 1H), 3,74-3,71 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 193,8 (M-Вос+H), Rt 2,93 мин, 81,51% (Макс.).

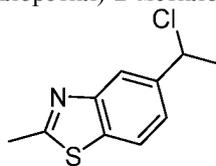
Стадия 2: трет-бутил-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-оксо-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилата (синтезирован согласно примеру 5, стадия 1, 1,31 г, 5,36 ммоль) в изопропанол (15 мл) при к.т. добавляли трет-бутил-3-бром-2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат, полученный на первой стадии (1,3 г, 4,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Ее охлаждали до к.т. и выпаривали под пониженным давлением. Добавляли воду (10 мл), и требуемый продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2×30 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением титульного продукта. Выход: 74% (1,42 г, твердое желтое вещество). ЖХМС: (Метод А) 239,0 (M-Вос+H), Rt 0,70 мин, 48,39% (Макс.).

Стадия 3: 2-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-она дигидрохлорид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-4-оксо-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата, полученного на предыдущей стадии (1,3 г, 2,96 ммоль), в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M раствор, 13 мл, 10 об.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Ее выпаривали и добавляли ДХМ (15 мл), и выпаривали. Данную процедуру повторяли дважды с получением титульного продукта, который использовали без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 99% (0,82 г, грязно-белое твердое вещество).

Промежуточное соединение 26: 5-(1-хлорэтил)-2-метилбензо[d]тиазол.



Стадия 1: 2-метилбензо[d]тиазол-5-карбоновая кислота.

4-Хлор-3-нитробензойную кислоту (10 г, 50,25 ммоль) и сульфид натрия (33,3 г, 427 ммоль) нагревали до плавления и перемешивали в течение 20 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., и добавляли уксусный ангидрид (11,7 мл, 115 ммоль) и уксусную кислоту (4,3 мл, 75,3 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 мин и охлаждали до к.т. Добавляли воду (50 мл) и EtOAc (100 мл), и смесь перемешивали в течение 20 мин. Полученную массу фильтровали через целит, промывали EtOAc (50 мл). Объединенный фильтрат промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Слой целита дополнительно промывали EtOH (3×100 мл), и фильтрат фильтровали через силикагель и концентрировали под пониженным давлением. Обе фракции смешивали и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки (твердое коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 9,88 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 2H), 2,79 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 194,0 (M+H), Rt 2,73 мин, 59,03% (Макс.).

Стадия 2: (2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору 2-метилбензо[d]тиазол-5-карбоновой кислоты, полученной на предыдущей стадии (3,7 г, 19,7 ммоль), в сухом ТГФ (35 мл) добавляли алюмогидрид лития (2M в ТГФ, 19,2 мл, 38,34 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Ее охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором Na_2SO_4 и фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли EtOAc (50 мл), промывали соевым раствором (10 мл), водой (10 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки (желтое масло). ЖХМС: (Метод А) 180,0 (M+H), Rt 1,95 мин, 40,76% (Макс.).

Стадия 3: 2-метилбензо[d]тиазол-5-карбальдегид.

К перемешиваемому раствору (2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)метанола (0,6 г, 3,35 ммоль) в сухом ДХМ (6 мл) добавляли NaHCO_3 (1,12 г, 13,4 ммоль) и затем реагент Десса-Мартина (2,84 г, 6,70 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Ее разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали водой (15 мл), 10% раствором NaHCO_3 (15 мл), соевым раствором (15 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Титульный продукт получали после выпаривания растворителей. Выход: 99% (0,65 г, коричневая жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 10,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,80-7,79 (m, 2H), 2,86 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 178,0 (M+H), Rt 2,84 мин, 81,57% (Макс.).

Стадия 4: 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ол.

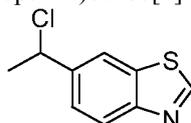
К перемешиваемому раствору 2-метилбензо[d]тиазол-5-карбальдегида (0,65 г, 3,67 ммоль) в ТГФ

(6 мл) добавляли бромид метилмагния (1,4М в смеси ТГФ:Толуол 1:3, 3,9 мл, 5,50 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и затем гасили насыщенным раствором NH₄Cl (5 мл) при 0°C. Ее разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Титульный продукт получали после выпаривания растворителей (коричневая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,97-7,95 (m, 1H), 7,51-7,50 (m, 2H), 5,29 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,87-4,86 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,37(d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 194,0 (M+H), Rt 2,53 мин, 73,53% (Макс.).

Стадия 5: 5-(1-хлорэтил)-2-метилбензо[d]тиазол.

К перемешиваемому раствору 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ола (0,35 г, 3,67 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,27 мл, 3,62 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и концентрировали. ДХМ (15 мл) добавляли и выпаривали. Данную процедуру повторяли второй раз с получением титульного продукта. Его использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 90% (0,38 г, коричневая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,01-8,00 (m, 2H), 7,54-7,52 (m, 1H), 5,53-5,51 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,86 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 212,0 (M+H), Rt 2,61 мин, 58,89% (Макс.).

Промежуточное соединение 27: 6-(1-хлорэтил)бензо[d]тиазол.



Стадия 1: 1-(бензо[d]тиазол-6-ил)этан-1-он.

Раствор 6-бромбензо[d]тиазола (1,2 г, 5,61 ммоль) в сухом толуоле помещали в инертную атмосферу. При к.т. добавляли 1-этоксивинилтрибутилолово (3,0 г, 8,41 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (0,39 г, 0,56 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Ее охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт перемешивали в водном растворе HCl (6 н., 20 мл) в течение 1 ч при к.т. Раствор концентрировали и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃. Требуемый продукт экстрагировали ДХМ (60 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Его очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 60% (0,6 г, твердое желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,59 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,17 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J=8,0 Гц, 1H), 2,75 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 178,0 (M+H), Rt 1,97 мин, 94,50% (Макс.).

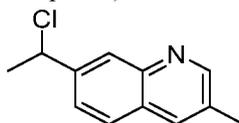
Стадия 2: 1-(бензо[d]тиазол-6-ил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 1-(бензо[d]тиазол-6-ил)этан-1-она, полученного на предыдущей стадии (0,6 г, 3,39 ммоль), в сухом MeOH (20 мл) по порциям добавляли борогидрид натрия (0,38 г, 10,2 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Ее концентрировали, разбавляли ДХМ (50 мл), промывали водой (15 мл), соевым раствором (10 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителя получали титульный продукт, и его использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 66% (0,4 г, коричневая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,88 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,37 (d, J=2,8 Гц, 1H), 1,92 (s, 3H).

Стадия 3: 6-(1-хлорэтил)бензо[d]тиазол.

К перемешиваемому раствору 1-(бензо[d]тиазол-6-ил)этан-1-ола (0,4 г, 2,25 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,3 мл, 4,5 ммоль) при 0°C, и полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Ее концентрировали. Добавляли ДХМ (5 мл) и снова выпаривали. Данную процедуру повторяли дважды с получением титульного продукта, который использовали без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 98% (430 мг, коричневая жидкость).

Промежуточное соединение 28: 7-(1-Хлорэтил)-3-метилхинолин.



Стадия 1: 7-бром-3-метилхинолин.

К раствору 4-бром-2-нитробензальдегида (5 г, 21,7 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли железные опилки (4,85 г, 86,9 ммоль) и затем водный раствор HCl (0,1 н., 15 мл). Полученную реакционную смесь тщательно перемешивали при 95°C в течение 2 ч. За ходом реакции следили при помощи ТСХ. После завершения восстановления добавляли пропиональдегид (1,5 мл, 21,7 ммоль) и KOH (1,46 г, 26,0 ммоль, двумя порциями) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т., разбавляли ДХМ (30 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат промывали водой (50 мл), и водный слой экстрагировали ДХМ (2×100 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали

при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения. Выход: 52% (2,5 г, твердое бледно-желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,81 (s, 1H), 8,18-8,17 (m, 2H), 7,89 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J=1,9, 8,7$ Гц, 1H), 2,50 (s, 3H). ЖХМС: (Метод D) 223,9 (M+N), Rt 2,48 мин, 99,58% (Макс.).

Стадия 2: 1-(3-метилхинолин-7-ил)этан-1-он.

Перемешиваемый раствор 7-бром-3-метилхинолина, полученного на предыдущей стадии (2 г, 9,0 ммоль), в толуоле (20 мл) промывали азотом в течение 15-20 мин. Добавляли 1-этокси-1-(трибутилстаннил)этилен (3,9 мл, 11,7 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (0,31 г, 0,45 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т., фильтровали через целит и концентрировали под пониженным давлением. Добавляли водный раствор HCl (6 н., 30 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор нейтрализовали добавлением твердого бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения. Выход: 60% (1,1 г, твердое бледно-желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,90 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). ЖХМС: (Метод D) 186,0 (M+N), Rt 1,88 мин, 99,85% (Макс.).

Стадия 3: 1-(3-метилхинолин-7-ил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 1-(3-метилхинолин-7-ил)этан-1-она, полученного на предыдущей стадии (1,1 г, 5,9 ммоль), в MeOH (12 мл) по порциям добавляли борогидрид натрия (0,26 г, 7,1 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, добавляли полученную неочищенную воду и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали под пониженным давлением, и неочищенную массу очищали при помощи колоночной хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 55% (0,8 г, твердое желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,73 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,94-4,89 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,41 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод D) 188,1 (M+N), Rt 0,83 мин, 94,19% (Макс.).

Стадия 4: 7-(1-хлорэтил)-3-метилхинолин.

К перемешиваемому раствору 1-(3-метилхинолин-7-ил)этан-1-ола, полученного на предыдущей стадии (0,8 г, 4,2 ммоль), в ДХМ (8 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,61 мл, 8,5 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Завершение реакции было подтверждено при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 85% (0,75 г, твердое коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,68-5,63 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,90 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод D) 206,0 (M+N), Rt 2,12 мин, 91,94% (Макс.).

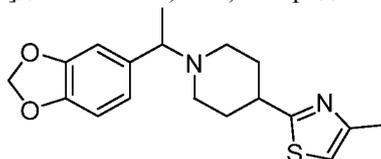
Промежуточное соединение 29: 1-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин.



К перемешиваемому раствору 2-хлор-3-(трифторметил)пиридина (1 г, 5,50 ммоль) в н-бутаноле (10 мл) добавляли 1-пиперазин (6,63 г, 77,12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Завершение реакции было подтверждено при помощи ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия (4 мл), и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 63% (0,8 г, бесцветная смола). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,50 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J=7,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 4H), 2,81-2,79 (m, 4H). ЖХМС: (Метод F) 232,0 (M+N), Rt 2,10 мин, 96,01% (Макс.).

Примеры

Пример 1: 2-(1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-ил)-4-метилтиазол.



Стадия 1: 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору изоникотиновой кислоты (6,0 г, 46,6 ммоль) в трет-BuOH (18 мл) добавляли раствор NaOH (12 мл, 3,71 г, 92,8 ммоль в 12 мл воды) при 10-15°C и затем ди-трет-бутилдикарбонат (10,1 г, 46,6 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали петролейным эфиром (3×25 мл). pH водного слоя доводили до 6-6,5 с использованием лимонной кислоты и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения. Выход: 73% (10,0 г, твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,25 (s, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 2,80-2,49 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 11H).

Стадия 2: трет-бутил-4-карбамоилпиперидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (10,0 г, 43,6 ммоль) в сухом ТГФ (150 мл) добавляли CDI (9,95 г, 65,6 ммоль) при 0-5°C, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0-5°C, и раствор подвергали воздействию непрерывного потока аммиака в течение 2 ч. Добавляли MeOH (30 мл), и поток аммиака продолжали применять в течение еще 2 часов при той же температуре. Реакционную смесь затем перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Ее концентрировали под пониженным давлением, и полученную неочищенную смесь растворяли в EtOAc и промывали 10% лимонной кислотой, 10% бикарбонатом натрия, водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,77 (s, 2H), 3,91-3,88 (m, 2H), 2,71-2,49 (m, 2H), 2,25-2,17 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 2H), 1,39-1,35 (m, 13H). ЖХМС: (Метод А) 130,2 (M+H), Rt 2,62 мин, 99,0% (Макс.).

Стадия 3: трет-бутил-4-карбамотиоилпиперидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамоилпиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 5,7 ммоль) в ТГФ (16 мл) добавляли реагент Лоуссона 2,53 г, 6,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч и затем перемешивали при к.т. в течение 16 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 10% лимонной кислотой, 10% бикарбонатом натрия, водой и соевым раствором, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 78% (1,09 г, бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,41 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 2,66-2,61 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,38-1,34 (m, 2H). ЖХМС: (Метод А) 245,2 (M+H), Rt 3,38 мин, 93,5% (Макс.).

Стадия 4: трет-бутил-4-(4-метилтиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,1 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,62 г, 6,5 ммоль) и бромацетон (0,84 г, 6,5 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ДХМ с 10% MeOH (5×25 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и очищали при помощи флэш-хроматографии (30% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения (бесцветное масло). ЖХМС: (Метод А) 283,0 (M+H), Rt 3,35 мин, 93,5% (Макс.).

Стадия 5: 4-метил-2-(пиперидин-4-ил)тиазола гидрохлорид.

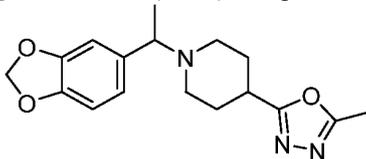
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-метилтиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,39 г, 1,38 ммоль) в сухом диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (3 н., 10 мл) при к.т., и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем ее концентрировали под пониженным давлением, и неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 99% (0,3 г, белое масло).

ЖХМС: (Метод В) 183,0 (M+H), Rt 3,21 мин, 92,5% (Макс.).

Стадия 6: 2-(1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-ил)-4-метилтиазол.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики Е с использованием гидрохлорида 4-метил-2-(пиперидин-4-ил)тиазола (0,3 г, 1,37 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,379 г, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,90 (s, 1H), 6,76-6,74 (m, 3H), 5,96 (s, 2H), 3,41-3,39 (m, 1H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 4H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 331,0 (M+H), Rt 2,54 мин, 95,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,54 мин, 97,3% (Макс.).

Пример 2: 2-(1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол.



Стадия 1: этил-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-карбоксилат.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием 4-пиперидинового эфира карбоновой кислоты (25 г, 159 ммоль) и промежуточного соединения 1 (49,87 г, 271 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (бледно-коричневая жидкость). ЖХМС: (Метод А) 306,0 (M+H), Rt 2,71 мин, 29,4% (Макс.).

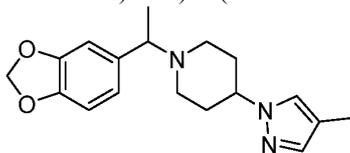
Стадия 2: 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-карбогидразид.

К перемешиваемому раствору этил-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-карбоксилата (4,3 г, 3,79 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляли гидразингидрат (3,79 г, 75 ммоль) при к.т. и перемешивали при 90°C в течение 3 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и полученный неочищенный продукт растворяли в EtOAc, промывали водой и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,88 (s, 1H), 6,83-6,81 (m, 2H), 6,73-6,71 (m, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,12 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,76-2,73 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 4H), 1,24-1,22 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 292,0 (M+H), Rt 1,71 мин, 96,0% (Макс.).

Стадия 3: 2-(1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-ил)-5-метил-1,3,4-оксадиазол.

Раствор 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-карбогидразида (0,18 г, 0,62 ммоль) в триэтилортоацетате (1,8 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт растворяли в EtOAc, промывали водой и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (бледно-коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,86 (s, 1H), 6,82 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,97 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 1H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,06-1,86 (m, 4H), 1,72-1,59 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 316,0 (M+H), Rt 2,10 мин, 95,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,10 мин, 96,9% (Макс.).

Пример 3: 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин.



Стадия 1: трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 1-вос-4-гидроксипиперидина (6,0 г, 29,8 ммоль) в сухом ДХМ (100 мл) медленно добавляли ТЕА (8,48 г, 89,5 ммоль) и мезилхлорид (5,12 г, 44,78 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Ее концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растворяли в ДХМ. Полученный раствор промывали солевым раствором, водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 99% (8,32 г, грязно-белое твердое вещество). ЖХМС: (Метод А) 180,2 (M+H), Rt 3,79 мин, 99,2% (Макс.). Стадия 2: трет-бутил-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((метилсульфонил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (6,8 г, 24 ммоль) в сухом ДМФА (80 мл) добавляли Cs₂CO₃ (23,45 г, 72 ммоль) и 4-метилпиразол (2 г, 24 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растворяли в ДХМ. Полученный раствор промывали солевым раствором, водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения (бесцветное масло). ЖХМС: (Метод А) 166,3 (масса удаления Вос), Rt 3,92 мин, 96,3% (Макс.).

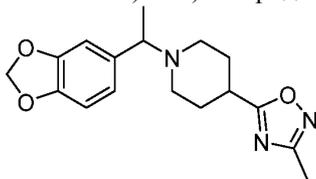
Стадия 3: 4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидина гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,81 г, 3,06 ммоль) в сухом диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (10 мл), реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром с получением титульного соединения. Выход: 82% (0,61 г, белое масло). ЖХМС: (Метод А) 166,3 (M+H), Rt 1,41 мин, 95,2% (Макс.).

Стадия 4: 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидин.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием гидрохлорида 4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиперидина и промежуточного соединения 1. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,95 (m, 2H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,43-3,42 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 1H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 4H), 1,99-1,92 (m, 3H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 314,0 (M+H), Rt 2,76 мин, 93,6% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 2,78 мин, 97,0% (Макс.).

Пример 4: 5-(1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол.



Стадия 1: этил-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-карбоксилат.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием 4- пиперидинового эфира карбоновой кислоты (25 г, 159 ммоль) и промежуточного соединения 1 (49,87 г, 271 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (бледно-коричневая жидкость). ЖХМС: (Метод А) 306,0 (M+H), Rt 2,71 мин, 29,4% (Макс.).

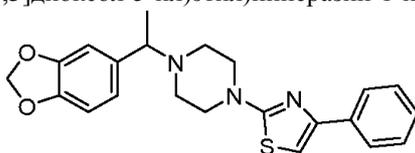
Стадия 2: 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору этил-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4- карбоксилата (1,0 г, 3,2 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли NaOH в воде (0,256 г, 6,5 ммоль, 1 мл водой) при 0°C и перемешивали в течение 20 ч при к.т. Реакционную смесь выпаривали при 40°C. К полученному неочищенному продукту добавляли ДХМ (30 мл) и воду (15 мл), и pH доводили до 6,5-7,0 с использованием лимонной кислоты. Реакционную смесь экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (30 мл) и выпаривали под пониженным давлением с получением титульного соединения, (бледно-коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,04-6,72 (m, 3H), 5,99-5,95 (m, 2H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 4H), 1,90-1,50 (m, 2H), 1,46-1,44 (m, 2H), 1,35 (d, J=7,6 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 278,0 (M+H), Rt 2,721 мин, 70,13% (Макс.).

Стадия 3: 5-(1-(1-(бензо[b][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-ил)-3-метил-1,2,4-оксадиазол.

К перемешиваемому раствору 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (290 мг, 1,05 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли HOBT (163 мг, 1,21 ммоль) и EDC.HCl (241 мг, 1,26 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли N'-гидроксиацетимидамид и перемешивали в течение в течение ночи при к.т. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный осадок растворяли в EtOAc (50 мл). EtOAc-слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Метод РВ) с получением титульного соединения (бледно-коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6,87 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,95 (m, 2H), 3,40 - 3,38 (m, 1H), 3,07-3,02 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13-1,85 (m, 6H), 1,35 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 316,2 (M+H), Rt 2,401 мин, 97,43% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,452 мин, 97,90% (Макс.).

Пример 5: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-фенилтиазол.



Стадия 1: трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилат.

К раствору 1-вос-пиперазина (5,0 г, 26,88 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли 1,1'-тиокарбонилдидимидазол (5,48 г, 29,56 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1 ч. Ее охлаждали до 0°C и добавляли раствор метанольного аммиака (50 мл, 7 н.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Затем ее разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 92% (4,0 г, твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,2 (m, 2H), 3,16-3,14 (m, 2H), 2,49-2,48 (m, 6H), 1,30 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 246,2 (M+H), Rt 2,93 мин, 95,3% (Макс.).

Стадия 2: трет-бутил-4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилата (0,5 г, 2,08 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,22 мл, 2,6 ммоль) и 2-бром-1-фенилэтан-1-он (0,52 г, 2,6 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 20 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали как есть на следующей стадии. Выход: 86% (0,5 г, бесцветная жидкость).

Стадия 3: 4-фенил-2-(пиперазин-1-ил)тиазола гидрохлорид.

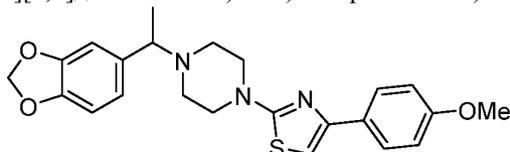
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-фенилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,5 г) в сухом диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (10 мл, 4 н.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч при той же температуре. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давле-

нием, и полученный неочищенный продукт суспендировали в диэтиловом эфире (10 мл). Его фильтровали и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 75% (350 мг, твердое желтое вещество). ЖХМС: (Метод А) 246,2 (М+Н), Rt 2,85 мин, 71,5% (Макс.).

Стадия 4: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-фенилтиазол.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики Е с использованием гидрохлорида 4-фенил-2-(пиперазин-1-ил)тиазола (0,2 г, 0,8 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,3 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (твердое желтое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,84-7,82 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,14-6,99 (m, 3H), 6,06 (s, 2H), 4,61-4,48 (m, 1H), 4,18-3,98 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 2H) 3,12-2,98 (m, 2H), 2,59-2,49 (m, 2H), 1,63 (br.s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 394,0 (М+Н), Rt 3,87 мин, 98,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,89 мин, 99,3% (Макс.).

Пример 6: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол.



Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилата (синтезирован согласно примеру 5, стадия 1, 1,0 г, 4,0 ммоль) в диоксане (20 мл), триэтиламин (0,6 мл, 8,3 ммоль) и 2-бром-1-(4-метоксифенил)этан-1-он (1,2 г, 5,3 ммоль) добавляли при к.т. и перемешивали при 90°C в течение 20 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей, полученный неочищенный продукт использовали как есть на следующей стадии. Выход: 53% (0,8 г, бледно-желтая жидкость).

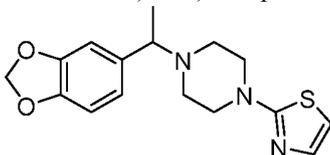
Стадия 2: 4-(4-метоксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)тиазола гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-(4-метоксифенил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,8 г) в сухом диоксане (5 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M, 10 мл) при к.т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире (10 мл), фильтровали и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 68% (400 мг, твердое желтое вещество). ЖХМС: (Метод А) 276,0 (М+Н), Rt 2,82 мин, 69,9% (Макс.).

Стадия 3: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-(4-метоксифенил)тиазол.

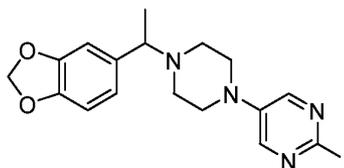
Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики Е с использованием гидрохлорида 4-(4-метоксифенил)-2-(пиперазин-1-ил)тиазола (0,5 г, 2,7 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,9 г, 5,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (твердое бледно-желтое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,76 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,94-6,91 (m, 3H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,78-6,76 (m, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,43-3,42 (m, 5H), 2,50 (m, 2H) 2,42-2,41 (m, 2H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 424,0 (М+Н), Rt 3,86 мин, 98,7% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,85 мин, 99,3% (Макс.).

Пример 7: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол.



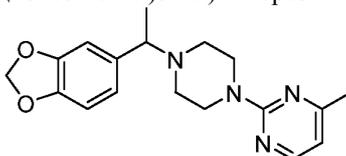
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,1 г, 0,37 ммоль) в сухом ДМСО (5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,15 г, 11,11 ммоль) и 2-бромтиазол (0,066 г, 0,407 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,20 (d, J=4,0 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,48 (s, 4H), 3,36 (s, 1H), 2,60-2,53 (m, 4H), 1,37 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 318,0 (М+Н), Rt 2,04 мин, 94,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,04 мин, 98,6% (Макс.).

Пример 8: -5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-йодпиримидин.



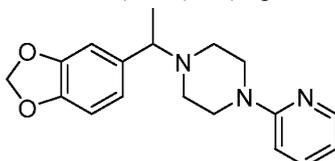
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,14 г, 0,51 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл) добавляли ТЕА (0,22 г, 2,20 ммоль) и 2-йод-5-хлорпиримидин (0,1 г, 0,415 ммоль), реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 140°C в течение 40 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 60% (83,46 мг, бледно-коричневое масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,47 (s, 2H), 6,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,66-3,64 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 439,0 (M+H), Rt 3,40 мин, 98,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,43 мин, 98,6% (Макс.).

Пример 9: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-метилпиримидин.



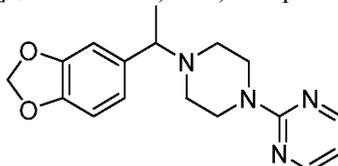
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,1 г, 0,37 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (0,22 г, 1,7 ммоль) и 2-хлор-4-метилпиримидин (0,109 г, 0,8 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (коричневое масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,17 (d, J=4,8 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,48 (d, J=4,8 Гц, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,40-3,34 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 327,0 (M+H), Rt 2,57 мин, 98,1% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,59 мин, 98,6% (Макс.).

Пример 10: 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-(пиридин-2-ил)пиперазин.



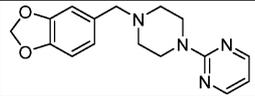
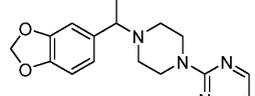
Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием 1-пиридил-2-пиперазина (0,2 г, 1,3 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,3 г, 1,63 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем, что приводило к образованию титульного соединения (бесцветное масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,07 (dd, J=2,0, 4,8 Гц, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,76-6,74 (m, 2H), 6,61-6,58 (m, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,34-3,33 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 312,0 (M+H), Rt 1,83 мин, 98,0% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,82 мин, 98,4% (Макс.).

Пример 11: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин.

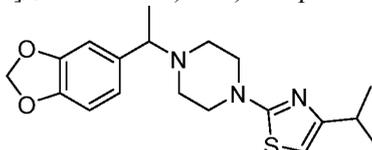


Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина (0,2 г, 1,21 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,366 г, 1,82 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В), что приводило к образованию титульного соединения (бесцветное масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 8,36 (d, J=4,8 Гц, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,66 (t, J=4,8 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,92-3,90 (m, 4H), 3,33 (m, 1H), 2,83 (m, 4H), 1,59 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 313,2 (M+H), Rt 2,45 мин, 99,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,44 мин, 99,8% (Макс.).

Как видно из нижеследующего сравнения, соединение из примера 11 демонстрирует намного большую ингибирующую активность в отношении OGA по сравнению со сходным соединением из примера 1 патента США 3299067, и таким образом является значительно более эффективным, чем указанное соединение из патента США 3299067, для показаний, упомянутых в настоящем документе.

Патент США 3299067 (Пример 1)		OGA IC ₅₀ = 998 нМ
Настоящее изобретение (Пример 11)		OGA IC ₅₀ = 125 нМ

Пример 12: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-изопропилтиазол.



Стадия 1: трет-бутил-4-(4-изопропилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилата (синтезирован согласно примеру 5, стадия 1, 1,2 г, 4,01 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,5 мл, 5,3 ммоль) и 1-бром-3-метилбутан-2-он (1,0 мл, 5,3 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и полученный неочищенный продукт использовали как есть на следующей стадии. Выход: 80% (0,8 г, бледно-желтое масло). ЖХМС: (Метод А) 312,0 (М+Н), Rt 3,24 мин, 95,2% (Макс.).

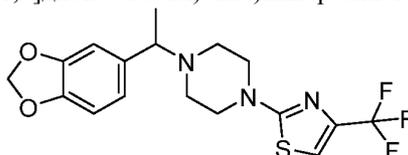
Стадия 2: 4-изопропил-2-(пиперазин-1-ил)тиазола гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-изопропилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,8 г, 2,4 ммоль) в сухом диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 N, 10 мл) при к.т. и перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром с получением титального соединения. Выход: 93% (1,2 г, бледно-желтое масло).

Стадия 3: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-изопропилтиазол.

Титальное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием гидрохлорида 4-изопропил-2-(пиперазин-1-ил)тиазола (0,57 г, 2,3 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,5 г, 2,3 ммоль). Полученный неочищенный продукт очищали при помощи MD Autorgrer (Метод С), что приводило к образованию титального соединения (бледно-желтое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,41-3,11 (m, 5H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,15 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 360,0 (М+Н), Rt 2,71 мин, 94,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,69 мин, 98,8% (Макс.).

Пример 13: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)тиазол.



Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилата (синтезирован согласно примеру 5, стадия 1, 2 г, 13,75 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли триэтиламин (1,7 мл, 12,24 ммоль) и 1-бром-3,3,3-трифторацетон (3,2 г, 16,5 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 3 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ.

Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл).

Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом и использовали на следующей стадии как есть. Выход: 75% (1,0 г, твердое белое вещество). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,57 (s, 1H), 3,42 (m, 8H), 1,40 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 338,0 (М+Н), Rt 5,37 мин, 99,0% (Макс.).

Стадия 2: 2-(пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)тиазола гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 2,93 ммоль) в сухом диоксане добавляли HCl в диоксане (4 н., 15 мл), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением титального соединения.

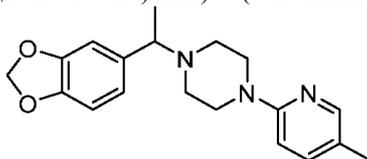
Выход: 99% (700 мг, твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,22 (br. s, 2H), 7,66 (s, 1H), 3,68-3,64 (m, 4H), 3,21 (m, 4H). ЖХМС: (Метод А) 238,0 (М+Н), Rt 2,33 мин, 99,7% (Макс.).

Стадия 3: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)тиазол.

К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-(пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)тиазола (0,26 г,

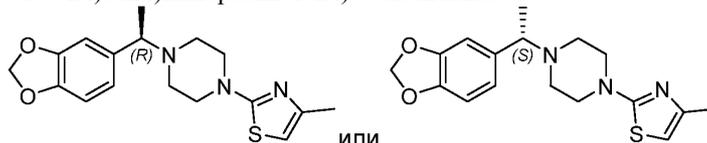
1,07 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли промежуточное соединение 1 (0,19 г, 1,07 ммоль) и триэтиламин (0,272 г, 2,69 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, неочищенный продукт разбавляли этилацетатом (10 мл), органический слой промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением титупного соединения (бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,96 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,76-7,75 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 3,55-3,45 (m, 4H), 3,38 (q, J=6,4 Гц, 1H), 2,62-2,49 (m, 4H), 2,56-2,51 (m, 4H), 1,36 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 386,0 (M+H), Rt 3,55 мин, 97,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,54 мин, 98,7% (Макс.).

Пример 14: 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-(5-метилпиридин-2-ил)пиперазин.



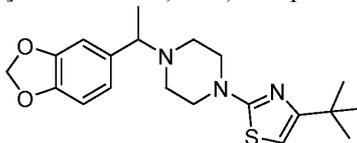
Титупное соединение синтезировали согласно общей методике D с использованием промежуточного соединения 2 и 2-фтор-5-метилпиридина. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титупного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,92 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,37-3,35 (m, 5H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 326,2 (M+H), Rt 1,96 мин, 97,6% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,96 мин, 98,1% (Макс.).

Пример 15: (R)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-метилтиазол или (S)-2-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-метилтиазол.



Два энантиомера из примера А разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод РЕ). У первого элюирующего соединения Rt составляло 5,76 мин (Метод С) (бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 4H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 332,0 (M+H), Rt 2,06 мин, 96,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 2,05 мин, 99,5% (Макс.), 99,4% (254нМ). Хиральная чистота ВЭЖХ: (Метод С) Rt 5,76 мин, 100% (Макс.). Пример 15 представляет собой элюирующее соединение с Rt 7,44 мин (Метод С) (бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,32-3,30 (m, 4H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 332,0 (M+H), Rt 2,04 мин, 99,2% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,05 мин, 99,2% (Макс.). Хиральная чистота ВЭЖХ: (Метод С) Rt 7,44 мин, 99,83% (Макс.).

Пример 16: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-(трет-бутил)тиазол.



Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилата (синтезирован согласно примеру 5, стадия 1, 1,3 г, 5,3 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ТЕА (1 мл, 7 ммоль) и 1-бром-3,3-диметилбутан-2-он (0,94 мл, 6,8 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение 16 ч при 90°C. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт использовали как есть на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 88% (1,5 г, черная жидкость). ЖХМС: (Метод А) 326,2 (M+H), Rt 3,75 мин, 60,4% (Макс.).

Стадия 2: 4-(трет-бутил)-2-(пиперазин-1-ил)тиазола гидрохлорид.

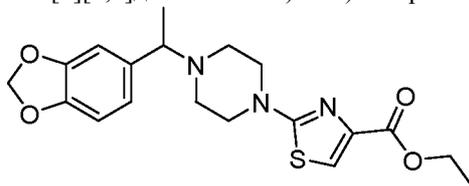
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-(трет-бутил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,5 г, 4,61 ммоль) в сухом диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 10 мл), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире (100 мл), фильтровали и высушивали под вакуумом с получением титупного соединения. Выход: 63% (1,02 г, твердое черное вещество).

Стадия 3: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-(трет-бутил)тиазол.

Титупное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием гидрохлорида

4-(трет-бутил)-2-(пиперазин-1-ил)тиазола (0,732 г, 2,8 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,28 г, 2,8 ммоль), и неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (бледно-желтое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,19 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 374,0 (M+H), Rt 3,40 мин, 98,6% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,39 мин, 99,7% (Макс.).

Пример 17: этил-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксилат.



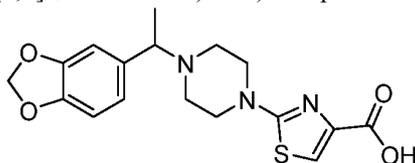
Стадия 1: этил-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилата (синтезирован согласно примеру 5, стадия 1, 3,0 г, 12 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ТЕА (2,6 мл, 16 ммоль) и 3-бромэтилпируват (2,1 мл, 16 ммоль) при к.т., смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 , концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт использовали как есть на следующей стадии. Выход: 95% (4 г, твердое черное вещество). Стадия 2: Этил 2-(пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксилата гидрохлорид. К перемешиваемому раствору этил-2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксилата (4,0 г, 11,73 ммоль) в сухом диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 10 мл) при к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире (25 мл), фильтровали и высушивали под вакуумом с получением титального соединения. Выход: 90% (3,2 г, твердое черное вещество). ЖХМС: (Метод А) 242,0 (M+H), Rt 1,88 мин, 90,7% (Макс.).

Стадия 3: этил-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксилат.

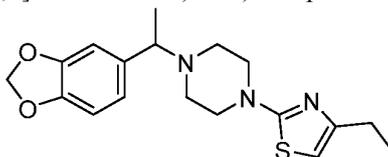
Титальное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием гидрохлорида этил-2-(пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксилата и промежуточного соединения 1, и неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Autoprep (Метод В) (твердое желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,66 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 4,21-4,20 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 5H), 2,49-2,40 (m, 4H), 1,26-1,23 (m, 6H). ЖХМС: (Метод А) 390,0 (M+H), Rt 2,99 мин, 97,8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,95 мин, 98,9% (Макс.).

Пример 18: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоновая кислота.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 17 (0,2 г) в сухом ТГФ (10 мл) медленно добавляли 5% NaOH в воде (5 мл) при к.т., и смесь перемешивали в течение 16 ч при той же температуре. Затем ее концентрировали под вакуумом, нейтрализовали до pH = 6 при помощи 2 н. HCl и экстрагировали ДХМ (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (10 мл), водой (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Autoprep (Метод В) с получением титального соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,58 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,00-5,99 (m, 2H), 3,35-3,36 (m, 5H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,29-1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 362,0 (M+H), Rt 2,29 мин, 95,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,30 мин, 95,9% (Макс.).

Пример 19: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-этилтиазол.



Стадия 1: трет-бутил-4-(4-этилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат. К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилата (синтезирован согласно примеру 5, стадия 1, 2,0 г, 8,16 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли ТЕА (1,7 мл, 10,6 ммоль) и 1-бромбутан-2-он (1,2 мл, 10 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ.

Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Полученный продукт использовали как есть на следующей стадии. Выход: 86% (2,1 г, твердое бледно-желтое вещество). ЖХМС: (Метод А) 298,0 (М+Н), Rt 2,94 мин, 93,1% (Макс.).

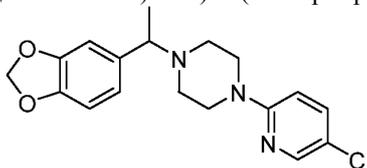
Стадия 2: 4-этил-2-(пиперазин-1-ил)тиазола гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-этилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,9 г, 6,3 ммоль) в сухом диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 10 мл), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт растирали в диэтиловом эфире (15 мл), фильтровали и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 53% (0,8 г, твердое черное вещество).

Стадия 3: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-этилтиазол.

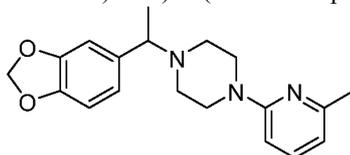
Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием гидрохлорида 4-этил-2-(пиперазин-1-ил)тиазола (1,1 г, 4,7 ммоль) и промежуточного соединения 1 (0,9 г, 4,7 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (бледно-желтое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 4H), 2,51-2,38 (m, 6H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,23 (t, J=7,6 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 346,0 (М+Н), Rt 2,31 мин, 98,0% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,34 мин, 99,4% (Макс.).

Пример 20: 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперазин.



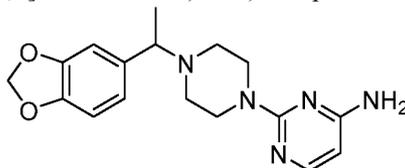
Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием промежуточного соединения 1 и 1-(5-хлор-2-пиридил)пиперазина. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,07 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 6,88-6,74 (m, 4H), 5,98 (m, 2H), 3,42 (q, J=6,4 Гц, 1H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,37-2,34 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 346,0 (М+Н), Rt 3,27 мин, 98,7% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 3,25 мин, 99,2% (Макс.).

Пример 21: 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-(6-метилпиридин-2-ил)пиперазин.



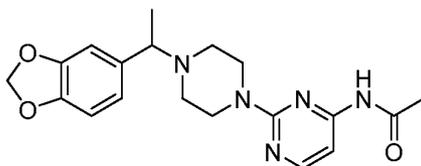
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,12 г, 0,5 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли 2-фтор-6-метилпиридин (0,11 г, 0,99 ммоль) и DIPEA (0,26 г, 2,4 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем препаративной ВЭЖХ (Метод РА) с получением титульного соединения (коричневая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,40-7,36 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,55-6,46 (m, 2H), 5,98 (s, 2H), 3,410-3,415 (m, 5H), 2,38-2,37 (m, 4H), 2,28-2,30 (m, 3H), 1,29 (d, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 326,2 (М+Н), Rt 1,89 мин, 94,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 1,91 мин, 96,6% (Макс.).

Пример 22: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин.



Титульное соединение синтезировали, следуя методике D, с использованием промежуточного соединения 2 (0,228 г, 0,85 ммоль) и 4-амино-2-хлорпиримидина (0,1 г, 0,77 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Autoprep (Метод В) (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,70 (d, J=5,2 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,98 (m, 2H), 5,69 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,6-3,58 (m, 4H), 3,33-3,32 (m, 1H), 2,38-2,34 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 328,0 (М+Н), Rt 1,85 мин, 97,2% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,84 мин, 97,1% (Макс.).

Пример 23: N-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)ацетамид.



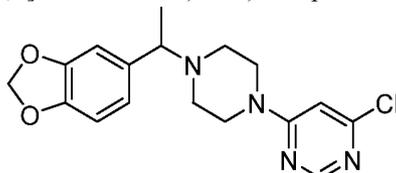
Стадия 1: N-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетамид.

К перемешиваемому раствору 4-амино-2-хлорпиримидина (0,6 г, 4,65 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли пиридин (1,8 мл) и уксусный ангидрид (0,71 г, 6,9 ммоль) при 0°C и перемешивали при 75°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растворяли в EtOAc (15 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После концентрации под вакуумом неочищенный продукт использовали как есть на следующей стадии. Выход: 56,9% (0,45 г, твердое бледно-коричневое вещество). ЖХМС: (Метод А) 172,0 (М+Н), Rt 1,58 мин, 80,2% (Макс.).

Стадия 2: N-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)ацетамид.

Титульное соединение синтезировали, следуя методике D, с использованием промежуточного соединения 2 (0,25 г, 0,93 ммоль) и N-(2-хлорпиримидин-4-ил)ацетамида (0,19 г, 1,12 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Autoprep (Метод В) (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,30 (s, 1H), 8,18 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=1,6, 8 Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,68-3,66 (m, 4H), 3,37-3,36 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 370,0 (М+Н), Rt 2,26 мин, 97,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,21 мин, 98,9% (Макс.).

Пример 24: 4-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6-хлорпиримидин.



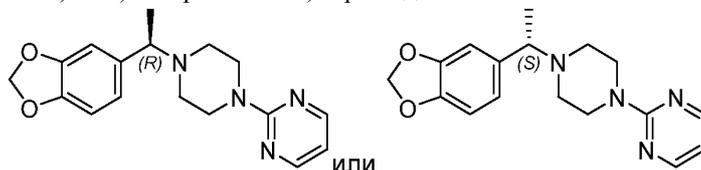
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,2 г, 0,74 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (0,5 мл, 3,70 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидин (0,11 г, 0,74 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Ее концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растворяли в ДХМ и промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄, и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного продукта (коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,30 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 347,0 (М+Н), Rt 2,55 мин, 98,7% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,57 мин, 99,7% (Макс.).

Пример 25: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6-хлорпиперазин.



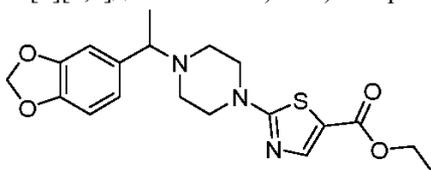
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,2 г, 0,74 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (0,5 мл, 3,70 ммоль) и 2,5-дихлорпиперазин (0,11 г, 0,74 ммоль) и перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растворяли в ДХМ. Его промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄, и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,23 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,88 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,54-3,52 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,45-2,44 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 347,0 (М+Н), Rt 3,03 мин, 97,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,05 мин, 97,6% (Макс.).

Пример 26: (R)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин или (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин.



Два энантиомера из примера 11 разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PF). У первого элюирующего соединения Rt составляло 8,50 мин (бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,32 (d, J=4,8 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,58 (t, J=4,4 Гц, 1H), 5,97 (m, 2H), 3,68-3,67 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 313,0 (М+Н), Rt 2,45 мин, 99,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,47 мин, 99,5% (Макс.). Хиральная чистота ВЭЖХ: (Метод D) Rt 8,50 мин, 100% (Макс.). Пример 26 представляет собой второе элюирующее соединение с Rt 13,33 мин (бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,32 (d, J=4,8 Гц, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,58 (t, J=4,4 Гц, 1H), 5,97 (m, 2H), 3,68-3,67 (m, 4H), 3,36-3,33 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 313,0 (М+Н), Rt 2,44 мин, 99,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,47 мин, 99,8% (Макс.). Хиральная чистота ВЭЖХ: (Метод D) Rt 13,33 мин, 100% (Макс.).

Пример 27: этил-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилат.



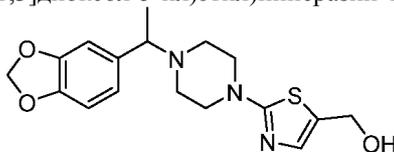
Стадия 1: этил-2-бромтиазол-5-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил-2-аминотиазол-5-карбоксилата (10,0 г, 46,45 ммоль, Combi block) в 48% HBr (75 мл) по каплям добавляли нитрит натрия (4,80 г, 69,68 ммоль) в воде (50 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. По каплям добавляли бромид меди (I) (6,66 г, 46,45 ммоль) в 48% HBr (75 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (100% CHCl₃) с получением титульного соединения. Выход: 50,18% (5,5 г, желтая жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,16 (s, 1H), 4,38 (q, J=7,16 Гц, 2H), 1,40 (t, J=7,12 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 235,9 (М+Н), Rt 3,85 мин, 98,6% (Макс.).

Стадия 2: этил-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилат.

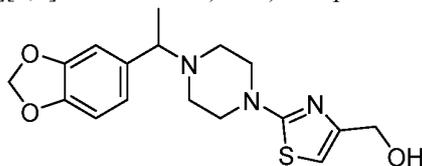
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (1,5 г, 6,40 ммоль) в сухом ДМФА (15 мл) добавляли этил-2-бромтиазол-5-карбоксилат (1,96 г, 8,32 ммоль) и ТЕА (3,5 мл, 25,6 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором (10 мл), водой (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,83 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,89 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,19 (q, J=6,8 Гц, 2H), 3,50-3,42 (m, 5H), 2,51-2,46 (m, 2H), 2,44-2,33 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 6H). ЖХМС: (Метод А) 247,2 (М+Н), Rt 3,17 мин, 78,6% (Макс.).

Пример 28: (2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метанол.



Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике А, используя в качестве исходного соединения из примера 27. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Autoprep (Метод В) (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,96 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 5,21 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,44 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 4H), 2,46-2,42 (m, 2H), 2,41-2,38 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 348,0 (М+Н), Rt 1,91 мин, 96,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,89 мин, 95,1% (Макс.).

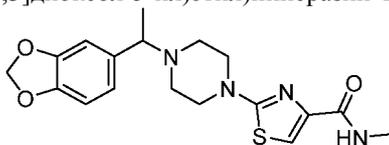
Пример 29: (2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)метанол.



Титульное соединение синтезировали при помощи общей методике А, используя в качестве исходного соединения из примера 17 (0,5 г), и неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (бледно-желтое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,99 (m, 2H), 5,11-5,09 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J=8,0 Гц, 2H),

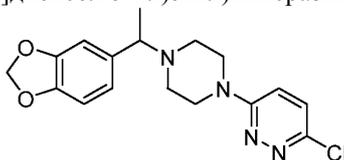
3,40-3,34 (m, 5H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 348,0 (М+Н), Rt 1,98 мин, 94,8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,99 мин, 96,0% (Макс.).

Пример 30: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-4-карбоксамид.



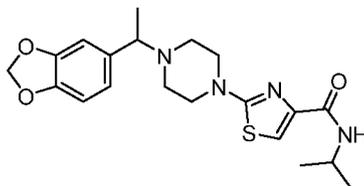
К перемешиваемому раствору соединения из примера 18 (0,3 г, 0,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) медленно добавляли DIPEA (0,6 мл, 2 ммоль) и HATU (0,56 г, 1,48 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавляли метиламин в ТГФ (0,6 мл, 1,48 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,96 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 5H), 2,72 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,41-2,39 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,4, 3H). ЖХМС: (Метод А) 375,0 (М+Н), Rt 2,34 мин, 98,2% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,32 мин, 99,0% (Макс.).

Пример 31: 3-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6-хлорпиридазин.



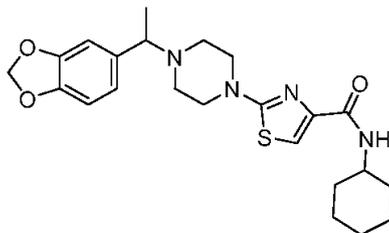
Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D, с использованием промежуточного соединения 2 и 3,6-дихлорпиридазина. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 7,65 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,01-6,98 (m, 2H), 6,08 (s, 2H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 1,67 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 347,0 (М+Н), Rt 2,55 мин, 96,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,58 мин, 95,5% (Макс.).

Пример 32: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-изопропилтиазол-4-карбоксамид.



Титульное соединение синтезировали, следуя той же методике, что описана, например, в примере 30, с использованием соединения из примера 18 (0,3 г, 0,9 ммоль) и изопропиламина (0,09 мл, 1,08 ммоль) в качестве исходного вещества (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,62 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (m, 2H), 4,04-3,99 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 5H), 2,50-2,42 (m, 4H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,14-1,07 (m, 6H). ЖХМС: (Метод А) 403,0 (М+Н), Rt 2,90 мин, 95,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,91 мин, 96,5% (Макс.).

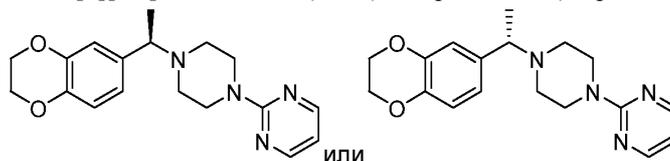
Пример 33: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-циклогексилтиазол-4-карбоксамид.



Титульное соединение синтезировали, следуя той же методике, что описана, например, в примере 30, с использованием соединения из примера 18 (0,3 г, 0,9 ммоль) и циклогексиламина (0,12 мл, 1,08 ммоль) в качестве исходного вещества (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,42 (br.s, 4H), 2,50-2,42 (m, 4H), 1,74-1,70 (m, 4H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,36-1,23 (m, 8H),

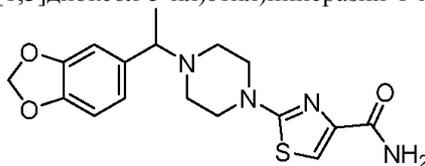
1,13-1,09 (m, 1H). ЖХМС: (Метод А) 443,0 (M+H), Rt 3,57 мин, 97,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,62 мин, 99,3% (Макс.).

Пример 34: (R)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин или (S)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин.



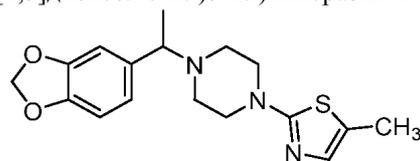
Титульное соединение синтезировали, следуя методике D, с использованием промежуточного соединения 3 (2,2 г, 11 ммоль) и 1-(2-пиримидил)пиперазина (1,8 г, 11 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем препаративной хиральной ВЭЖХ (Метод PF) для разделения двух энантиомеров. У первого элюирующего соединения Rt составляло 7,90 мин (Метод D) (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР 400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,32 (d, J=4,4 Гц, 2H), 6,78-6,75 (m, 3H), 6,59 (t, J=9,6 Гц, 1H), 4,21-4,20 (m, 4H), 3,68-3,67 (m, 4H), 3,36-3,26 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,34-2,32 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 327,2 (M+H), Rt 2,51 мин, 98,7% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,54 мин, 99,3% (Макс.). Хиральная чистота ВЭЖХ: (Метод D) Rt 7,90 мин, 100,0% (Макс.). Пример 34 относится к второму элюирующему соединению с Rt 13,92 мин (Метод D) (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,32 (d, J=4,4 Гц, 2H), 6,80-6,75 (m, 3H), 6,59 (t, J=9,6 Гц, 1H), 4,21-4,20 (m, 4H), 3,69-3,66 (m, 4H), 3,33-3,32 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,36-2,31 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 327,0 (M+H), Rt 2,51 мин, 99,1% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,49 мин, 99,2% (Макс.). Хиральная чистота ВЭЖХ: (Метод D) Rt 13,92 мин, 99,88% (Макс.).

Пример 35: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксамид.



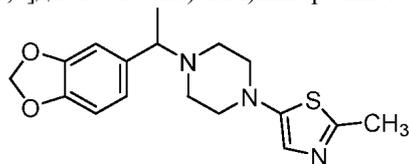
Титульное соединение синтезировали, следуя той же методике, что описана, например, в примере 30, с использованием соединения из примера 18 (0,3 г, 0,9 ммоль) и аммиака в ТГФ (4,5 мл, 9 ммоль, 2М в ТГФ) в качестве исходного вещества. Неочищенную смесь очищали при помощи флэш-хроматографии (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,39 (br s, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,77 (d, J=7,2 Гц, 1H), 5,99 (br s, 2H), 3,41-3,34 (m, 5H), 2,50-2,43 (m, 4H), 1,30 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 361,0 (M+H), Rt 2,19 мин, 94,8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,17 мин, 98,0% (Макс.).

Пример 36: 5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилтиазол.



Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием 2-бром-5-метилтиазола и промежуточного соединения 2. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (твердое коричневое вещество). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 4H), 2,46-2,45 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28-1,27 (m, 3H). ЖХМС: (Метод А) 332,0 (M+H), Rt 2,13 мин, 96,0% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,11 мин, 97,4% (Макс.).

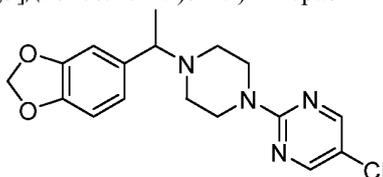
Пример 37: 5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-метилтиазол.



Смесь 5-бром-2-метилтиазола (150 мг, 0,84 ммоль), промежуточного соединения 2 (200 мг, 0,84 ммоль) и ТЕА (344 мг, 3,4 ммоль) в ДМФА (4 мл) нагревали при 130°C в течение ночи. Ее концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растворяли в EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (твердое коричневое вещество). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 6,90 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 3H), 5,95 (brs, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,12-3,11 (m, 4H), 2,80-2,65 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,44 (d, J=5,6 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 332,0 (M+H), Rt 5,71 мин, 97,35% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод В) Rt

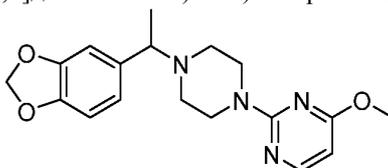
5,64 мин, 96,8% (Макс.).

Пример 38: 5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-хлорпиримидин.



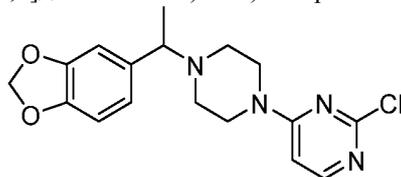
Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием промежуточного соединения 2 и 2,5-дихлорпиримидина. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,38 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (m, J=8,0 Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,38-3,369 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 347,0 (M+H), Rt 3,24 мин, 98,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,22 мин, 99,6% (Макс.).

Пример 39: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-метоксипиримидин.



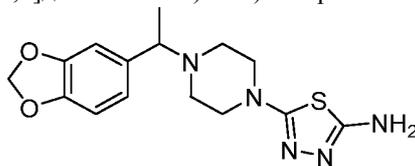
Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием промежуточного соединения 2 и 2-хлор-5-метоксипиримидина. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,04 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,88-0 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,02 (d, J=5,6 Гц, 1H), 5,98 (br s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,72-3,66 (m, 4H), 3,37-3,39 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,34-2,30 (m, 2H), 1,28-1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 343,0 (M+H), Rt 2,27 мин, 99,6% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,27 мин, 99,4% (Макс.).

Пример 40: 4-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-2-хлорпиримидин.



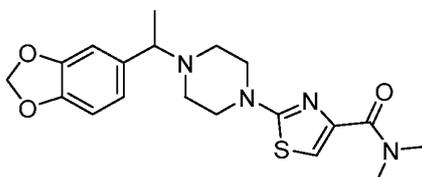
Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием промежуточного соединения 2 и 2,4-дихлорпиримидина. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (желтое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,04 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,80-6,75 (m, 2H), 5,99 (m, 2H), 3,59 (br.s, 4H), 3,39 (q, J=6,4 Гц, 1H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 2H), 1,29-1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 347,0 (M+H), Rt 2,59 мин, 96,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,51 мин, 98,2% (Макс.).

Пример 41: 5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



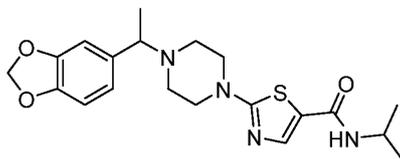
Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием промежуточного соединения 2 и 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола. Неочищенный продукт очищали путем перекристаллизации. Выход: 81% (2,0 г, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,88-6,87 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,19-3,17 (m, 4H), 2,47-2,43 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 334,0 (M+H), Rt 1,84 мин, 96,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,83 мин, 98,2% (Макс.).

Пример 42: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилтиазол-4-карбоксамид.



Титульное соединение синтезировали, следуя той же методике, что описана, например, в примере 30, с использованием соединения из примера 18 (0,3 г, 0,9 ммоль) и диметиламина (0,9 мл, 1,8 ммоль, 2М в ТГФ) в качестве исходного вещества (твердое бледно-желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,16 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (br s, 2H), 3,41-3,34 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,43-2,42 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (M+H), Rt 2,41 мин, 95,1 % (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,38 мин, 94,3% (Макс.).

Пример 43: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-изопропилтиазол-5-карбоксамид.



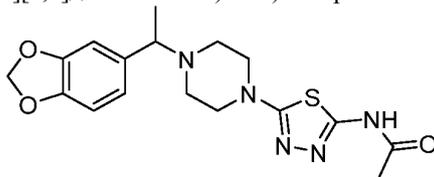
Стадия 1: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору соединения из примера 27 (0,8 г, 2,05 ммоль) в диоксане (24 мл) медленно добавляли NaOH (2М в воде, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем ее концентрировали под вакуумом и нейтрализовали HCl (1,5 н.) до pH = 6 и экстрагировали ДХМ (25 мл). Органический слой промывали водой (15 мл), соевым раствором (15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ЖХМС: (Метод А) 362,0 (M+H), Rt 2,30 мин, 77,6% (Макс.).

Стадия 2: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-изопропилтиазол-5-карбоксамид.

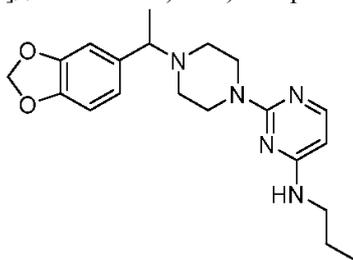
К раствору 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,277 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл) добавляли NATU (0,16 г, 0,41 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли изопропиламин (0,02 г, 0,36 ммоль) и DIPEA (0,14 мл, 0,83 ммоль) при 0°C , и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,96 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (br s, 2H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,42-3,41 (m, 5H), 2,42-2,38 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,11 (d, J=6,8 Гц, 6H). ЖХМС: (Метод А) 403 (M+H), Rt 2,72 мин, 97,81% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,70 мин, 98,62% (Макс.).

Пример 44: N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 41 (0,06 г, 0,7 ммоль), диизопропилэтиламина (0,4 мл, 0,32 ммоль) в сухом ДХМ (4,0 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,96 мл, 1,05 ммоль) при 0°C , и полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенные продукты очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (бесцветное масло). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,03 (m, 1H), δ 6,89 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,41-3,40 (m, 5H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 376,0 (M+H), Rt 2,512 мин, 96,77% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,262 мин, 98,69% (Макс.).

Пример 45: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-пропилпиримидин-4-амин.



Стадия 1: 2-хлор-N-пропилпиримидин-4-амин.

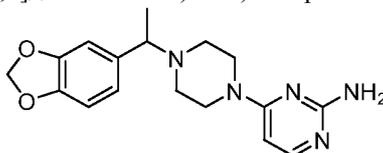
К перемешиваемому раствору 2,4-дихлорпиримидина (0,2 г, 1,34 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) до-

бавляли ТЕА (0,54 г, 5,36 ммоль) и пропиламин (0,088 г, 1,34 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Ее разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 70% (0,18 г, бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,92-7,85 (m, 2H), 6,49-6,41 (m, 1H), 3,21 (t, J=6,4 Гц, 2H), 1,56-1,47 (m, 2H), 0,91-0,87 (t, J=7,36 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 172,0 (M+H), Rt 2,07 мин, 99,5% (Макс.).

Стадия 2: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-пропилпиримидин-4-амин.

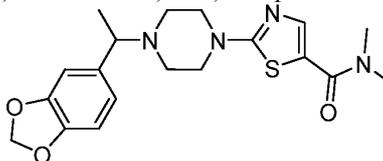
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,2 г, 0,9 ммоль) в сухом ДМФА (4,0 мл) добавляли 2-хлор-N-пропилпиримидин-4-амин (0,18 г, 1,04 ммоль) и ТЕА (0,5 мл, 3,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. Затем ее концентрировали, и неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,65 (s, 1H), 6,89-6,75 (m, 3H), 6,12-5,95 (m, 3H), 5,83 (br. s, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 2,51-2,49 (m, 4H), 1,50 (qm, 2H), 1,28-1,24 (m, 3H), 0,88 (t, J=8,0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 370,0 (M+H), Rt 2,604 мин, 97,37% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,54 мин, 99,78% (Макс.).

Пример 46: 4-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-амин.



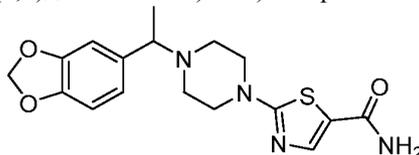
Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием промежуточного соединения 2 и 2-амино-4-хлорпиримидина. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,72 (d, 1H, J=6,0 Гц), 6,88 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,98-5,95 (m, 5H), 3,46-3,45 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 328,0 (M+H), Rt 1,86 мин, 97,06% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,81 мин, 97,5% (Макс.).

Пример 47: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилтиазол-5-карбоксамид.



К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты (пример 43, стадия 1, 0,155 г, 0,4 ммоль) и НАТУ (0,206 г, 1,2 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,8 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем добавляли диметиламин в ТГФ (0,5 мл, 8,4 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворители выпаривали, и полученную неочищенную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, 10% раствором бикарбоната натрия, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей полученный неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,47 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,77-6,76 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 3,52-3,51 (m, 4H), 3,37-3,36 (m, 1H), 3,17 (s, 6H), 2,57-2,52 (m, 4H), 2,26 (s, 3H). ЖХМС: (Метод В) 389 (M+H), Rt 5.049 мин, 98,02% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,42 мин, 98,49% (Макс.).

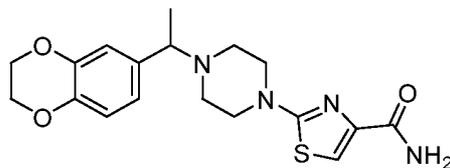
Пример 48: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид.



К раствору 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты (пример 43, стадия 1, 0,15 г, 0,4 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли НАТУ (0,206 г, 1,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли аммиак в ТГФ (5 мл) и DIPEA (0,14 мл, 0,83 ммоль) при 0°C. Полученную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ее концентрировали под пониженным давлением. К полученной смеси добавляли EtOAc и промывали водой, 10% раствором бикарбоната натрия, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод С) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,76 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,99 (br s, 2H), 3,41-3,40 (m, 5H), 2,50-2,39 (m, 4H), 1,28 (d, J=8,0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод

А) 361,0 (М+Н), Rt 2.01 мин, 99,2% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,03 мин, 98,5% (Макс.).

Пример 49: 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксамид.



Стадия 1: этил-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксилат.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием гидрохлорида этил-2-(пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксилата (пример 17, стадия 2, 5,0 г, 20,4 ммоль) и промежуточного соединения 3 (4,97 г, 24 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии. Выход: 54% (4,5 г, черное масло).

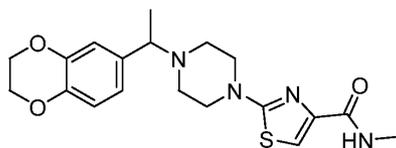
Стадия 2: 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору этил-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксилата (4,5 г, 11,1 ммоль) в ТГФ (20 мл) медленно добавляли 10% NaOH (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ее концентрировали под вакуумом, нейтрализовали HCl (2 н. в воде) до pH = 6 и экстрагировали ДХМ (25 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (25 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (твердое бледно-желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,44 (s, 1H), 6,94-6,76 (m, 3H), 4,26 (s, 4H), 3,65-3,49 (m, 5H), 2,59-3,54 (m, 4H), 2,49-2,45 (m, 4H), 1,26 (d, J=4,8 Гц, 3H), ЖХМС: (Метод А) 376,0 (М+Н), Rt 2,36 мин, 79,7% (Макс.).

Стадия 3: 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоксамид.

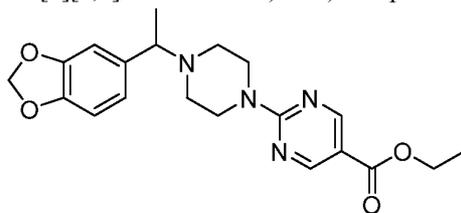
Титульное соединение синтезировали согласно той же методике, что описана, например, в примере 30, с использованием 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты и NH₃ в ТГФ. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,39 (br s, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,80-6,76 (m, 3H), 4,21 (s, 4H), 3,38-3,38 (m, 5H), 2,49-2,45 (m, 4H), 1,27-1,23 (m, 3H). ЖХМС: (Метод А) 375,0 (М+Н), Rt 2,21 мин, 96,1% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,28 мин, 96,6% (Макс.).

Пример 50: 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-4-карбоксамид.



Титульное соединение синтезировали согласно той же методике, что описана, например, в примере 30, с использованием 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[б][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-карбоновой кислоты и MeNH₂ в ТГФ. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (желтое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,07 (q, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,76-6,39 (m, 3H), 4,21 (s, 4H), 3,38-3,32 (m, 5H), 2,75-2,71 (m, 3H), 2,49-2,48 (m, 4H), 1,26-1,25 (m, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (М+Н), Rt 2,38 мин, 95,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,46 мин, 97,7% (Макс.).

Пример 51: этил-2-(4-(1-(бензо[д][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат.



Стадия 1: трет-бутил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 1-вос-пиперазина (6,0 г, 31,5 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли триэтиламин (7 мл, 46,00 ммоль) и 5-бром-2-хлорпиримидин (6,3 г, 37,00 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Добавляли воду (50 мл), и требуемый продукт экстрагировали ДХМ (150 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали

при помощи флэш-хроматографии (10% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения. Выход: 76% (7 г, белое). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,46 (s, 2H), 3,68-3,67 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 4H), 1,40 (s, 9H). ЖХМС: (Метод А) 289,0 (M+H), Rt 5,19 мин, 99,05% (Макс.).

Стадия 2: 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоновая кислота.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (5 г, 14,5 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл), по каплям добавляли H-BuLi (13,5 мл, 21,7 ммоль, 1,6 М в ТГФ) при -75°C и перемешивали в течение 2 ч при той же температуре. Сухой газообразный CO_2 пропускали через реакционную смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре и 30 мин при к.т. Ее охлаждали до 0°C и гасили с использованием 10% раствора хлорида аммония. Продукт экстрагировали ДХМ (150 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей, титульное соединение выделяли и использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 55% (2,5 г, бледно-желтое масло). ЖХМС: (Метод А) 308,0 (M+H), Rt 3.61 мин, 55,64% (Макс.).

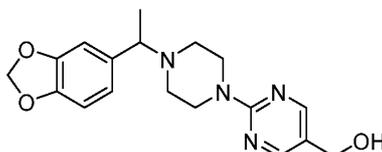
Стадия 3: этил-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору 2-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (2,0 г, 6,0 ммоль) в EtOH (250 мл) медленно добавляли SOCl_2 (1,7 мл, 16,23 ммоль) при 0°C , и смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Ее концентрировали под пониженным давлением с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ЖХМС: (Метод А) 236 (M+H), Rt 2,14, 49,8 % (Макс.).

Стадия 4: этил-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат.

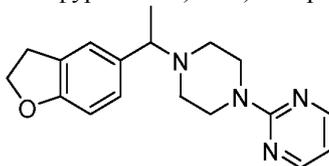
К перемешиваемому раствору этил-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата (2,5 г, 9,0 ммоль), диизопропилэтиламина (5,9 мл, 27,0 ммоль) в сухом ацетонитриле (50 мл) при к.т. добавляли промежуточное соединение 1 (2,08 г, 11,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (50% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения (твердое желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,75 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,85-6,83 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,05 (d, J=2,8 Гц, 1H), 5,91 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,28-4,23 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,82-3,81 (m, 4H), 3,49 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,55-2,44 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 6H). ЖХМС: (Метод А) 385 (M+H), Rt 3,23 мин, 94,1% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,23 мин, 99,14% (Макс.).

Пример 52: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)метанол.



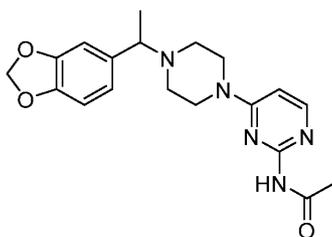
Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики А из соединения из примера 51. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (30% EtOAc в петролейном эфире) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,27 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=8 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (m, 2H), 5,05 (t, J=5,2 Гц, 1H), 4,30 (d, J=5,2 Гц, 2H), 3,67(s, 4H), 3,36-3,34 (m, 1H), 2,43-3,32 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 343,0 (M+H), Rt 2,16 мин, 95,05% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,11 мин, 97,35% (Макс.).

Пример 53: 2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин.



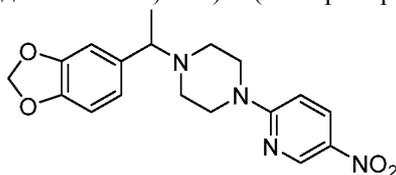
К раствору 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина (0,8 г, 4,8 ммоль), диизопропилэтиламина (3,0 мл, 5,7 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли промежуточное соединение 5 (1,04 г, 5,7 ммоль) при к.т., и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Ее разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенный органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,31 (d, J=4,8 Гц, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,99 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,58 (t, J=4,8 Гц, 1H), 4,48 (t, J=8,8 Гц, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,34 (t, J=6,8 Гц, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 311,2 (M+H), Rt 2,511 мин, 98,68% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,52 мин, 99,82% (Макс.).

Пример 54: N-(4-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-2-ил)ацетамид.



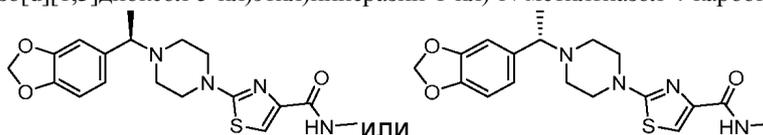
К перемешиваемому раствору соединения из примера 46 (0,35 г, 1,0 ммоль) в сухом ДХМ (3,5 мл) добавляли пиридин (0,2 мл, 2,1 ммоль), уксусный ангидрид (0,12 мл, 1,3 ммоль) и DMAP (0,006 г, 0,5 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при к.т. и в течение ночи при 50°C. Ее разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали HCl (1,5N), водой, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод С) с получением титльного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOH-d₄): δ 7,99 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,54 (br. s, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,71 (s, 4H), 3,40 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 370,2 (M+H), Rt 1,88 мин, 95,01% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,83 мин, 98,7% (Макс.).

Пример 55: 1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-(5-нитропиридин-2-ил)пиперазин.



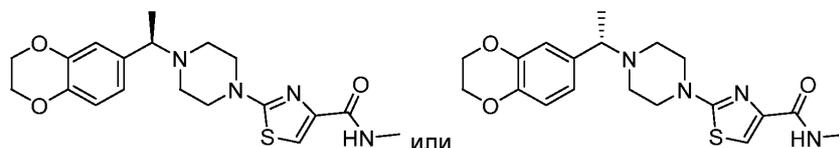
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,2 г, 2,1 ммоль), Et₃N (1,2 мл, 8,5 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) при к.т. добавляли 2-хлор-5-нитропиридин (0,44 г, 2,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титльного соединения (твердое желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,19 (dd, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 6,91-6,89 (m, 2H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (br s, 2H), 3,73 (s, 4H), 3,40 (q, J=6,4 Гц, 1H), 2,41-2,38 (m, 4H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 357,0 (M+H), Rt 2,98 мин, 96,03% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,03 мин, 95,35% (Макс.).

Пример 56: (R)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-4-карбоксамид или (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-4-карбоксамид.



Два энантиомера из примера 30 разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PG). У первого элюирующего соединения Rt составляло 15,74 мин (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,99 (q, J=4,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,50-3,42 (m, 5H), 2,72 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,50-2,49 (m, 4H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 375 (M+H), Rt 2,35 мин, 98,15% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,38 мин, 97,08% (Макс.), 96,58% (254 нМ). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Е) Rt 15,74 мин, 100,00%. Пример 56 соответствует второму элюирующему соединению с Rt 28,85 мин (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,99 (q, J=4,8 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,90 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,50-3,41 (m, 5H), 2,72 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,50-2,43 (m, 4H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 375,0 (M+H), Rt 2,34 мин, 99,94% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,37 мин, 99,77% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Е) Rt 28,85 мин, 100,00%.

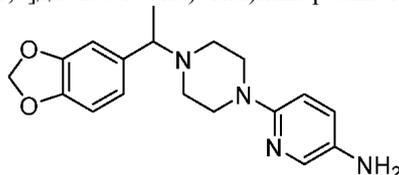
Пример 57: (R)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-4-карбоксамид или (S)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-4-карбоксамид.



Два энантиомера из примера 50 разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PG). У первого элюирующего соединения Rt составляло 16,29 мин (твердое желтое вещество). ¹H ЯМР

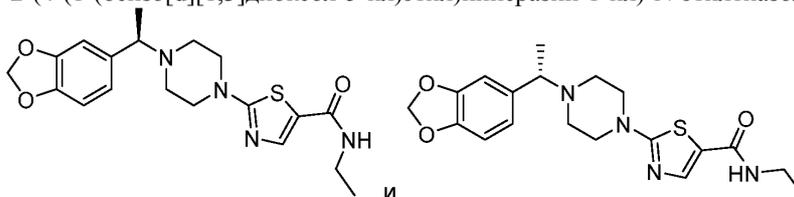
(400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,98 (q, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,81-6,74 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 3,42-3,39 (m, 5H), 2,73 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,48-2,41 (m, 4H), 1,27 (t, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (M+H), Rt 2,40 мин, 99,14% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,36 мин, 99,63% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Е) К.т., 16,29 мин, 100% (макс.). Пример 57 соответствует второму элюирующему соединению с Rt 33,49 мин (твердое желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,98 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,81-6,74 (m, 3H), 4,21 (s, 4H), 3,42-3,37 (m, 5H), 2,73 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,46-2,41 (m, 4H), 1,26 (t, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (M+H), Rt 2,34 мин, 98,58% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,37 мин, 99,28% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Е) Rt 33,49 мин, 99,66% (макс.).

Пример 58: 6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-амин.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 55 (0,20 г, 5,6 ммоль) в метаноле (4,0 мл) при к.т. добавляли Pd/C (0,02 г, 10% мас./мас.), и смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере водорода (5 кг/см²) при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод С) с получением титульного соединения (темное масло). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,57 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,90-6,88 (m, 2H), 6,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,33 (br m, 1H), 3,18 (s, 4H), 2,38-2,36 (m, 4H), 1,27 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 327,2 (M+H), Rt 1,85 мин, 98,76% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,81 мин, 99,66% (Макс.).

Пример 59 и пример 60: (R)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этилтиазол-5-карбоксамид и (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этилтиазол-5-карбоксамид.



Стадия 1: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилат лития.

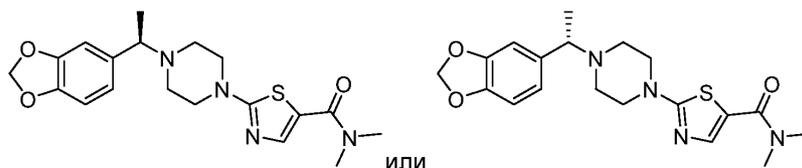
К перемешиваемому раствору соединения из примера 27 (1,8 г, 3,86 ммоль) в ТГФ (14 мл) MeOH (4 мл) и H₂O (2 мл) добавляли LiOH·H₂O (395 мг, 9,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт суспендировали в толуоле, и растворители снова выпаривали. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 89% (1,5 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,73 (s, 1H), 6,88-6,82 (m, 2H), 6,75-6,73 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,67-3,32 (m, 5H), 2,87-2,59 (m, 4H), 1,32-1,15 (m, 3H). ЖХМС: (Метод А) 362,0 (M+H), Rt 2,26 мин, 88,6% (Макс.).

Стадия 2: (R)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этилтиазол-5-карбоксамид и (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этилтиазол-5-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилата лития (500 мг, 1,33 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (0,7 мл, 3,99 ммоль), этиламин (2M в ТГФ, 1 мл, 2,00 ммоль) и HATU (607 мг, 1,60 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли ДХМ. Ее промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии. Оба энантиомера разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PF). Пример 59 относится к первому элюирующему соединению с Rt 17,99 мин (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,19 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 4H), 1,28 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,07 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,2 (M+H), Rt 2,47 мин, 97,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rg 2,43 мин, 99,9% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 17,99 мин, 100,00%. Пример 60 относится к второму элюирующему соединению с Rt 19,92 мин (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,19 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,21-3,17 (m, 2H), 2,48-2,33 (m, 4H), 1,28 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,07 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (M+H), Rt 2,46 мин, 99,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,43 мин, 99,9% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 19,92 мин, 100,00%.

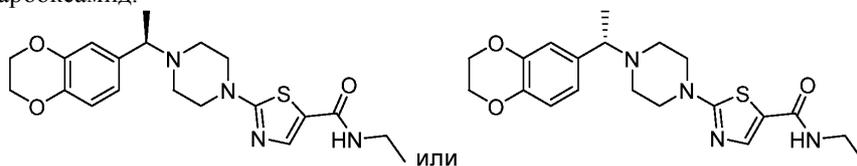
Пример 61 : (R)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилтиазол-5-карбоксамид или (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилтиазол-5-

карбоксамид.



Два энантиомера из примера 47 разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PF). У первого элюирующего соединения R_t составляло 14,07 мин (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,58 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,44-3,42 (m, 5H), 3,07 (br m, 6H), 2,47-2,39 (m, 4H), 1,28 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (M+H), R_t 2,39 мин, 99,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) R_t 2,37 мин, 99,6% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) R_t 14,07 мин, 100,00%. Пример 61 относится ко второму элюирующему соединению с R_t 16,06 мин (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,58 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,44-3,42 (m, 5H), 3,07 (br m, 6H), 2,50-2,39 (m, 4H), 1,28 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,2 (M+H), R_t 2,44 мин, 95,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) R_t 2,37 мин, 99,9% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) R_t 16,06 мин, 99,7%.

Пример 62: (S)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этилтиазол-5-карбоксамид или (R)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этилтиазол-5-карбоксамид.



Стадия 1: этил-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилат.

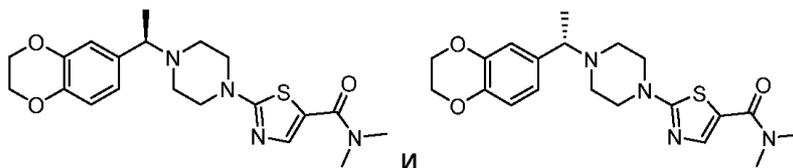
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 4 (3,4 г, 11,94 ммоль) в сухом ДМФА (50 мл) добавляли этил-2-бромтиазол-5-карбоксилат (пример 27, стадия 1, 2,8 г, 11,94 ммоль) и ТЕА (5,0 мл, 35,82 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т., разбавляли EtOAc, промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титального соединения. Выход: 64% (3,1 г, твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,81 (s, 1H), 6,79-6,74 (m, 3H), 4,19-4,14 (m, 7H), 3,48-3,32 (m, 4H), 2,42-2,36 (m, 4H), 1,26-1,19 (m, 6H). ЖХМС: (Метод А) 404,0 (M+H), R_t 3,19 мин, 96,5% (Макс.). Стадия 2: 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилат лития.

Титальное соединение синтезировали согласно протоколу, описанному, например, в примере 60, стадия 1, с использованием этил-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилата в качестве исходного вещества. Полученный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 86% (2,5 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,16 (s, 1H), 6,79-6,72 (m, 3H), 4,20 (s, 4H), 3,34-3,29 (m, 5H), 2,44-2,28 (m, 4H), 1,24 (d, $J=8,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 376,0 (M+H), R_t 2,34 мин, 97,4% (Макс.).

Стадия 3: (S)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этилтиазол-5-карбоксамид или (R)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этилтиазол-5-карбоксамид.

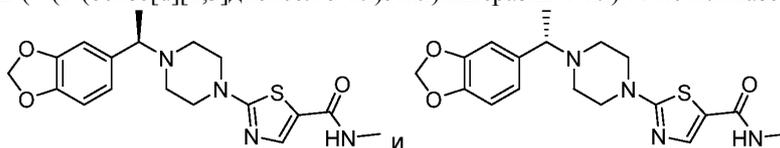
Титальное соединение синтезировали согласно протоколу, описанному, например, в примере 60, стадия 2, с использованием 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилата лития в качестве исходного вещества. Неочищенную смесь очищали при помощи флэш-хроматографии и затем хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PE) для разделения обоих энантиомеров. Первую фракцию концентрировали с получением соединения из примера 62 (R_t 19,00 мин) (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,19 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,81-6,74 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 3,42-3,35 (m, 5H), 3,22-3,16 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 4H), 1,27 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,07 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 403,0 (M+H), R_t 2,50 мин, 98,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) R_t 2,47 мин, 98,2% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод А) R_t 19,00 мин, 100%. У второго энантиомера R_t составляло 29,37 мин (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,19 (t, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,81-6,74 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 3,42-3,37 (m, 5H), 3,22-3,17 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 4H), 1,27 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,07 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 403,2 (M+H), R_t 2,51 мин, 99,6% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) R_t 2,47 мин, 98,9% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод А) R_t 29,37 мин, 100%.

Пример 63 и пример 64: (R)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилтиазол-5-карбоксамид и (S)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилтиазол-5-карбоксамид.



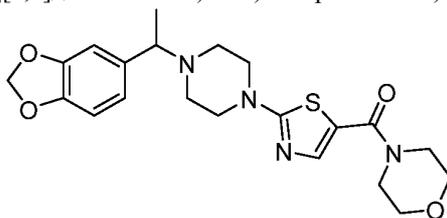
Титульные соединения синтезировали согласно протоколу, описанному, например, в примере 59 и примере 60, стадия 2, с использованием 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилата лития (пример 62, стадия 2) и диметиламина в качестве исходных веществ. Неочищенную смесь очищали при помощи флэш-хроматографии. Оба энантиомера разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PF). Первая фракция соответствует примеру 63 (Rt 17,78 мин) (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,58 (s, 1H), 6,81-6,75 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 3,44-3,38 (m, 5H), 3,06 (br. s, 6H), 2,47-2,39 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 403,0 (M+H), Rt 2,42 мин, 99,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,41 мин, 99,6% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 17,78 мин, 100,00%. Вторая фракция соответствует примеру 64 (Rt 21,09 мин) (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,58 (s, 1H), 6,81-6,77 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 3,44-3,38 (m, 5H), 3,12-2,99 (m, 6H), 2,46-2,39 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,40 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 403,0 (M+H), Rt 2,43 мин, 99,8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,40 мин, 99,8% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 21,09 мин, 97,38%.

Пример 65 и пример 66: (R)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-5-карбоксамид и (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-5-карбоксамид.



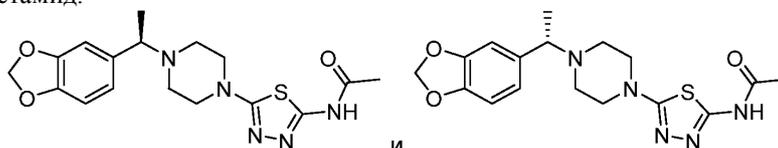
Титульные соединения синтезировали согласно методике, описанной, например, в примере 59 и примере 60 с использованием метиламина (2M в ТГФ) в качестве реагента. Неочищенную смесь очищали при помощи флэш-хроматографии и затем хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PF) для разделения энантиомеров. Первую фракцию концентрировали с получением соединения из примера 65 (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,16 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (br s, 2H), 3,43-3,42 (m, 5H), 2,69 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,47-2,33 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 375,0 (M+H), Rt 2,23 мин, 99,0% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,19 мин, 99,6% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 15,48 мин, 98,91%. Вторую фракцию концентрировали с получением соединения из примера 66 (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,16 (q, J=4,8 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (br s, 2H), 3,43-3,41 (m, 5H), 2,69 (d, J=4,8 Гц, 3H), 2,48-2,39 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 375,0 (M+H), Rt 2,23 мин, 97,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,19 мин, 96,9% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 18,44 мин, 100,00%.

Пример 67: (2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)(морфолино)метанон.



Титульное соединение синтезировали согласно методике, описанной, например, в примере 59 и примере 60 с использованием морфолина в качестве реагента. Оба энантиомера не разделяли в этом примере (твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,55 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,61 (br m, 8H), 3,45-3,42 (m, 5H), 2,47-2,40 (m, 4H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 431,0 (M+H), Rt 2,41 мин, 98,6% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,38 мин, 97,1% (Макс.).

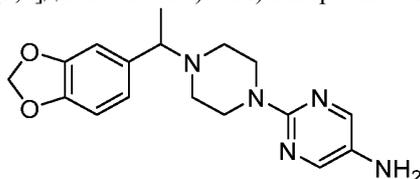
Пример 68 и пример 69: (R)-N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид и (S)-N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 41 (0,6 г, 1,8 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) до-

бавляли уксусный ангидрид (0,22 мл, 2,3 ммоль) и DIPEA (0,615 мл, 3,6 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Ее концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт очищали путем перекристаллизации и затем энантиомерного разделения при помощи СЖХ. Первую фракцию собирали в виде соединения из примера 68 (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,66 (brs, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 5H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 376,0 (M+H), Rt 2,27 мин, 97,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,29 мин, 98,2% (Макс.). Хиральная чистота ВЭЖХ: (Метод D) Rt 24,02 мин, 99,3% (Макс.). Вторую фракцию собирали в виде соединения из примера 69 (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,66 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 5H), 2,55-2,47 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 376,0 (M+H), Rt 2,28 мин, 95,8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,29 мин, 97,1% (Макс.). Хиральная чистота ВЭЖХ: (Метод D) Rt 26,57 мин, 97,5% (Макс.).

Пример 70: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-амин.

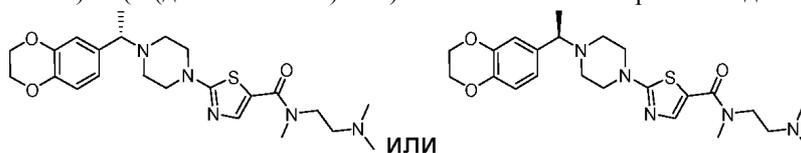


Стадия 1: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-нитропиримидин. К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (1 г, 4,2 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли Et₃N (2,3 мл, 16,8 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиримидин (0,74 г, 4,6 ммоль) при к.т., и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 20 ч. Ее разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,08 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,50 (s, 1H), 2,45-2,44 (m, 4H), 1,30 (br s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 358,0 (M+H), Rt 3,00 мин, 94,23% (Макс.).

Стадия 2: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-амин.

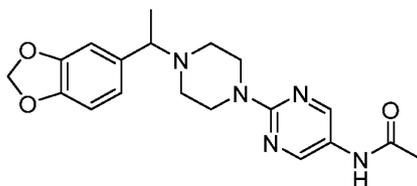
К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-нитропиримидина (0,70 г, 1,9 ммоль) в метаноле (14 мл) добавляли Pd/C (0,07 г, 10% мас./мас.) при к.т., и полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (5 кг/см²) в течение ночи при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,86 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,98 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 4H), 2,43-2,42 (m, 2H), 2,34-2,31 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 328,2 (M+H), Rt 1,91 мин, 96,83% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,88 мин, 95,85% (Макс.).

Пример 71: (R)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилтиазол-5-карбоксамид или (S)-2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)-N-метилтиазол-5-карбоксамид.



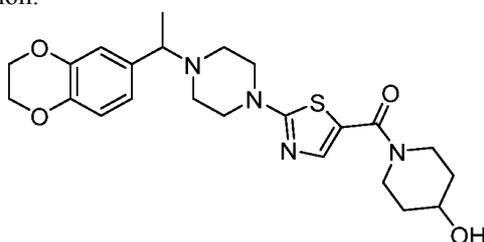
Титульное соединение синтезировали согласно методике, описанной, например, в примере 62, с использованием N,N,N-триметилэтилендиамина в качестве реагента. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием (Метод PF) для разделения обоих энантиомеров. У первого элюирующего соединения Rt составляло 14,56 мин (бледно-коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,57 (s, 1H), 6,80-6,73 (m, 3H), 4,21 (s, 4H), 3,52 (t, J=6,4 Гц, 2H), 3,50-3,38 (m, 5H), 3,16-3,11 (m, 3H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 5H), 2,32-2,10 (m, 6H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 460,2 (M+H), Rt 2,12 мин, 95,2% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,02 мин, 96,9% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 14,56 мин, 97,43%. Второе элюирующее соединение относится к соединению из примера 71 (Rt 16,81 мин) (бледно-коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,56 (s, 1H), 6,80-6,73 (m, 3H), 4,21 (s, 4H), 3,50 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,48-3,36 (m, 5H), 3,09 (br. s, 3H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,49-2,38 (m, 5H), 2,13 (s, 6H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 460,2 (M+H), Rt 2,13 мин, 95,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,03 мин, 97,5% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 16,81 мин, 98,36%.

Пример 72: N-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 70 (180 мг, 0,54 ммоль) в сухом пиридине (1,35 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,06 мл, 0,65 ммоль) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Ее разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали HCl (1,5 н.), водой, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,46 (d, J=0,4 Гц, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,64-3,62 (m, 4H), 3,36-3,34 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 370,2 (M+H), Rt 2,30 мин, 94,42% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,22 мин, 95,29% (Макс.).

Пример 73: (2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанол.



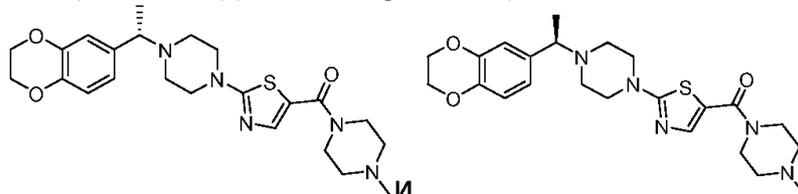
Стадия 1: 1-(2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбонил)пиперидин-4-он.

Титульное соединение синтезировали согласно той же методике, что описана, например, в примере 62 с использованием пиперидин-4-она, гидрохлорида, моногидрата в качестве исходного вещества (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,61 (s, 1H), 6,81-6,77 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 3,89 (t, J=6,1 Гц, 4H), 3,71 (t, J=6,1 Гц, 1H), 3,60 (t, J=4,2 Гц, 4H), 2,34-2,33 (m, 8H), 1,27 (d, J=6,7 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 457,0 (M+H), Rt 2,42 мин, 90,5% (Макс.).

Стадия 2: (2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору 1-(2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбонил)пиперидин-4-она (480 мг, 1,0 ммоль) в сухом MeOH (100 мл) медленно добавляли NaBH₄ (59 мг, 1,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем ее концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт растворяли в ДХМ, промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель удаляли под пониженным давлением с получением титульного соединения. Выход: 69% (325 мг, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,48 (s, 1H), 6,80-6,73 (m, 3H), 4,78 (br. s, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,72 (br s, 1H), 3,42-3,35 (m, 4H), 3,33-3,25 (m, 2H), 2,46-2,38 (m, 4H), 1,75-1,74 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 459,0 (M+H), Rt 2,32 мин, 95,8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,33 мин, 97,7% (Макс.).

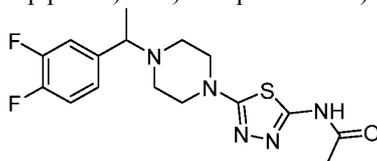
Пример 74 и пример 75: (R)-(2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанол и (S)-(2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанол.



Титульные соединения синтезировали согласно той же методике, что описана, например, в примере 62, с использованием N-метилпиперазина в качестве исходного вещества. Неочищенную смесь очищали при помощи хроматографии и затем хиральной препаративной ВЭЖХ с использованием (Метод PF) для разделения обоих энантиомеров. Первую элюирующую фракцию концентрировали с получением соединения из примера 74 (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,52 (s, 1H), 6,81-6,77 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 3,60 (br. s, 4H), 3,43-3,38 (m, 5H), 2,45-2,33 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 458,2 (M+H), Rt 2,02 мин, 99,2% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,01 мин, 99,7% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 14,95 мин, 98,36%. Вторую элюирующую фракцию кон-

центрировали с получением соединения из примера 75 (бледно-коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,52 (s, 1H), 6,81-6,74 (m, 3H), 4,22 (s, 4H), 3,60-3,59 (m, 4H), 3,43-3,37 (m, 5H), 2,50-2,31 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 1,27 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 458,2 (М+Н), Rt 2,02 мин, 98,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,01 мин, 99,2% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 17,10 мин, 97,39%.

Пример 76: N-(5-(4-(1-(3,4-дифторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



Стадия 1: 1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ол.

К перемешиваемому раствору 1-(3,4-дифторфенил)этан-1-она (2,0 г, 12,81 ммоль, Combi Blocks) в сухом MeOH (40,0 мл) по порциям добавляли борогидрид натрия (0,58 г, 15,32 ммоль, Loba chemie) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали. Осадок растворяли в ДХМ, промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титльного соединения. Выход: 98% (2,0 г, бесцветная жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,38-7,29 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 5,31 (d, $J=5,9$ Гц, 3H), 4,68 (q, $J=8,3$ Гц, 1H), 1,27 (d, $J=8,3$ Гц, 3H).

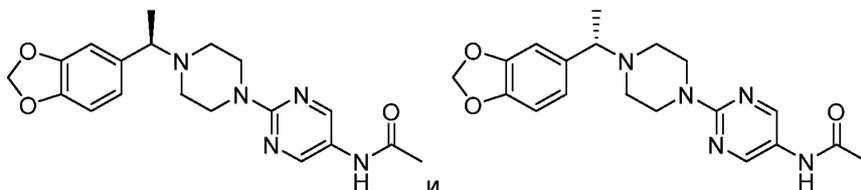
Стадия 2: 4-(1-хлорэтил)-1,2-дифторбензол.

К перемешиваемому раствору 1-(3,4-дифторфенил)этан-1-ола (2,0 г, 12,64 ммоль) в сухом ДХМ (100,0 мл) медленно добавляли тионилхлорид (1,9 мл, 34,81 ммоль, Spectrochem) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали, и полученный неочищенный продукт использовали как есть на следующей стадии. Выход: 90% (2,0 г, бесцветная жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,64-7,58 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 5,36 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,78 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Стадия 3: N-(5-(4-(1-(3,4-дифторфенил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

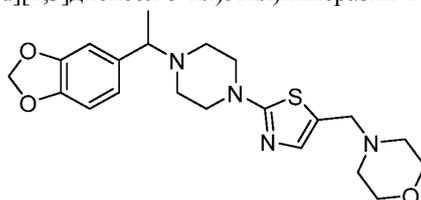
Титльное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием 4-(1-хлорэтил)-1,2-дифторбензола и промежуточного соединения 7 в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,02 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 1H), 3,53 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,36-3,34 (m, 4H), 2,51-2,40 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 368,0 (М+Н), Rt 2,48 мин, 97,02% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,51 мин, 98,31% (Макс.).

Пример 77 и пример 78: (R)-N-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид и (S)-N-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



Соединение из примера 72 подвергали хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PD). Первую элюирующую фракцию концентрировали с получением соединения из примера 77 (твердое бледно-желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,81 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,63 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,31 (s, 1H), 2,44-2,33 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,26 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 370,2 (М+Н), Rt 2,33 мин, 99,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,24 мин, 99,7% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод F) Rt 31,24 мин, 99,05%. Вторую элюирующую фракцию концентрировали с получением соединения из примера 78 (твердое бледно-желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,81 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,63 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,31 (s, 1H), 2,41-2,32 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,26 (d, $J=6,0$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 370,2 (М+Н), Rt 2,31 мин, 99,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,25 мин, 99,8% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод F) Rt 21,26 мин, 100,00%.

Пример 79: 4-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метилморфолин.



Стадия 1: (2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метанол.

К перемешиваемому раствору соединения из примера 27 (6,0 г, 16,4 ммоль) в сухом ТГФ (70 мл) медленно добавляли триэтилборгидрид лития (65 мл, 65,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (10% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,93 (s, 1H), 6,87-6,84 (d, J=12,8 Гц, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,74-6,72 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,96-5,96 (d, J=1,2 Гц, 2H), 5,18-5,16 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,41-3,28 (m, 3H), 2,52-2,37 (m, 8H), 2,25 (s, 1H). ЖХМС: (Метод А) 348,0 (M+H), Rt 1,95 мин, 97,02% (Макс.).

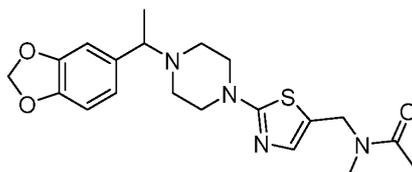
Стадия 2: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(хлорметил)тиазол.

К перемешиваемому раствору (2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метанола (4,0 г, 11,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) медленно добавляли SOCl₂ (1,6 мл, 23,0 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Ее концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без дальнейшей очистки. Выход: 96% (4,8 г, Твердое желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,69 (s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,13-6,98 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,46 (d, J=12,8 Гц, 2H), 4,04-3,69 (m, 4H), 3,54-3,27 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 3H), 1,69 (d, J=6,0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 363 (M+H), Rt 2,49 мин, 86,01 % (Макс.).

Стадия 3: 4-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метил)морфолин.

К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(хлорметил)тиазола (0,8 г, 2,0 ммоль) в сухом ACN (20 мл) добавляли DIPEA (1,8 мл, 8,0 ммоль) и морфолин (0,22 мл, 2,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Его высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (10% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое бледно-желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,54-3,53 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,39 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,25-3,40 (m, 4H), 2,40-2,33 (m, 4H), 1,28-1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 418,0 (M+H), Rt 1,99 мин, 97,82% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,78 мин, 95,19% (Макс.).

Пример 80: N-((2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метил)-N-метилацетамид.



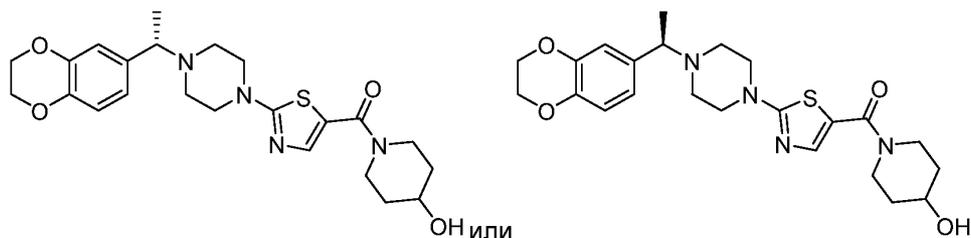
Стадия 1: 1-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-N-метилметанамин.

К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(хлорметил)тиазола (пример 79, стадия 3, 1,2 г, 3,1 ммоль) в сухом ACN (20 мл) по каплям добавляли DIPEA (2,3 мл, 12,4 ммоль) и метиламин (5,0 мл, 9,3 ммоль, 2M в ТГФ). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Ее разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (10% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое желтое вещество). ЖХМС: (Метод А) 362,0 (M+H), Rt 1,96 мин, 25,6% (Макс.).

Стадия 2: N-((2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)метил)-N-метилацетамид.

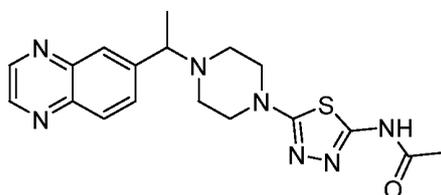
К перемешиваемому раствору 1-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)-N-метилметанамина (0,1 г, 0,27 ммоль), DIPEA (0,3 мл, 0,8 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) по порциям добавляли уксусный ангидрид (0,3 мл, 0,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Ее гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (10% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое бледно-желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,05 (d, J=9,6 Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,39 (q, J=6,0 Гц, 1H), 3,33-3,30 (m, 4H), 2,88 (s, 3H), 2,50-2,37 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 403,0 (M+H), Rt 2,19 мин, 97,19% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,14 мин, 98,5% (Макс.).

Пример 81: (R)-(2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон или (S)-(2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон.



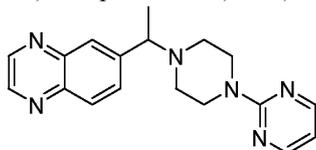
Два энантиомера из примера 73 разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод РН). У первого элюирующего соединения R_t составляло 32,84 мин (твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,49 (s, 1H), 6,79-6,77 (m, 3H), 4,78 (br. s, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,93-3,90 (m, 2H), 3,73-3,72 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 5H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 4H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,38-1,26 (m, 5H). ЖХМС: (Метод А) 459,0 (M+H), R_t 2,32 мин, 95,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) R_t 2,21 мин, 94,4% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод В) R_t 32,84 мин, 100%. Второе элюируемое соединение выделяли в виде соединения из примера 81 с R_t 36,77 мин (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,49 (s, 1H), 6,80-6,74 (m, 3H), 4,78 (br. s, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,74-3,72 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 5H), 3,33-3,26 (m, 2H), 2,50-2,39 (m, 4H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 2H), 1,27 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 459,0 (M+H), R_t 2,32 мин, 98,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) R_t 2,23 мин, 99,8% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод В) R_t 36,77 мин, 94,52%.

Пример 82: N-(5-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



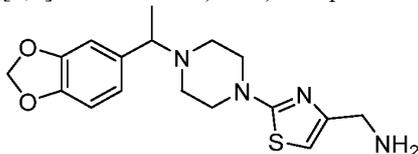
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 7 (0,4 г, 1,52 ммоль) в сухом ACN (10 мл) добавляли DIPEA (0,9 мл, 4,9 ммоль) и промежуточное соединение 6 (0,29 г, 1,52 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Полученную смесь растворяли в этилацетате (70 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое оранжевое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,03 (s, 1H), 8,94 (dd, $J=1,6, 7,0$ Гц, 2H), 8,09 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91 (dd, $J=2,0, 8,6$ Гц, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 4H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,44 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 384,2 (M+H), R_t 1,87 мин, 98,4% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) R_t 1,76 мин, 99,0% (Макс.).

Пример 83: 6-(1-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин.



К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина (0,25 г, 1,52 ммоль) в сухом ACN (10 мл) добавляли DIPEA (0,9 мл, 4,9 ммоль) и промежуточное соединение 6 (0,29 г, 1,52 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Неочищенную смесь растворяли в этилацетате (70 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое оранжевое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,95-8,92 (m, 2H), 8,33 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 8,09 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,92 (dd, $J=1,6, 8,8$ Гц, 1H), 6,60 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,77-3,71 (m, 5H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,44 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 321,0 (M+H), R_t 2,01 мин, 98,45% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) R_t 1,92 мин, 99,1% (Макс.).

Пример 84: (2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)метанамин.



Стадия 1: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-(хлорметил)тиазол.

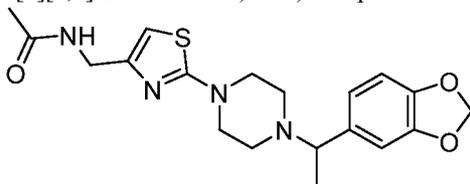
К перемешиваемому раствору соединения из примера 29 (1 г, 2,88 ммоль) в сухом ДХМ при 0°C по каплям добавляли тионилхлорид (0,4 мл, 8,64 ммоль, spectrochem). Реакционную смесь перемешивали

при к.т. в течение 2 ч. Затем ее концентрировали, и полученный неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки. Выход: количественный (1,2 г, твердое розовое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,73-7,35 (m, 1H), 7,31-6,95 (m, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,97-3,58 (m, 4H), 3,35-3,07 (m, 4H), 1,21 (d, $J=8,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 362,0 (М+С), Rt 2,45 мин, 77,9% (Макс.). Стадия 2: 4-(азидометил)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол. К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-(хлорметил)тиазола (1,2 г, 3,28 ммоль) в сухом ДХМ при 0°C одной порцией добавляли азид натрия (0,32 г, 4,9 ммоль, spectrochem). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Затем ее концентрировали. Осадок растворяли в ДХМ (50 мл), промывали водой (15 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки. Выход: (1,1 г, бесцветная жидкость). ЖХМС: (Метод А) 373,0 (М+Н), Rt 2,96 мин, 78,9% (Макс.).

Стадия 3: (2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)метанамин.

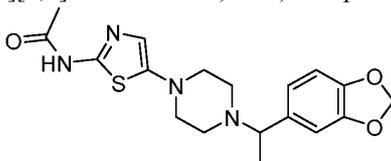
К перемешиваемому раствору 4-(азидометил)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазола (1,1 г, 2,95 ммоль) в ТГФ (18 мл) и воде (2 мл) одной порцией добавляли трифенилфосфин (1,16 г, 4,4 ммоль, spectrochem), и полученную смесь нагревали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в ДХМ (25 мл), промывали водой (10 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 6,88 (t, $J=2,4$ Гц, 2H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,75 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (t, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,33-3,28 (m, 4H), 2,42-2,37 (m, 4H), 1,90 (s, 2H), 1,26 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 347,0 (М+Н), Rt 2,59 мин, 98,65% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,86 мин, 98,9% (Макс.).

Пример 85: N-((2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-4-ил)метил)ацетамид.



К раствору соединения из примера 84 (0,08 г, 0,23 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл) добавляли пиридин (0,01 мл, 0,11 ммоль, spectrochem) и уксусный ангидрид (0,01 мл, 0,11 ммоль, spectrochem), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Ее концентрировали. Неочищенный осадок растворяли в ДХМ (15 мл), промывали водой (5 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод С) (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,00 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,43 (d, $J=4,6$ Гц, 2H), 3,48 (t, $J=3,6$ Гц, 5H), 2,56 (s, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,41 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,2 (М+Н), Rt 2,02 мин, 94,37% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,94 мин, 92,8% (Макс.).

Пример 86: N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)ацетамид.

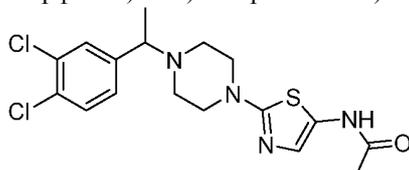


Стадия 1: 5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-2-амин. Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием промежуточного соединения 2 и гидробромидной соли 2-амино-5-бромтиазола в качестве исходных веществ. Выход: 66% (0,85 г, твердое черное вещество). ЖХМС: (Метод А) 333,0 (М+Н), Rt 1,99 мин, 57,8% (Макс.).

Стадия 2: N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-2-ил)ацетамид.

Титульное соединение синтезировали при помощи той же методики, что описана, например, в примере 44, с использованием 5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-2-амина в качестве исходного вещества (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 11,68 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,02-2,92 (m, 4H), 2,50-2,43 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,27 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 375,0 (М+Н), Rt 2,49 мин, 97,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,41 мин, 97,5% (Макс.).

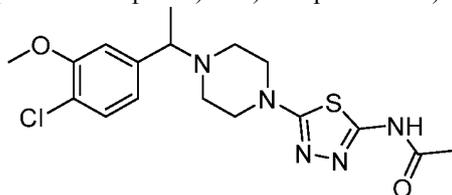
Пример 87: N-(2-(4-(1-(3,4-дихлорфенил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-ил)ацетамид.



Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D, с использованием промежу-

точного соединения 22 и промежуточного соединения 2 в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии (твердое желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 11,68 (s, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,33 (dd, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,53 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,99-2,96 (m, 4H), 2,44-2,41 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,29 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 399,0 (M+H), Rt 3,26 мин, 97,0% (Макс.), 96,7% (220 нМ). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,16 мин, 97,5% (Макс.).

Пример 88: N-(5-(4-(1-(4-хлор-3-метоксифенил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



Стадия 1: 4-хлор-N,3-диметокси-N-метилбензамид.

К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-метоксибензойной кислоты (2 г, 10,7 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) последовательно добавляли триэтиламин (4,4 мл, 32,1 ммоль), N,O-диметилгидроксиламин, гидрхлорид (1,15 г, 11,7 ммоль), пропилфосфоновый ангидрид (ТзР) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Ее разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (40% EtOAc в Гексане), что приводило к образованию титульного соединения. Выход: 73% (1,8 г, бледно-коричневая жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,49 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,25 (s, 3H). ЖХМС: (Метод А) 230,0 (M+H), Rt 3,43 мин, 94,92% (Макс.).

Стадия 2: 1-(4-хлор-3-метоксифенил)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору 4-хлор-N,3-диметокси-N-метилбензамида (2 г, 8,70 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) по каплям добавляли бромид метилмагния (3 М в Et_2O , 5,8 мл, 17,4 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Ее гасили насыщенным раствором раствора хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (45% EtOAc в гексане) с получением титульного продукта (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,71-7,60 (m, 1H), 7,52 (d, $J=8,0$ Гц, 3=1H), 7,11 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Стадия 3: 1-(4-хлор-3-метоксифенил)этан-1-ол.

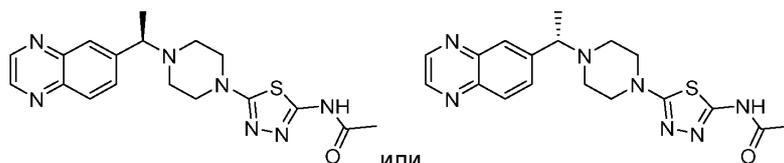
Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики А, начиная с 1-(4-хлор-3-метоксифенил)этан-1-она. Полученный неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки. Выход: 98% (0,44 г, твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,45 (d, $J=24,0$ Гц, 1H), 6,91-6,90 (m, 2H), 4,58-4,42 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,48 (d, $J=8,0$, 3H). Стадия 4: 1-хлор-4-(1-хлорэтил)-2-метоксибензол.

Титульное соединение синтезировали с использованием общей методики В, начиная с 1-(4-хлор-3-метоксифенил)этан-1-ола. Полученный неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки. Выход: 88% (0,3 г, бесцветная жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,43 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 5,38-5,36 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,80 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Стадия 5: N-(5-(4-(1-(4-хлор-3-метоксифенил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.

Титульное соединение синтезировали, следуя общей методике D, с использованием 1-хлор-4-(1-хлорэтил)-2-метоксибензола и промежуточного соединения 2 в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (8% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,02 (s, 1H), 7,37 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J=1,2, 8,4$ Гц, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,49 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,35 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,46-2,42 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,31 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 396,0 (M+H), Rt 2,86 мин, 98,8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,83 мин, 98,9% (Макс.).

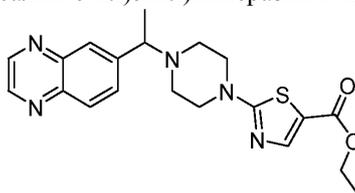
Пример 89: (R)-N-(5-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид или (S)-N-(5-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



Два энантиомера из примера 82 разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PF). У первого элюирующего соединения время удержания составляло 15,34 мин (Метод D) (твердое желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): 12,02 (s, 1H), 8,93 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 8,09 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,80 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,39-3,37 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,47-

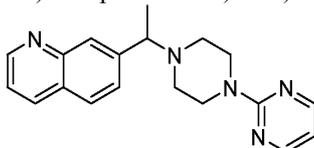
2,46 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,43 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 384,2 (М+Н), Rt 1,88 мин, 99,56% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,77 мин, 98,74% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 15,34 мин, 99,77%. Второе элюирующее соединение относится к соединению из примера 89 (твердое желтое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 11,94 (s, 1H), 8,93 (dd, J=1,6,2,0 Гц, 2H), 8,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (dd, J=1,6, 2,0 Гц, 1H), 3,80 (q, 1H, J=6,8 Гц), 3,39-3,37 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,43 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 384,2 (М+Н), Rt 1,88 мин, 99,62% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,77 мин, 99,50% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 17,11 мин, 99,08%.

Пример 90: этил-2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилат.



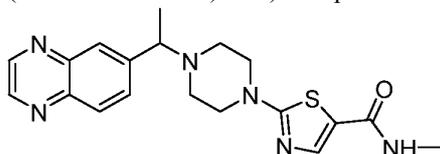
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 6 (0,5 г, 2,6 ммоль) в сухом АСН (18 мл) добавляли триэтиламин (2,1 мл, 13,0 ммоль, Spectrochem) и промежуточное соединение 8 (1,08 г, 3,8 ммоль), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Ее концентрировали, разбавляли ДХМ (50 мл), промывали водой (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей, полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (4% метанол в ДХМ) с получением титульного соединения. Выход: 58% (0,6 г, твердое белое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,86 (s, 2H), 8,12 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,30 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,76 (d, J=5,6 Гц, 1H), 3,59-3,58 (m, 4H), 2,71-2,70 (m, 2H), 2,60-2,59 (m, 2H), 1,51 (d, J=6,0 Гц, 3H), 1,34 (t, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 398,2 (М+Н), Rt 2,61 мин, 98,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,64 мин, 99,4% (Макс.).

Пример 91: 7-(1-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хинолин.



К перемешиваемому раствору 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина (0,17 г, 1,03 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (0,6 мл, 3,13 ммоль) и промежуточное соединение 9 (0,2 г, 1,03 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Полученную смесь разбавляли в EtOAc (50 мл), промывали водой (50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,88 (t, J=2,8 Гц, 1H), 8,87-8,31 (m, 3H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,626-7,64 (m, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 6,58 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3,66-3,72 (m, 5H), 2,53-2,56 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 320,2 (М+Н), Rt 1,65 мин, 99,0% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,56 мин, 98,7% (Макс.).

Пример 92: N-метил-2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид.



Стадия 1: 2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоновая кислота.

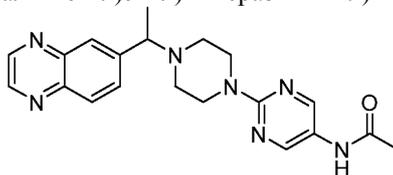
К перемешиваемому раствору соединения из примера 90 (0,5 г, 1,25 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли NaOH (10% в воде, 2 мл), и смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Ее нейтрализовали 5 н. раствором HCl (25 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки. Выход: 50% (0,2 г, бесцветное масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,9 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 3,22-3,17 (m, 4H), 3,02-2,78 (m, 4H), 2,06 (s, 3H). ЖХМС: (Метод В) 370,0 (М+Н), Rt 1,90 мин, 67,5% (Макс.).

Стадия 2: N-метил-2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты (0,2 г, 0,5 ммоль) в ДХМ (10 мл), DIPEA (0,5 мл, 2,0 ммоль) добавляли метиламин (2М в ТГФ, spectrochem, 0,03 мл, 1,00 ммоль) и НАТУ (0,29 г, 0,7 ммоль, spectrochem) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли ДХМ (25 мл), промывали водой, соевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей,

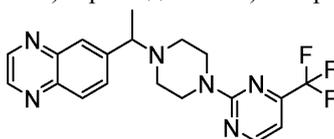
неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением чистого титульного продукта. Выход: 50% (100 мг, твердое грязно-белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,94-8,93 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 8,15-8,14 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,10-8,08 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92-7,90 (q, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 3,82-3,81 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,46-3,45 (d, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,69-2,68 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,60 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,46 (s, 2H), 1,44-1,43 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 383,2 (M+H), Rt 1,86 мин, 99,1% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,73 мин, 99,3% (Макс.).

Пример 93: N-(2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



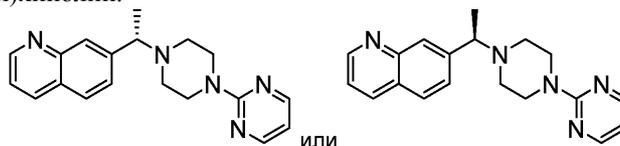
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (0,66 г, 2,6 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли триэтиламин (1,4 мл, 10,4 ммоль, Spectrochem) и промежуточное соединение 6 (0,5 г, 2,6 ммоль), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Ее концентрировали, и полученный осадок разбавляли ДХМ (25 мл), промывали водой (10 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 8,91 (dd, $J=2, 7,4$ Гц, 2H), 8,45 (s, 2H), 8,08 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 3,82 (d, $J=2$ Гц, 1H), 3,65 (m, 4H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 378,3 (M+H), Rt 1,71 мин, 99,83% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 1,80 мин, 99,66% (Макс.).

Пример 94: 6-(1-(4-(4-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин.



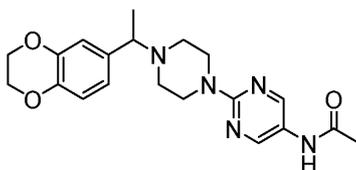
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-(пиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)пиримидина (699 мг, 2,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли ТЕА (1,4 мл, 10,38 ммоль) и промежуточное соединение 6 (500 мг, 2,6 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Ее концентрировали под вакуумом, и осадок растворяли в ДХМ (15 мл), промывали водой (10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,92 (dd, $J=8,8, 1,6$ Гц, 2H), 8,64 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,07 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,79-3,75 (m, 5H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,43 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,30 (M+H), Rt 3,09 мин, 99,40% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 3,07 мин, 99,89% (Макс.).

Пример 95: (S)-7-(1-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хинолон или (R)-7-(1-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хинолин.



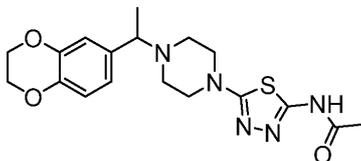
К перемешиваемому раствору 1-(2-пиримидил)пиперазина (1,11 г, 6,8 ммоль) в сухом ДМФА (20 мл) добавляли DIPEA (3,66 мл, 20,28 ммоль) и промежуточное соединение 9 (1,3 г, 6,8 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Ее концентрировали под вакуумом, и неочищенный осадок растворяли в EtOAc (60 мл), промывали водой (20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PF) для разделения обоих энантиомеров. Пример 95 относится ко второй элюирующей фракции (твердое бледно-желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,89 (dd, $J=4,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,35-8,31 (m, 3H), 7,95 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (dd, $J=8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,49 (dd, $J=8,0, 4,0$ Гц, 1H), 6,59 (t, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,72-3,68 (m, 5H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 2H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 320,2 (M+H), Rt 1,63 мин, 99,56% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,54 мин, 99,3% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) К.т. 12,96 мин, 100%.

Пример 96: N-(2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



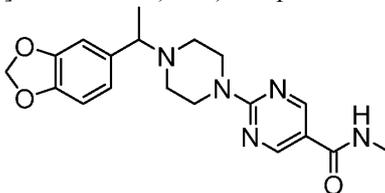
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (320 мг, 1,24 ммоль) в сухом АСН (5 мл) добавляли DIPEA (3,66 мл, 20,28 ммоль) и промежуточное соединение 3 (270 мг, 1,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Ее концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт растворяли в EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое бледно-желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,79 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 6,76-6,74 (m, 3H), 4,19 (s, 4H), 3,61 (s, 4H), 2,38-2,31 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 384,2 (M+H), Rt 2,27 мин, 99,82% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,26 мин, 98,35% (Макс.).

Пример 97: N-(5-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



Титульное соединение синтезировали согласно той же методике, что описана в примере 96, с использованием промежуточного соединения 7 и промежуточного соединения 3 в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,02 (s, 1H), 6,80-6,74 (m, 3H), 4,21 (s, 4H), 3,37-3,33 (m, 5H), 2,43-2,39 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 390,0 (M+H), Rt 2,39 мин, 98,62% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,27 мин, 97,05% (Макс.).

Пример 98: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: этил-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил-4-хлор-(2-метилтиопиримидин)-5-карбоксилата (10 г, 42,9 ммоль) в ТГФ/воде (8:2, 100 мл) добавляли цинковый порошок (14,0 г, 0,21 ммоль) и затем t-BuOH (2 мл), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. За завершением реакции наблюдали при помощи ЖХМС. Смесь фильтровали через целит и выпаривали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (100 мл), промывали водой (50 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей, неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) (бесцветная жидкость). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,03 (s, 2H), 4,35 (q, J=7,1 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,08 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 199,0 (M+H), Rt 3,50 мин, 99,7% (Макс.).

Стадия 2: этил-2-(метилсульфонил)пиримидин-5-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору этил-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата (2,8 г, 14,2 ммоль) в тетрагидрофуране при 0°C добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (7,8 г, 60,7 ммоль, spectrochem), и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Его концентрировали, добавляли ДХМ и промывали водой (25 мл) и 10% раствором бикарбоната натрия (20 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного продукта.

Выход: 50,7 % (1,65 г, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,48 (s, 2H), 4,43 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,37 (t, J=7,1 Гц, 3H), ЖХМС: (Метод А) 230,9 (M+H), Rt 2,33 мин, 97,48% (Макс.).

Стадия 3: этил-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (1,87 г, 6,94 ммоль) в сухом ацетонитриле добавляли карбонат калия (2,87 г, 20,8 ммоль, spectrochem) и этил-2-(метилсульфонил)пиримидин-5-карбоксилат, и полученную смесь при к.т. в течение 12 ч. Ее фильтровали через целит и концентрировали. Добавляли дихлорметан (25 мл), и раствор промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи колоночной

флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 8,74 (s, 2H), 6,85 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 6,75 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,98 (s, 2H), 4,25 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,32 (s, 1H), 2,37-2,42 (m, 4H), 1,28 (d, $J=6,6$ Гц, 6H). ЖХМС: (Метод А) 385,2 (M+H), Rt 3,22 мин, 98,88% (Макс.).

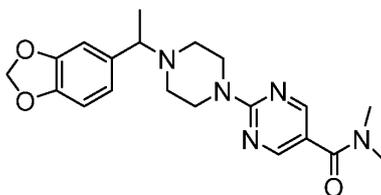
Стадия 4: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат лития.

К перемешиваемому раствору этил-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата (0,9 г, 2,34 ммоль) в смеси MeOH (2 мл), ТГФ (7 мл) и воды (1 мл) добавляли гидроксид лития (0,24 г, 5,85 ммоль, spectrochem) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Ее концентрировали, и неочищенный продукт использовали без дальнейшей очистки. Выход: 90% (0,52 г, грязно-белое твердое вещество). ЖХМС: (Метод А) 357,0 (M+H), Rt 2,38 мин, 99,21% (Макс.).

Стадия 5: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиримидин-5-карбоксаимид.

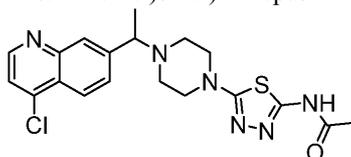
К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата лития (300 мг, 0,82 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли метиламин (0,09 мл, 0,988 ммоль, 2M в ТГФ), DIPEA (0,45 мл, 2,47 ммоль) и HATU (471 мг, 1,29 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Ее концентрировали под вакуумом, и неочищенный продукт разбавляли ДХМ (20 мл), промывали водой (15 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,71 (s, 2H), 8,29 (q, $J=4,4$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,78-3,76 (m, 4H), 3,39 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,74 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,37-2,32 (m, 2H), 1,28 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 370,2 (M+H), Rt 2,24 мин, 97,69% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,19 мин, 99,52% (Макс.).

Пример 99: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилпиримидин-5-карбоксаимид.



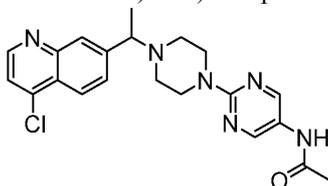
Титульное соединение синтезировали согласно тому же протоколу, что описан для примера 98, с использованием диметиламина (2M в ТГФ) в качестве реагента. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,45 (s, 2H), 6,90 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J=8,0, 1,2$ Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,77-3,74 (m, 4H), 3,39 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 2,97 (s, 6H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 2H), 1,28 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 384,0 (M+H), Rt 2,51 мин, 99,94% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,35 мин, 99,85% (Макс.).

Пример 100: N-(5-(4-(1-(4-хлорхинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



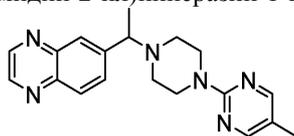
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 7 (231 мг, 0,88 ммоль) в сухом ACN (10 мл) добавляли DIPEA (0,5 мл, 2,64 ммоль) и промежуточное соединение 12 (200 мг, 0,88 ммоль) при к.т., и реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Ее концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт разбавляли ДХМ (25 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,00 (s, 1H), 8,83 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,19 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,0 (br s, 1H), 7,81 (dd, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,77 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,38-3,35 (m, 4H), 2,67-2,59 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 417,0 (M+H), Rt 2,35 мин, 96,55% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,31 мин, 96,43% (Макс.).

Пример 101: N-(2-(4-(1-(4-хлорхинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



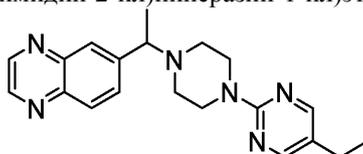
Титульное соединение синтезировали согласно тому же протоколу, что описан для синтеза соединения из примера 100, с использованием промежуточного соединения 10 и промежуточного соединения 12 в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,8 (s, 1H), 8,82 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,19 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,82 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,77 (q, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,67-3,65 (m, 4H), 2,53-2,41 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,41 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 411,0 (M+H), Rt 2,35 мин, 97,54% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,29 мин, 98,92% (Макс.).

Пример 102: 6-(1-(4-(5-метилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин.



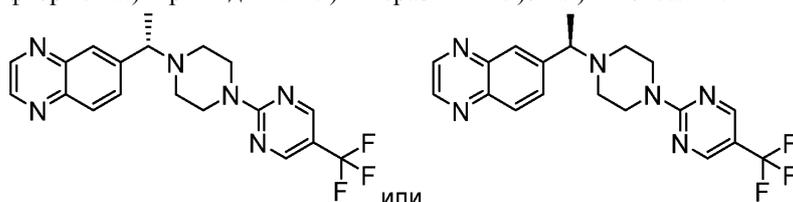
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (600 мг, 2,16 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли ТЕА (1,2 мл, 8,66 ммоль) и 2-хлор-5-метилпиримидин (280 мг, 2,16 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Ее концентрировали под вакуумом, и полученную неочищенную смесь разбавляли EtOAc (40 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,91 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 8,18 (s, 2H), 8,07 (s, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,67-3,66 (m, 4H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 335,2 (M+H), Rt 2,14 мин, 99,24% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,21 мин, 99,26% (Макс.).

Пример 103: 6-(1-(4-(5-этилпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин.



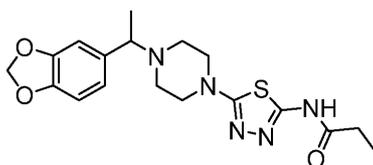
Титульное соединение синтезировали согласно тому же протоколу, что описан для синтеза соединения из примера 102, с использованием промежуточного соединения 11 и 2-хлор-5-этилпиримидина в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,93 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,18 (s, 2H), 8,07 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,75 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,69-3,66 (m, 4H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,41-2,39 (m, 4H), 1,41 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,11 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 349,2 (M+H), Rt 2,47 мин, 98,68% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,47 мин, 99,26% (Макс.).

Пример 104: (S)-6-(1-(4-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин или (R)-6-(1-(4-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин.



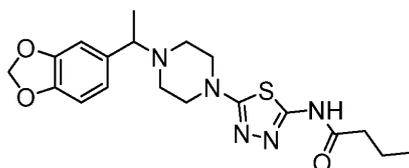
К перемешиваемому раствору гидрохлорида 2-(пиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)пиримидина (500 мг, 1,86 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли ТЕА (1,3 мл, 5,58 ммоль) и промежуточное соединение 6 (394 мг, 2,05 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный осадок разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PJ) для разделения обоих энантиомеров. Вторую элюирующую фракцию концентрировали с получением титульного соединения (твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,90 (dd, $J=6,8, 1,6$ Гц, 2H), 8,65 (d, $J=0,8$ Гц, 2H), 8,07 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,83-3,77 (m, 5H), 2,59-2,43 (m, 4H), 1,42 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,2 (M+H), Rt 2,95 мин, 99,43% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,99 мин, 99,71% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод F) К.т. 17,91 мин, 99,63%.

Пример 105: N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)пропионамид.



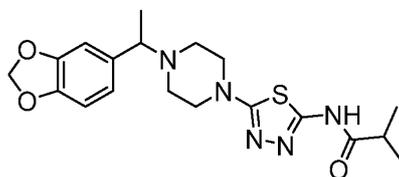
К перемешиваемому раствору соединения из примера 41 (310 мг, 1,2 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли ТЕА (0,4 мл, 2,78 ммоль) и пропионилхлорид (94 мг, 1,02 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,96 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,72 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,34-3,32 (m, 5H), 2,51-2,37 (m, 6H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,04 (d, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 390,0 (M+H), Rt 2,57 мин, 99,27% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,48 мин, 99,7% (Макс.).

Пример 106: N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бутирамид.



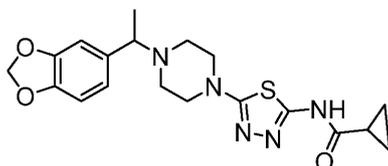
Титульное соединение синтезировали согласно тому же протоколу, что описан для синтеза соединения из примера 105, с использованием бутирилхлорида в качестве ацилирующего агента. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии и затем MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,98 (s, 1H), 6,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 5,98 (m, 2H), 3,39 (q, J=5,6 Гц, 1H), 3,35-3,33 (m, 4H), 2,56-2,40 (m, 4H), 2,36 (t, J=7,6 Гц, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,86 (t, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 404,2 (M+H), Rt 2,81 мин, 97,58% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,84 мин, 99,12% (Макс.).

Пример 107: N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)изобутирамид.



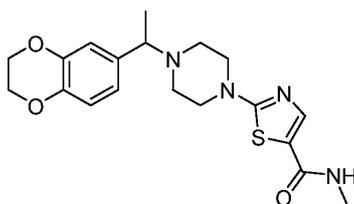
Титульное соединение синтезировали согласно тому же протоколу, что описан для синтеза соединения из примера 105, с использованием изобутирилхлорида в качестве ацилирующего агента. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,99 (s, 1H), 6,89 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,43 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,80-3,33 (m, 4H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,09 (d, J=6,8 Гц, 6H). ЖХМС: (Метод А) 404,2 (M+H), Rt 2,82 мин, 98,33% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,75 мин, 99,73% (Макс.).

Пример 108: N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид.



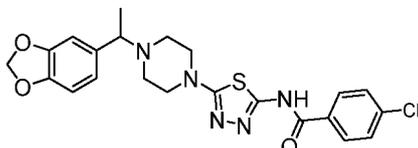
Титульное соединение синтезировали согласно тому же протоколу, что описан для синтеза соединения из примера 105, с использованием циклопропанкарбонилхлорида в качестве ацилирующего агента. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Autoprep (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,30 (s, 1H), 6,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 5,99 (m, 2H), 3,39 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,33-3,28 (m, 4H), 2,56-2,39 (m, 4H), 1,88-1,87 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H), 0,90-0,83 (m, 4H). ЖХМС: (Метод А) 402,2 (M+H), Rt 2,63 мин, 99,66% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,66 мин, 99,76% (Макс.).

Пример 109: 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилтиазол-5-карбоксамид.



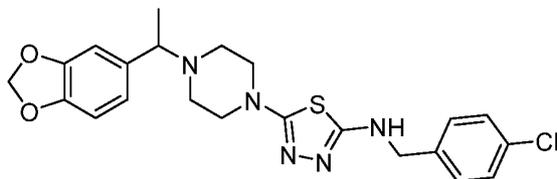
К перемешиваемому раствору 2-(4-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазол-5-карбоксилата лития (0,7 г, 18,37 ммоль, пример 62, стадия 2) в сухом ДМФА (7 мл) добавляли метиламин (2М в ТГФ, 1,3 мл, 27,55 ммоль), НАТУ (0,83 г, 22,0 ммоль) и DIPEA (0,9 мл, 55,1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. К полученной смеси добавляли воду (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,14 (q, J=4,0, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,77-6,74 (m, 3H), 4,40 (s, 4H), 3,39-3,38 (m, 5H), 2,67 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,44-2,38 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,2 (M+N), Rt 2,26 мин, 97,94% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,23 мин, 98,53% (Макс.).

Пример 110: N-(5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-хлорбензамид.



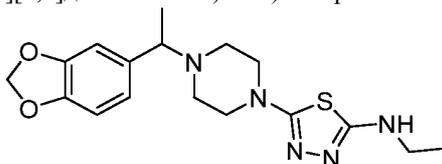
К перемешиваемому раствору соединения из примера 41 (0,40 г, 1,2 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли ТЕА (0,4 мл, 0,45 ммоль) и 4-хлорбензоилхлорид (0,28 г, 1,65 ммоль) при 0°C, и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Ее концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 12,69 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (d, J=8,8 Гц, 2H), 6,75-6,89 (m, 3H), 5,99 (t, J=0,4 Гц, 2H), 3,39-3,42 (m, 5H), 2,42-2,45 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,80 Гц, 3H), ЖХМС: (Метод А) 471,1 (M+N), Rt 3,59 мин, 98,8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,56 мин, 98,7% (Макс.).

Пример 111: 5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-(4-хлорбензил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 41 (0,3 г, 0,90 ммоль) в сухом 1,2-дихлорэтаноле (3 мл) добавляли изопропоксид титана (0,8 мл, 2,71 ммоль) и 4-хлорбензальдегид (0,19 г, 1,35 ммоль), и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Ее охлаждали до 0°C, добавляли борогидрид натрия (0,17 г, 4,51 ммоль), и смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Ее концентрировали, и к полученному неочищенному продукту добавляли воду (15 мл). Его экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,58 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,97-6,97 (m, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,32-3,21 (m, 1H), 3,19-3,16 (m, 4H), 2,43-2,21 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 458,0 (M+N), Rt 6,16 мин, 96,93% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,21 мин, 96,02% (Макс.).

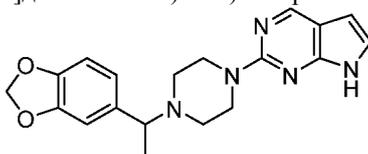
Пример 112: 5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этил-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



Титульное соединение синтезировали, следуя той же методике, что описана в примере 111, с использованием ацетальдегида (0,17 мл, 1,35 ммоль) в качестве исходного вещества. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титуль-

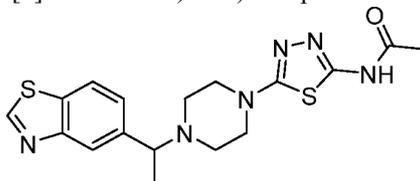
ного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 6,99 (t, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,88 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=7,6, 1,2$ Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,37 (d, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,19-3,13 (m, 6H), 2,45-2,32 (m, 4H), 1,25 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,11 (t, d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 362,0 (M+H), Rt 2,01 мин, 96,31% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,98 мин, 94,56% (Макс.).

Пример 113: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин.



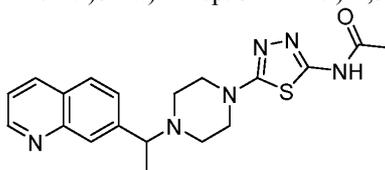
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,3 г, 11,15 ммоль) в сухом НМР (3 мл) добавляли DIPEA (0,8 мл, 44,6 ммоль) и 2-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин (0,17 г, 11,15 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 220°C в течение 6 ч в микроволновом реакторе. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Полученную смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Авторгер ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,57 (s, 1H), 7,07 (t, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8$ Гц, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,97 (dd, $J=3,2$ Гц, 2H), 3,67 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,45-2,44 (m, 2H), 2,38-2,36 (m, 2H), 1,28 (d, $J=76,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 352,2 (M+H), Rt 2,10 мин, 99,36% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,01 мин, 99,36% (Макс.).

Пример 114: N-(5-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



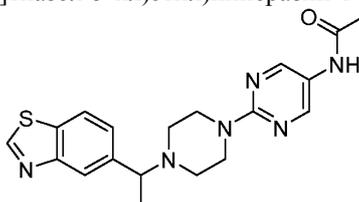
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 7 (0,5 г, 1,9 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (0,99 мл, 5,6 ммоль) и промежуточное соединение 17 (0,374 г, 1,9 ммоль) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Завершение реакции подтверждали при помощи ТСХ. Реакционную смесь выпаривали при 50°C под пониженным давлением и разбавляли этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (5-8% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 12,01 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 4H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,39 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (M+H), Rt 2,17 мин, 99,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 2,04 мин, 99,2% (Макс.).

Пример 115: N-(5-(4-(1-(хиолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере 114, с использованием промежуточного соединения 7 (0,39 г, 2,05 ммоль) и промежуточного соединения 9 (0,5 г, 2,6 ммоль) в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Авторгер (Метод В) с получением титульного соединения в виде твердого белого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 12,03 (s, 1H), 8,9 (dd, $J=1,6, 4,4$ Гц, 1H), 8,35 (t, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,96 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (dd, $J=5,2, 6,8$ Гц, 1H), 7,51 (dd, $J=4,4, 8,4$ Гц, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 4H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,43 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 383,0 (M+H), Rt 4,4 мин, 96,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод В) Rt 4,3 мин, 95,4% (Макс.).

Пример 116: N(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.

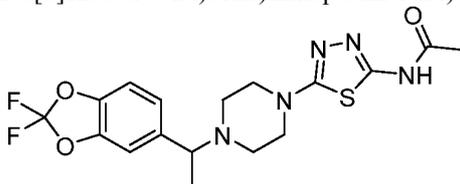


Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере

114, с использованием промежуточного соединения 10 (0,5 г, 1,9 ммоль) и промежуточного соединения 17 (0,383 г, 1,9 ммоль) в качестве исходных веществ.

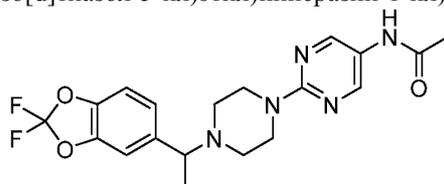
Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (7% MeOH в ДХМ) и затем MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,81 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 5H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,40 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 383,0 (M+H), Rt 2,17 мин, 93,53% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,05 мин, 94,64% (Макс.).

Пример 117: N-(5-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



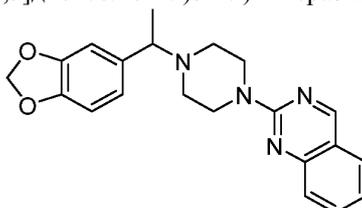
Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере 114, с использованием промежуточного соединения 7 (0,5 г, 1,9 ммоль) и промежуточного соединения 18 (0,418 г, 1,9 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (5-8% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,01 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,15 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,35-3,32 (m, 4H), 2,56-2,42 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,30 (d, $J=8,0$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 412,3 (M+H), Rt 3,06 мин, 99,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,98 мин, 98,6% (Макс.).

Пример 118: N-(5-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



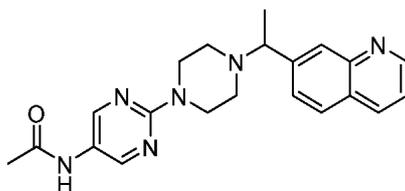
Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере 114, с использованием промежуточного соединения 10 (0,5 г, 1,9 ммоль) и промежуточного соединения 18 (0,418 г, 1,9 ммоль) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (5-8% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,81 (s, 1H), 8,461 (s, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,16 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,63 (t, $J=9,6$ Гц, 4,8 Гц, 4H), 3,50-3,47 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,30 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 406,2 (M+H), Rt 3,05 мин, 99,2% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,98 мин, 99,6% (Макс.).

Пример 119: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)хиназолин.



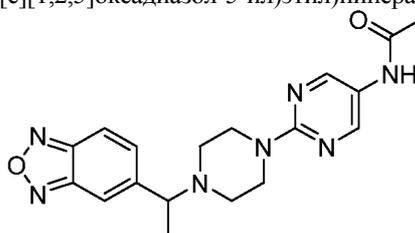
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,3 г, 1,28 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли ТЕА (1,5 мл, 1,09 ммоль) и 2-хлорхиназолин (0,5 г, 2,74 ммоль) при к.т., и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Неочищенный осадок разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали солевым раствором (10 мл), и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): 9,17 (s, 1H), 7,81 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,70 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,98 (d, $J=2,4$ Гц, 2H), 3,83 (t, $J=5,6$ Гц, 4H), 3,38 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,37-2,40 (m, 4H), 1,23 (d, $J=2,4$ Гц, 3H), ЖХМС: (Метод А) 363,3 (M+H), Rt 2,94 мин, 99,0% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,95 мин, 98,5% (Макс.).

Пример 120: N-(2-(4-(1-(хинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



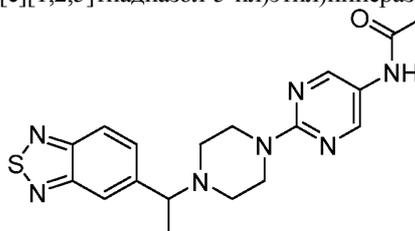
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (0,72 г, 2,80 ммоль) в сухом АСН (10 мл) добавляли DIPEA (2 мл, 11,20 ммоль) и промежуточное соединение 9 (0,54 г, 2,80 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Полученную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (15 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,81 (s, 1H), 8,89-8,88 (m, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,34 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,51-7,50 (m, 1H), 3,67-3,66 (m, 5H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 377,2 (M+H), Rt 1,42 мин, 99,10% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,40 мин, 96,61% (Макс.).

Пример 121: N-(2-(4-(1-(бензо[с][1,2,5]оксадиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (0,59 г, 2,68 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли TEA (1,4 мл, 10,7 ммоль) и промежуточное соединение 13 (0,5 г, 2,68 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 9,83 (s, 2H), 8,48 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,71 (dd, J=1,2, 9,2 Гц, 1H), 3,63-3,68 (m, 5H), 2,39-2,50 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,4 Гц, 3H), ЖХМС: (Метод А) 368,0 (M+H), Rt 2,08 мин, 98,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,05 мин, 95,9% (Макс.).

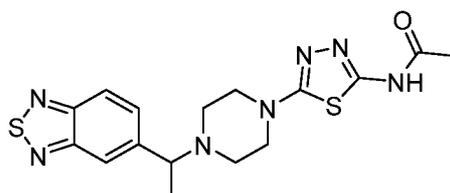
Пример 122: N-(2-(4-(1-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере 114, с использованием промежуточного соединения 10 (0,3 г, 1,16 ммоль) и промежуточного соединения 19 (0,323 г, 1,6 ммоль) в качестве исходного вещества.

Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (7% MeOH в ДХМ) и затем снова очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод С) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,81 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,05 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,69-3,65 (m, 5H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,43-2,38 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 384,2 (M+H), Rt 2,20 мин, 97,23% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,13 мин, 98,37% (Макс.).

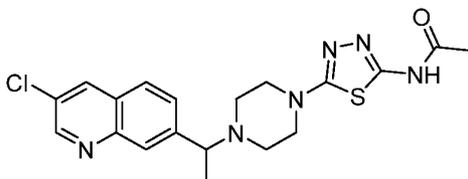
Пример 123: N-(5-(4-(1-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере

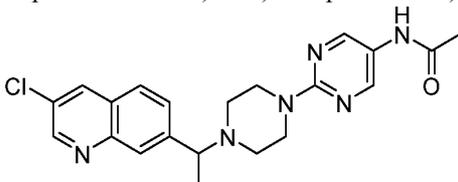
114, с использованием промежуточного соединения 7 (0,5 г, 1,8 ммоль) и промежуточного соединения 19 (0,527 г, 2,65 ммоль) в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (7% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,03 (s, 1H), 8,05 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=9,2, 1,2$ Гц, 1H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 4H), 2,63-2,59 (m, 2H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 390,0 (M+H), Rt 2,19 мин, 99,17% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,13 мин, 98,91% (Макс.).

Пример 124: N-(5-(4-(1-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



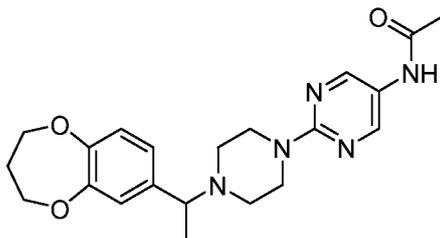
Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере 114, с использованием промежуточного соединения 7 (0,250 г, 0,9 ммоль) и промежуточного соединения 20 (0,30 г, 1,3 ммоль) в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (7% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,02 (s, 1H), 8,88-8,87 (m, 1H), 8,56-8,55 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,72 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,75 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,37 (t, $J=4,4$ Гц, 4H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,51-2,45 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,41 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 417,0 (M+H), Rt 2,65 мин, 98,42% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,58 мин, 98,73% (Макс.).

Пример 125: N-(2-(4-(1-(3-хлорхинолин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



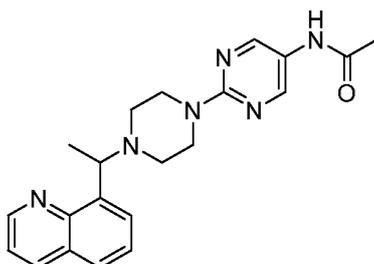
Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере 114, с использованием промежуточного соединения 10 (0,250 г, 0,9 ммоль) и промежуточного соединения 20 (0,307 г, 1,3 ммоль) в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного соединения (твердое бледно-коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,81 (s, 1H), 8,87 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,55 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,73 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,70-3,65 (m, 5H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,41 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 411,2 (M+H), Rt 2,60 мин, 99,12% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,59 мин, 98,33% (Макс.).

Пример 126: N-(2-(4-(1-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



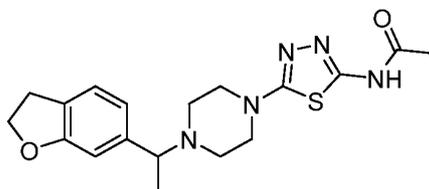
Титульное соединение синтезировали согласно тому же протоколу, что описан для синтеза соединения из примера 121, с использованием промежуточного соединения 14 и промежуточного соединения 10 в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод С) (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 6,88 (d, $J=4,8$ Гц, 3H), 4,10-4,08 (m, 3H), 3,37-3,38 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 4H), 2,49-2,48 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,24 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 397,3 (M+H), Rt 2,43 мин, 98,43% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,41 мин, 97,8% (Макс.).

Пример 127: N-(2-(4-(1-(хинолин-8-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (0,4 г, 1,57 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (0,8 мл, 3,13 ммоль) и промежуточное соединение 15 (0,3 г, 1,57 ммоль) при к.т., и полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,81 (s, 1H), 8,91 (dd, J=4,0, 1,6 Гц, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,37 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,54 (dd, J=8,0, 4,0 Гц, 1H), 4,98 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,66-3,65 (m, 4H), 2,57-2,42 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 377,2 (M+H), Rt 2,47 мин, 98,0% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,43 мин, 97,5% (Макс.).

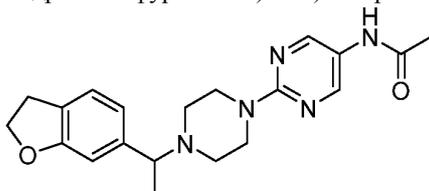
Пример 128: N-(5-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере 114, с использованием промежуточного соединения 7 (0,3 г, 1,14 ммоль) и промежуточного соединения 21 (0,269 г, 1,48 ммоль) в качестве исходных веществ.

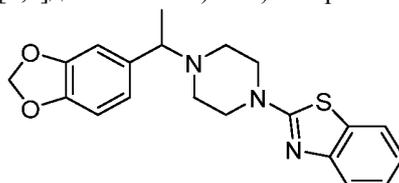
Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (7% MeOH в ДХМ) и затем MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,02 (s, 1H), 7,12 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,76 (d, J=87,6 Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,51 (t, J=8,4 Гц, 2H), 3,39-3,28 (m, 5H), 3,14 (t, J=8,4 Гц, 2H), 2,42-2,39 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 374,2 (M+H), Rt 2,34 мин, 99,62% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,32 мин, 96,03% (Макс.).

Пример 129: N-(2-(4-(1-(2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



Титульное соединение синтезировали согласно протоколу, использованному, например, в примере 114, с использованием промежуточного соединения 10 (0,3 г, 1,16 ммоль) и промежуточного соединения 21 (0,274 г, 1,51 ммоль) в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (10% MeOH в ДХМ) и затем MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,80 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,13 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 4,49 (t, J=8,4 Гц, 2H), 3,63-3,61 (m, 4H), 3,12 (t, J=8,4 Гц, 3H), 2,44-2,30 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 368,3 (M+H), Rt 2,34 мин, 99,74% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,33 мин, 99,52% (Макс.).

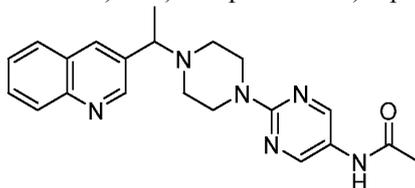
Пример 130: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (0,5 г, 2,13 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (0,8 мл, 6,3 ммоль) и 2-бромбензотиазол (0,5 г, 2,13 ммоль) при к.т., и реакци-

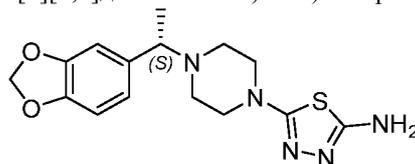
онную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали соевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,74 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,09-7,04 (m, 1H), 6,91 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J=8 Гц, 1H), 6,86-6,73 (m, 1H), 5,91 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,56-3,51 (m, 4H), 3,44-3,36 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 368,2 (M+H), Rt 3,34 мин, 95,18% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,34 мин, 97,15% (Макс.).

Пример 131: N-(2-(4-(1-(хинолин-3-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



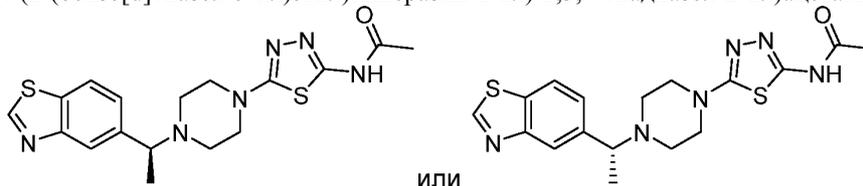
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (0,5 г, 1,9 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (1,65 мл, 9,5 ммоль) и промежуточное соединение 23 (0,496 г, 2,59 ммоль) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Затем ее концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт разбавляли ДХМ (100 мл), промывали водой (2×25 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (7% MeOH в ДХМ). Его растирали с ACN (5 мл) и диэтиловым эфиром (2×15 мл) с получением титульного соединения в виде твердого бледно-коричневого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,81 (s, 1H), 8,93-8,91 (m, 1H), 8,459 (s, 2H), 8,24-8,22 (m, 1H), 7,99 (t, J=8,0 Гц, 2H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 4H), 2,55-2,50 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 377,2 (M+H), Rt 1,80 мин, 94,43% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,82 мин, 94,95% (Макс.).

Пример 132: (S)-5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



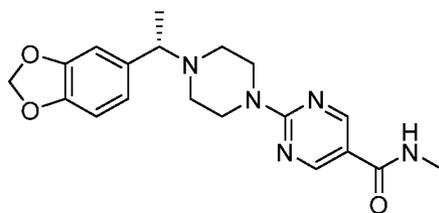
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (3 г, 11,1 ммоль) в ACN (30 мл) добавляли TEA (3,36 г, 33,3 ммоль) и 5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-амин (2,19 г, 12,2 ммоль) при к.т., и смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Завершение реакции подтверждали при помощи ТСХ. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом, и полученное неочищенное твердое вещество разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали при 45°C под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (7% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (твердое бледно-коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,88-6,83 (m, 2H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,91 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,20-3,17 (m, 4H), 2,46-2,30 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 334,0 (M+H), Rt 1,85 мин, 96,47% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,79 мин, 96,77% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) Rt 20,96 мин, 100,00%

Пример 133: (S)-N-(5-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид или ((R)-N-(5-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



Два энантиомера из примера 114 разделяли при помощи хиральной препаративной ВЭЖХ (Метод PF). Пример 133 относится ко второй элюирующей фракции (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,67 (d, J=6,0 Гц, 1H), 3,37-3,35 (m, 4H), 2,56-2,57 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (M+H), Rt 2,09 мин, 96,5% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,08 мин, 97,4% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод D) К.т. 15,28 мин, 99,82%.

Пример 134: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиримидин-5-карбоксамид.



Стадия 1: этил-(S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (1,87 г, 6,94 ммоль) в сухом ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (2,87 г, 20,8 ммоль, Spectrochem) и этил-2-(метилсульфонил)пиримидин-5-карбоксилат (1,6 г, 6,94 ммоль, синтез описан в примере 98, стадии, 1 и 2). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Затем ее фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (25 мл), промывали водой и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,74 (s, 1H), 6,78-6,72 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,38-4,36 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,37-2,47 (m, 9H), 1,26 (d, $J=2,84$ Гц, 3H), ЖХМС: (Метод А) 385,2 (M+H), Rt 3,22 мин, 98,6% (Макс.).

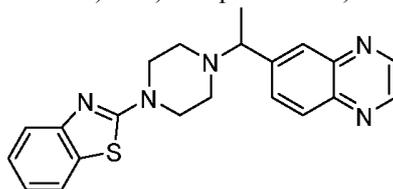
Стадия 2: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат лития.

К перемешиваемому раствору этил-(S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата (1,6 г, 17,5 ммоль) в смеси MeOH (2 мл), ТГФ (7 мл) и воды (1 мл) добавляли гидроксид лития (0,431 г, 5,20 ммоль, Spectrochem) при 0°C , и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Ее концентрировали, и полученный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дальнейшей очистки. Выход: 96% (0,61 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,61 (s, 1H), 6,81-6,88 (m, 4H), 5,97 (d, $J=1,8$ Гц, 2H), 3,68 (d, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,22-3,21 (m, 1H), 2,28-2,35 (m, 6H), 1,26 (d, $J=8,9$ Гц, 3H), ЖХМС: (Метод А) 357,0 (M+H), Rt 2,41 мин, 97,1% (Макс.).

Стадия 3: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилпиримидин-5-карбоксаид.

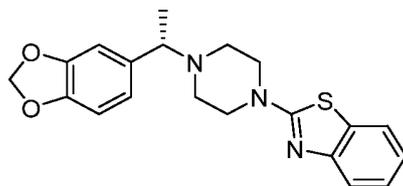
К перемешиваемому раствору (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата лития (0,3 г, 0,82 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,34 мл) и метиламин в ТГФ (2 М, 1,6 мл, 3,32 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. За ходом реакции наблюдали при помощи ТСХ. После завершения реакции смесь разбавляли 10% раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии. Выход: 56% (0,17 г, грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,71 (s, 2H), 8,28 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,98 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 3,77 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,74 (d, $J=4,4$ Гц, 3H), 2,38-2,33 (m, 4H), 1,28 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 370,2 (M+H), Rt 2,21 мин, 98,9% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,18 мин, 99,3% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Г) Rt 5,51 мин, 100,00%

Пример 135: 2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол.



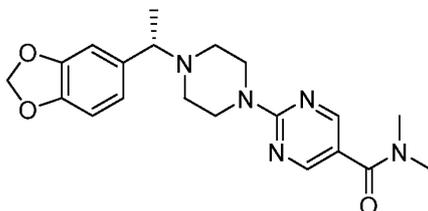
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (0,26 г, 0,93 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли ТЕА (0,4 мл, 2,81 ммоль) и 2-бромбензотиазол (0,2 г, 0,93 ммоль, combi blocks) при к.т., и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 95°C . Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. К полученной смеси добавляли воду (20 мл), и продукт экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое коричневое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,92 (d, $J=4,0$ Гц, 2H), 8,09 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,04 (t, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,56 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,64-2,63 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 1,44 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 376,3 (M+H), Rt 2,71 мин, 99,382% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,69 мин, 98,44% (Макс.).

Пример 136: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)бензо[d]тиазол.



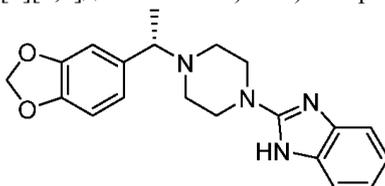
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (0,3 г, 1,27 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли ТЕА (0,67 мл, 3,82 ммоль) и 2-бромбензотиазол (0,27 г, 1,27 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т., концентрировали. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл), промывали солевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,43 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,05 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,77 (d, J=8,4 Гц, 1H), 5,91 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,53 (t, J=7,6 Гц, 4H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 368,0 (M+H), Rt 3,28 мин, 96,86% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,33 мин, 97,08% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Г) Rt 8,00 мин, 100,00%.

Пример 137: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилпиримидин-5-карбоксамид.



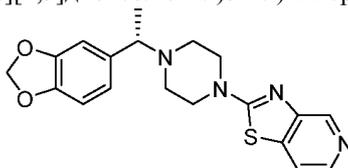
Титульное соединение синтезировали с использованием той же методики, что описана, например, в примере 134, с использованием (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата лития и N,N-диметиламина в виде раствора в ТГФ в качестве исходных веществ. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,45 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,98 (d, J=1,6 Гц, 2H), 3,76 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,97 (s, 6H), 2,44-2,43 (m, 2H), 2,37-2,35 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 384,2 (M+H), Rt 2,44 мин, 98,2% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,44 мин, 98,3% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Г) Rt 6,98 мин, 100,00%.

Пример 138: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 13 (0,25 г, 0,92 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли ТЕА (0,5 мл, 3,71 ммоль) и 2-бром-1H-бензоимидазол (0,18 г, 0,92 ммоль, Arbor chemicals) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Указанный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,33 (m, 2H), 7,07-7,06 (m, 2H), 6,86 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,76-6,74 (m, 2H), 5,97-5,96 (m, 2H), 3,59-3,58 (m, 4H), 3,35-3,34 (m, 1H), 2,60-2,59 (m, 2H), 2,52-2,51 (m, 2H), 1,35 (d, J=8,0 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 351,2 (M+H), Rt 2,29 мин, 95,81 % (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,19 мин, 96,33% (Макс.).

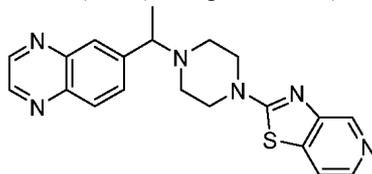
Пример 139: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазоло[4,5-с]пиридин.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 13 (0,189 г, 0,64 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (0,23 мл, 1,75 ммоль) и 2-хлортиазоло[4,5-С]пиридин (0,1 г, 0,58 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. К данному неочищенному осадку добавляли воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали.

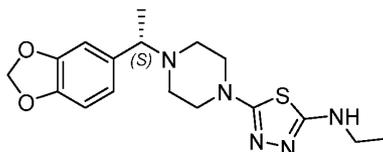
Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,66 (s, 1H), 8,18 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,77 (d, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 5,60-5,99 (m, 2H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,45 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,51-2,46 (m, 4H), 1,29 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 369,0 (M+H), Rt 1,90 мин, 99,501% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,82 мин, 99,73% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Г) Rt 8,31 мин, 100,00%

Пример 140: 2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиазоло[4,5-с]пиридин.



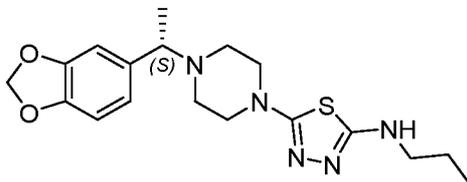
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (0,169 г, 0,58 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (0,23 мл, 1,75 ммоль) и 2-хлортиазоло[4,5-с]пиридин (0,18 г, 0,60 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. К неочищенному осадку добавляли воду (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,94 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,92 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,16 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,91 (dd, $J=8,3$, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,84 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,62-3,60, 2,61-2,48 (m, 4H), 1,29 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 377,2 (M+H), Rt 1,48 мин, 99,79% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,481 мин, 99,10% (Макс.).

Пример 141: (S)-5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-этил-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 132 (0,7 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (14 мл) добавляли ацетальдегид (0,84 мл, 5М в ТГФ) и титана(IV) этоксид (0,958 г, 4,2 ммоль), и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Завершение реакции подтверждали при помощи ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (0,238 г, 6,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при к.т. Ее гасили водой (10 мл) и фильтровали через целит. Слой целита промывали EtOAc (2×50 мл), и фильтрат промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 . Его выпаривали при 50°C под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод D) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 6,98 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,37(q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,20-3,14 (m, 6H), 2,47-2,36 (m, 4H), 1,26 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,11 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 362,0 (M+H), Rt 2,01 мин, 99,75% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,02 мин, 97,69% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод В) Rt 3,90 мин, 100%.

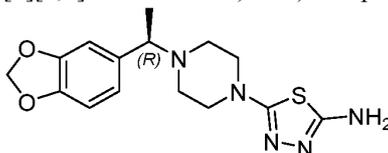
Пример 142: (S)-5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-пропил-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 132 (0,5 г, 1,5 ммоль) в ТГФ (10 мл), добавляли пропиональдегид (0,17 г, 3,0) и титана(IV) этоксид (0,684 г, 3,0 ммоль) при к.т. и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции подтверждали при помощи ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (0,17 г, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Ее гасили водой (10 мл) и фильтровали через целит. Слой целита промывали EtOAc (2×50 мл), и фильтрат промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . Его выпаривали при 50°C под вакуумом. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод D) с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7,02 (t, $J=5,2$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J=7,6$, 1,6 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,41 (q, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,20-3,17 (m, 4H), 3,11-3,06 (m, 2H), 2,45-2,32 (m, 4H), 1,56-1,47 (m, 2H), 1,26 (d, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,86 (t, $J=7,6$ Гц, 3 Ч). ЖХМС: (Метод А) 376,0.0 (M+H), Rt 2,23 мин, 99,08%

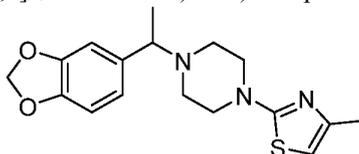
(Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,21 мин, 97,11% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод В) Rt 3,61. мин, 100%.

Пример 143: (R)-5-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 24 (1 г, 4,27 ммоль) в АСN (10 мл) добавляли ТЕА (1,75 мл, 12,8 ммоль) и 5-бром-1,3,4-тиадиазол-2-амин (0,764 г, 4,27 ммоль) при к.т., и полученную смесь нагревали при 85°C в течение ночи. Завершение реакции было подтверждено при помощи ТСХ. Реакционную смесь выпаривали под вакуумом. К полученному неочищенному твердому веществу добавляли воду (50 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Затем реакционную смесь фильтровали, и фильтровальный осадок промывали водой (20 мл) и петролейным эфиром (2×20 мл). Неочищенный продукт растирали с Et₂O (2×20 мл), фильтровали и высушивали под вакуумом. Титульное соединение выделяли в виде твердого коричневого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆): δ 6,88-6,83 (m, 2H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,99-5,97 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,20-3,17 (m, 4H), 2,50-2,33 (m, 4H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 334,0 (M+H), Rt 1,82 мин, 94,96% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,81 мин, 93,22% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод А) Rt 18,36 мин, 97,38%.

Пример 144: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-метилтиазол.



Стадия 1: трет-бутил-4-(4-метилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат.

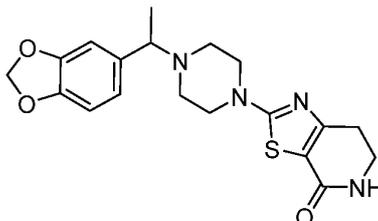
К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-карбамотиоилпиперазин-1-карбоксилата (синтезирован согласно примеру 5, стадия 1, 1,0 г, 4,08 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ТЕА (0,58 г, 5,3 ммоль) и бромацетон (0,67 мл, 5,3 ммоль) при к.т., и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали как есть на следующей стадии. Выход: 77% (0,9 г, твердое бледно-желтое вещество). ЖХМС: (Метод А) 284,0 (M+H), Rt 2,74 мин, 83,2% (Макс.). Стадия 2: 4-Метил-2-(пиперазин-1-ил)тиазола гидрохлорид.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-(4-метилтиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,53 ммоль) в сухом диоксане (2 мл) при к.т. добавляли HCl в диоксане (4 н., 10 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч. Ее концентрировали под вакуумом, и полученный неочищенный продукт измельчали в Et₂O, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением титульного соединения. Выход: 75% (500 мг, грязно-белое твердое вещество).

Стадия 3: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-метилтиазол.

Титульное соединение синтезировали при помощи общей методики D с использованием гидрохлорида 4-метил-2-(пиперазин-1-ил)тиазола (1,01 г, 5,41 ммоль) и промежуточного соединения 1 (1,0 г, 5,41 ммоль). Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии (1,2-1,5% MeOH в ДХМ) с получением титульного соединения (бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆): δ 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 4H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 332,0 (M+H), Rt 2,04 мин, 99,1% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,02 мин, 99,6% (Макс.).

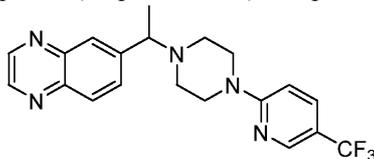
Пример 148: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пирин-4(5H)-он.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 25 (0,75 г, 2,43 ммоль) в сухом ДМФА (7 мл) добавляли ТЕА (1,4 мл, 7,30 ммоль) и промежуточное соединение 1 (0,9 г, 4,87 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C. Ее охлаждали до к.т., и ДМФА выпаривали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии и затем MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного продукта (гряз-

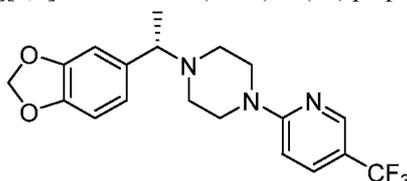
но-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,32 (s, 1H), 6,86-6,84 (m, 3H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,45-3,44 (m, 4H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,50-2,59 (m, 4H), 1,28-1,23 (m, 3H). ЖХМС: (Метод А) 387,2 (M+H), Rt 2,15 мин, 96,71% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,11 мин, 94,32% (Макс.).

Пример 165: 6-(1-(4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин.



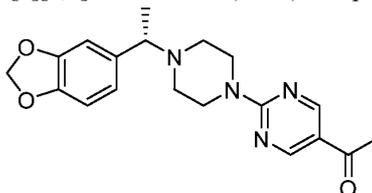
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (0,3 г, 1,23 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (0,5 мл, 3,71 ммоль) и 2-хлор-5-(трифторметил) пиридин (0,22 г, 1,23 ммоль) при к.т. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т., и растворители выпаривали. Добавляли воду (20 мл), и требуемый продукт экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Полученный органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,94-8,93 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 6,91 (d, J=9,2 Гц, 1H), 3,78-3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 2,58-2,57 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 2H), 1,44 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 388,0 (M+H), Rt 3,17 мин, 97,92% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 3,10 мин, 96,45% (Макс.).

Пример 166: (S)-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пиперазин.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (0,25 г, 0,93 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (0,4 мл, 2,7 ммоль) и 2-хлор-5-фторметилпиридин (0,16 г, 9,3 ммоль) при к.т. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т., концентрировали и разбавляли дихлорметаном (30 мл). Полученный раствор промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,38 (s, 1H), 7,78 (dd, J=9,2, 2,4 Гц, 1H), 6,88 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,60 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 4H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 380,0 (M+H), Rt 3,73 мин, 98,89% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,67 мин, 99,06% (Макс.).

Пример 167: (S)-1-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этан-1-он.



Стадия 1: 1-(2-хлорпиримидин-5-ил)этан-1-он.

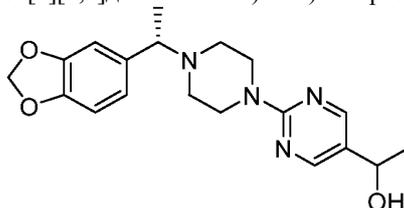
5-Бром-2-хлорпиримидин (2 г, 10,33 ммоль, Combi-Blocks) дегазировали в течение 30 мин. 1-Этоксивинилтрибутилолово (4,1 мл, 11,3 ммоль, Frontier Scientific) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (0,36 г, 0,51 ммоль) добавляли при к.т. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. Ее охлаждали до к.т. и фильтровали через целит. Добавляли водный раствор HCl (6 н., 10 мл), и смесь перемешивали в течение 1 часа при к.т. Ее нейтрализовали насыщ. раствором NaHCO_3 (15 мл), экстрагировали ДХМ (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое бледно-желтое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,90 (s, 2H), 2,65 (s, 3H). ЖХМС: (Метод В) 162,0 (M+H), Rt 4,6 мин, 98,01% (Макс.).

Стадия 2: (S)-1-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этан-1-он.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (1,14 г, 4,24 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) при к.т. добавляли ТЕА (1,1 мл, 16,5 ммоль) и 1-(2-хлорпиримидин-5-ил)этан-1-он, полученный на предыдущей стадии (0,6 г, 3,85 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Добавляли дихлорметан (50 мл), и промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения (грязно-

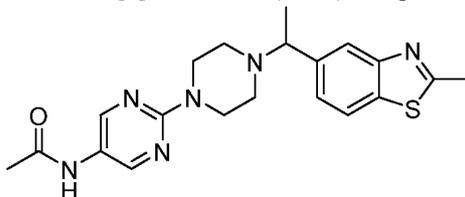
белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,83 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,84 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 5H), 2,38-2,35 (m, 2H), 1,27 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 355,0 (M+H), Rt 2,61 мин, 99,78% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,55 мин, 99,51% (Макс.).

Пример 168: 1-(2-(4-((S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этан-1-ол.



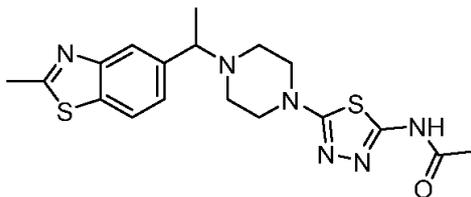
К перемешиваемому раствору соединения из примера 167 (0,2 г, 0,56 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) по порциям добавляли борогидрид натрия (0,48 г, 0,84 ммоль, spectrochem) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Ее концентрировали, разбавляли ДХМ (20 мл), промывали солевым раствором (5 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 77% (0,154 г, коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,29 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (dd, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 5,12 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 3,67 (t, $J=5,2$ Гц, 4H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 1,32-1,27 (m, 6H). ЖХМС: (Метод А) 357,2(M+H), Rt 2,38 мин, 99,04% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,31 мин, 98,15% (Макс.).

Пример 169: N-(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид.



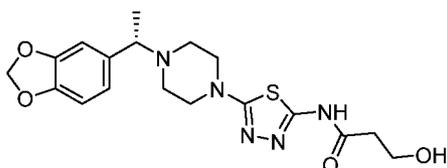
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (0,17 г, 0,66 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли ТЕА (0,45 мл, 1,99 ммоль) и промежуточное соединение 26 (0,21 г, 0,99 ммоль) при к.т. Полученную реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии и затем MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного продукта (коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,80 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,95 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,38 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,58-3,57 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 3,36-2,35 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,37 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 397,2 (M+H), Rt 2,38 мин, 98,23% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,31 мин, 96,17% (Макс.).

Пример 170: N-(5-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



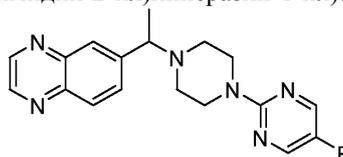
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 7 (0,17 г, 0,64 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли ТЕА (0,3 мл, 1,93 ммоль) и промежуточное соединение 26 (0,21 г, 0,96 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Полученную реакционную смесь охлаждали до к.т., и растворители концентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного соединения (коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 12,01 (s, 1H), 7,97 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,36-3,33 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,53-2,52 (m, 2H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,38 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 403,0 (M+H), Rt 2,45 мин, 98,38% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,32 мин, 98,57% (Макс.).

Пример 171: 2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-он.



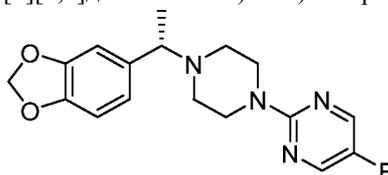
К перемешиваемому раствору 3-гидроксипропионовой кислоты (97 мг, 1,0 ммоль) в сухом НМР (5 мл) добавляли соединение из примера 132 (300 мг, 0,9 ммоль), триэтиламин (0,18 мг, 1,8 ммоль) и НАТУ (513 мг, 1,3 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Ее разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей, неочищенный продукт подвергали дополнительной очистке при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод В), что приводило к образованию титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 11,98 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,98-5,97 (m, 2H), 4,71 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,40-3,32 (m, 5H), 2,54-2,32 (m, 6H), 1,25 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 406,0 (M+H), Rt 2,15 мин, 99,05% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,11 мин, 98,88% (Макс.).

Пример 172: 6-(1-(4-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хиноксалин.



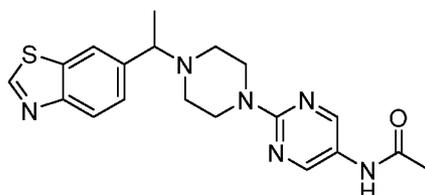
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (0,25 г, 1,03 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли ТЕА (0,43 мл, 3,09 ммоль) и 2-хлор-5-фторпиримидин (0,15 г, 1,13 ммоль) при к.т., и полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т., и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного продукта (коричневое масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,93-8,91 (m, 2H), 8,41 (s, 2H), 8,07 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,75-3,74 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,42-2,41 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 339,0 (M+H), Rt 2,32 мин, 99,29% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,23 мин, 99,19% (Макс.).

Пример 173: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (0,4 г, 1,50 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли ТЕА (0,6 мл, 4,5 ммоль) и 2-хлор-5-фторпиримидин (0,2 г, 1,5 ммоль) при к.т., и реакцию смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Добавляли дихлорметан (50 мл), и смесь промывали насыщ. раствором NaCl (10 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (бесцветное масло). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,42 (s, 2H), 7,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,75 (dd, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,65 (t, J=5,2 Гц, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,37-2,35 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 331,0 (M+H), Rt 2,88 мин, 99,79% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,82 мин, 99,93% (Макс.).

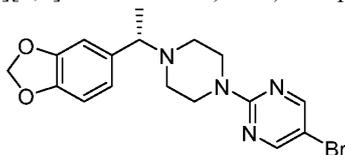
Пример 174: N-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)ацетамид: SGN020494-01-00045-078N01.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (0,22 г, 0,85 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (0,6 мл, 3,43 ммоль) и промежуточное соединение 27 (0,25 г, 1,28 ммоль) при к.т., и реакцию смесь перемешивали в течение ночи при 120°C. Ее охлаждали до к.т., и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного продукта (грязно-белое твердое вещество). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,81 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 5H), 2,52-2,51 (m, 2H), 2,34-2,33 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,39 (d, J=6,4 Гц, 3H).

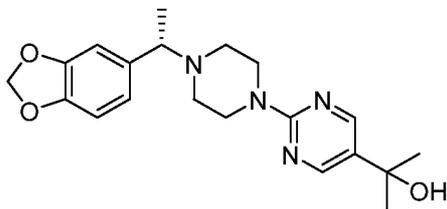
ЖХМС: (Метод А) 383,3 (M+H), Rt 2,03 мин, 98,47% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,98 мин, 98,35% (Макс.).

Пример 175: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-бромпиридин.



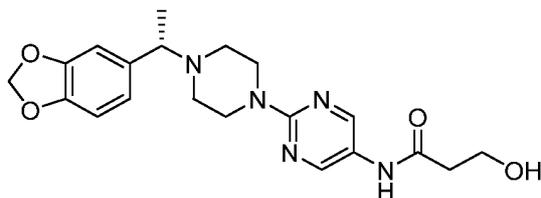
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (4,1 г, 15,5 ммоль) в сухом ДМФА (30 мл) добавляли ТЕА (6,4 мл, 46,5 ммоль) и 5-бром-2-хлорпиридин (3 г, 15,5 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали под пониженным давлением. Добавляли дихлорметан (150 мл). Раствор промывали солевым раствором (50 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии, что приводило к образованию титульного соединения. Выход: 57% (3,5 г, твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,43 (s, 2H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,76 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,67 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 4H), 1,28 (d, J=6,6 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 391,0 (M+H), Rt 3,25 мин, 99,9% (Макс.).

Пример 176: (S)-2-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-5-ил)пропан-2-ол.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 175 (0,5 г, 1,28 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при охлаждении при -78°C добавляли n-BuLi (1,6 М, 1,2 мл, 19,2 ммоль, Aldrich). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем при той же температуре добавляли сухой ацетон в ТГФ (0,89 г, 1,53 ммоль, Aldrich), и смесь перемешивали в течение 10 мин. Температуру увеличивали до к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором раствора хлорида аммония (10 мл). Требуемый продукт экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали насыщ. раствором NaCl (20 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autoprep ВЭЖХ (Метод D) с получением титульного продукта (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): 8,33 (s, 2H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,77-6,74 (m, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 5,05 (s, 1H), 3,66 (d, J=4,8 Гц, 4H), 3,38-3,35 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 371,2 (M+H), Rt 2,5 мин, 99,51 % (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,46 мин, 98,9% (Макс.).

Пример 177: (S)-N-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-5-ил)-3-гидроксипропанамид.



Стадия 1: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-нитропиридин.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (4,8 г, 18,7 ммоль) в сухом АСН (15 мл) добавляли Et₃N (10,5 мл, 75,0 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиридин (3,0 г, 18,7 ммоль) при к.т. Смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т., разбавляли ДХМ (20 мл), промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл), и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт растирали с MeOH, фильтровали и высушивали под вакуумом, что приводило к образованию титульного соединения. Выход: 75% (3,8 г, твердое бледно-желтое вещество). ЖХМС: (Метод А) 358,3 (M+H), Rt 2,94 мин, 98,07% (Макс.).

Стадия 2: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-5-амин.

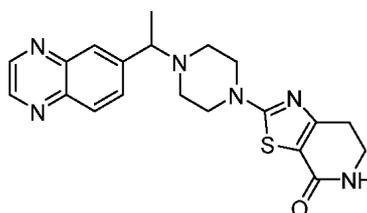
К перемешиваемому раствору (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4-нитропиридина, полученного на предыдущей стадии (1,0 г, 62,9 ммоль), в смеси метанола (100 мл) и ТГФ (100 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг, 20% мас./мас.) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 кг/см²) при к.т. в течение ночи. Завершение реакции было подтверждено при помощи ТСХ. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. После выпаривания растворителей получали титульное соединение и использовали на следующей стадии без дальнейшей

очистки. Выход: 96% (1,0 г, твердое бледно-коричневое вещество). ЖХМС: (Метод А) 328,2 (М+Н), Rt 1,52 мин, 90,58% (Макс.).

Стадия 3: (S)-N-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-3-гидроксипропанамид.

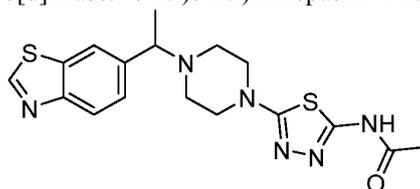
К перемешиваемому раствору 3-гидроксипропионовой кислоты (132 мг, 1,0 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-амин, полученный на предыдущей стадии (400 мг, 1,2 ммоль), DIPEA (236 мг, 1,83 ммоль) и HATU (557 мг, 1,83 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного продукта (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,40 (s, 2H), 7,79 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (s, 2H), 5,96-5,95 (m, 2H), 3,97 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,77 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,35 (q, J=6,8 Гц, 1H), 2,56-2,62 (m, 2H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,42-2,51 (m, 2H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 400,2 (М+Н), Rt 2,11 мин, 99,42% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,06 мин, 98,9% (Макс.).

Пример 178: 2-(4-(1-(хиноксалин-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-4(5H)-он.



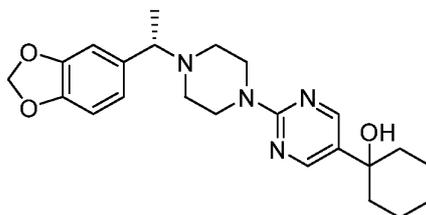
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 25 (0,7 г, 2,57 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли TEA (1,1 мл, 7,71 ммоль) и промежуточное соединение 6 (0,49 г, 2,57 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Добавляли воду (50 мл), и требуемый продукт экстрагировали ДХМ (150 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Авторгер ВЭЖХ (Метод В), что приводило к образованию титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,94 (d, J=6,0 Гц, 2H), 8,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 3,83-3,82 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 4H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,51-2,49 (m, 4H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 395,2 (М+Н), Rt 1,74 мин, 99,66% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,70 мин, 99,19% (Макс.).

Пример 179: N-(5-(4-(1-(бензо[d]тиазол-6-ил)этил)пиперазин-1-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)ацетамид.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 7 (0,22 г, 0,83 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли DIPEA (0,6 мл, 3,34 ммоль) и промежуточное соединение 27 (0,25 г, 1,25 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Ее охлаждали до к.т., и ДМФА выпаривали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии и затем MD Авторгер ВЭЖХ (Метод В) с получением титульного продукта (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,34 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,29-3,28 (m, 4H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,43-2,42 (m, 2H), 1,93 (s, 3H), 1,37 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 389,0 (М+Н), Rt 2,04 мин, 96,53% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,93 мин, 97,68% (Макс.).

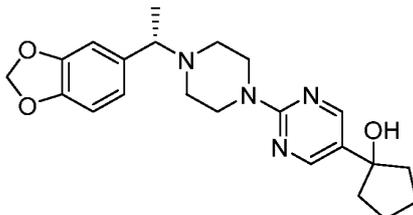
Пример 180: (S)-1-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)циклогексан-1-ол.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 175 (0,5 г, 1,28 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли n-BuLi (1,6 М, 0,9 мл, 15,3 ммоль, Aldrich), и реакционную смесь перемешивали при

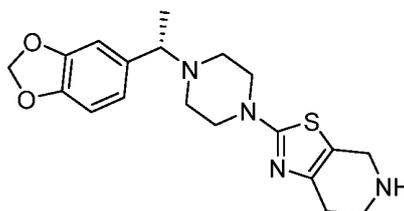
-78°C в течение 1 ч. Добавляли циклогексанон (0,15 г, 1,53 ммоль, Aldrich) в сухом ТГФ (1 мл) при -78°C, и смесь перемешивали в течение 10 минут. Температуру увеличивали до к.т. в течение 1 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором раствора хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой промывали насыщ. раствором NaCl (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, и растворители выпаривали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,38 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,98-5,97 (m, 2H), 4,73 (s, 1H), 3,65-3,63 (m, 4H), 3,33-3,31 (m, 1H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,34-2,32 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 6H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,28-1,22 (m, 5H). ЖХМС: (Метод А) 411,2 (М+Н), Rt 3,25 мин, 96,51% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,14 мин, 97,88% (Макс.).

Пример 181: (S)-1-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)циклопентан-1-ол.



Титульное соединение получали согласно протоколу, описанному для получения соединения из примера 180, с заменой циклогексанона циклопентаном (0,12 г, 1,53 ммоль, Aldrich). Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,38 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,83 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,74 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,98-5,97 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,65-3,63 (m, 4H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,34-2,32 (m, 2H), 1,82-1,7 (m, 8H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 397,2 (М+Н), Rt 2,90 мин, 98,83% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,87 мин, 99,10% (Макс.).

Пример 182: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиазол[5,4-с]пиридин.



Стадия 1: трет-бутил-4-((триметилсилил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору N-вос-пиперидона (5 г, 25,09 ммоль) в сухом ДМФА (50 мл) медленно добавляли TEA (6,95 мл, 50,18 ммоль) и триметилсилилхлорид (6,35 мл, 50,18 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Растворители выпаривали под пониженным давлением, и добавляли EtOAc (70 мл). Данный раствор промывали водой (25 мл), 10% раствором бикарбоната натрия (25 мл), (15 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Растворители выпаривали с получением титульного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. Выход: 99% (7,49 г, коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 4,80 (s, 1H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,17 (s, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору трет-бутил-4-((триметилсилил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата, полученного на стадии 1, (7,48 г, 27,60 ммоль) в сухом CCl₄ (80 мл, 10 об.) добавляли N-бромсукцинимид (5,42 г, 30,36 ммоль) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали при 10-15°C в течение 2 ч. Ее выпаривали под пониженным давлением. Добавляли воду (30 мл), и требуемый продукт экстрагировали EtOAc (2×60 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, и растворители выпаривали. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 4,74 (s, 1H), 4,02-4,00 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 2H), 2,69-2,68 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Стадия 3: (S)-4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-карботиоамид.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (5 г, 18,51 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли TEA (8,8 мл, 55,55 ммоль) и затем N,N-тиокарбонилдиимидазол (3,8 г, 22,22 ммоль, Arbor chemicals) при к.т., и смесь перемешивали в течение ночи при к.т. Добавляли раствор аммиака в метаноле (7 н., 50 мл, 350 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Ее выпаривали под пониженным давлением, разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой (25 мл) и высушивали над Na₂SO₄. Титульный продукт получали после выпаривания растворителей и использовали без дальнейшей очистки.

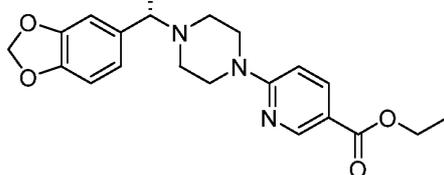
Выход: 58% (3,6 г, коричневая жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 7,61 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,70 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,97-5,96 (m, 2H), δ 3,67-3,65 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,77-2,75 (m, 2H), δ 2,33-2,25 (m, 4H), 1,24-1,22 (m, 3H). ЖХМС: (Метод А) 294,00 (M+H), Rt 2,03 мин, 55,70% (Макс.). Стадия 4: трет-бутил-(S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору (S)-4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-карботиоамида (пример 182, стадия 3, 3,6 г, 12,28 ммоль) в изопропанол (35 мл) при к.т. добавляли трет-бутил-3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (пример 182, стадия 2, 3,4 г, 12,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного продукта (желтая жидкость). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 6,88-6,87 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 4,35-4,34 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 2H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,42-3,41 (m, 2H), δ 3,32-3,29 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,41-2,40 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,24-1,22 (m, 3H). ЖХМС: (Метод А) 473,0 (M+H), Rt 3,54 мин, 71,96% (Макс.).

Стадия 5: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридин.

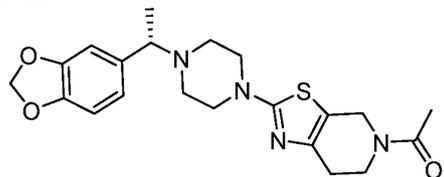
К перемешиваемому раствору трет-бутил-(S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата, полученного на предыдущей стадии (1,7 г, 3,60 ммоль), в 1,4-диоксане (17 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 40 ммоль, 10 мл, 6 об.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при к.т. Ее концентрировали под пониженным давлением. ДХМ добавляли (15 мл) и выпаривали. Данный процесс повторяли еще раз. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), и смесь перемешивали в течение 2 ч. Полученный свободный амин экстрагировали ДХМ (100 мл), промывали солевым раствором (15 мл) и высушивали над Na_2SO_4 . После выпаривания растворителя полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 6,88 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 4H), 2,91 (t, $J=5,6$ Гц, 4H), 2,40-2,38 (m, 4H), 1,27 (d, $J=6,8$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 373,3 (M+H), Rt 1,82 мин, 99,52% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,80 мин, 99,18% (Макс.).

Пример 183: этил-(S)-6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)никотинат.



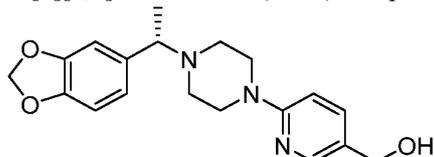
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (1,0 г, 3,71 ммоль) в сухом ДМФА (10 мл) добавляли ТЕА (1,54 мл, 11,1 ммоль) и этил-6-хлорникотинат (0,69 г, 3,71 ммоль) при к.т., и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 12 ч. Ее охлаждали до к.т. и концентрировали. Добавляли ДХМ (50 мл), и полученный раствор промывали солевым раствором (30 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,61 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 6,89 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 6,77-6,75 (m, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 4,27 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,61 (t, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 5H), 1,29-1,26 (m, 3H). ЖХМС: (Метод А) 384,2 (M+H), Rt 3,14 мин, 98,30% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,11 мин, 98,88% (Макс.).

Пример 184: (S)-1-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-ил)этан-1-он.



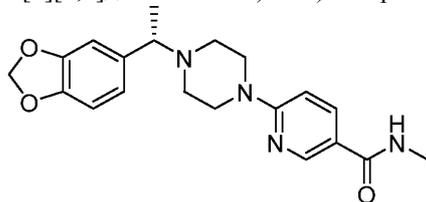
К перемешиваемому раствору соединения из примера 182 (0,18 г, 0,48 ммоль) в сухом ДХМ (2 мл) добавляли ТЕА (0,13 мл, 0,96 ммоль) и уксусный ангидрид (0,07 мл, 0,72 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Ее разбавляли ДХМ (50 мл), промывали водой (15 мл), солевым раствором (15 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (коричневое масло). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 , выполняли при 80°C): δ 6,87 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,75 (dd, $J=1,6, 8,0$ Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,47-3,43 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,29 (d, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 415,3 (M+H), Rt 2,20 мин, 96,80% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 2,15 мин, 97,88% (Макс.).

Пример 185: (S)-6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)метанол.



К перемешиваемому раствору соединения из примера 183 (0,2 г, 0,56 ммоль) в сухом MeOH (5 мл) при охлаждении при 0°C по каплям добавляли алюмогидрид лития (2,4 М, 0,24 мл, 1,17 ммоль, spectrochem), и смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 66% (88 мг, бесцветное масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,04 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 2H), 5,98-5,97 (m, 2H), 4,96 (t, J=5,6 Гц, 1H) 4,32 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,41 (t, J=9,6 Гц, 4H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,39-2,37 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 342,3 (M+H), Rt 1,74 мин, 99,28% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,71 мин, 98,49% (Макс.).

Пример 186: (S)-6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилникотинамид.



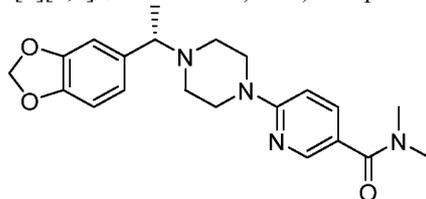
Стадия 1: (S)-6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)никотинат лития.

Соединение из примера 183 (1 г, 2,62 ммоль) растворяли в смеси MeOH (2 мл), ТГФ (7 мл) и воды (1 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли гидроксид лития (0,32 г, 7,86 ммоль, spectrochem). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Затем ее концентрировали и использовали как есть на следующей стадии. Выход: 85% (0,8 г, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,52 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,89-7,86 (m, 1H), 6,88-6,59 (m, 4H), 5,97-5,96 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 5H), 2,36-2,28 (m, 4H), 1,26 (d, J=8,7 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 354,0 (M+H), Rt 3,639 мин, 93,32% (Макс.).

Стадия 2: (S)-6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N-метилникотинамид.

К перемешиваемому раствору (S)-6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)никотината лития (0,3 г, 8,32 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли триэтиламин (0,5 мл, 3,72 ммоль), метиламин в ТГФ (2 М, 2 мл, 2,24 ммоль) и затем пропилфосфоновый ангидрид (Т₃Р) (0,6 мл, 3,72 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь промывали 10% раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,54 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (d, J=4,4 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 6,89 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,77-6,74 (m, 2H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,54 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,73 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,39-2,32 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 369,2 (M+H), Rt 2,05 мин, 98,6% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,00 мин, 98,3% (Макс.).

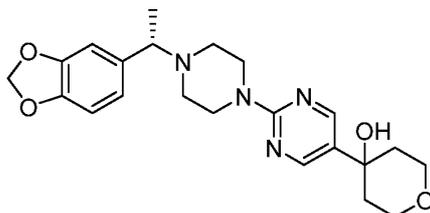
Пример 187: (S)-6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-N,N-диметилникотинамид.



К перемешиваемому раствору (S)-6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)никотината лития (пример 186, стадия 1, 0,5 г, 1,38 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (2,6 мл, 4,14 ммоль), диметиламин в ТГФ (2 М, 2 мл, 2,24 ммоль) и затем Т₃Р (2,6 мл, 4,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь промывали 10% раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии. Выход: 52% (279 мг, грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,19 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (t, J=7,2 Гц, 2H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 4H), 3,38-3,33 (m, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,47-2,46 (m,

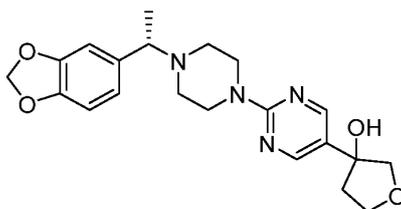
2H), 2,41-2,34 (m, 2H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 383,3 (M+H), Rt 2,19 мин, 99,8% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,14 мин, 99,6% (Макс.).

Пример 188: (S)-4-(2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ол.



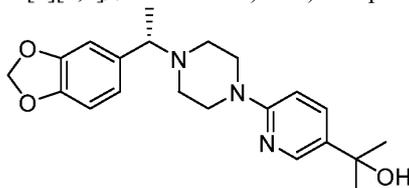
К перемешиваемому раствору соединения из примера 175 (0,5 г, 1,28 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли n-BuLi (1,6 М, 1,2 мл, 1,92 ммоль, Aldrich), и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Тетрагидрофуран-4H-пиран-4-он (0,15 г, 1,53 ммоль, Aldrich) в ТГФ (5 мл) добавляли при -78°C в течение 10 минут. Температуру увеличивали до к.т. в течение 1 ч. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл). Ее экстрагировали EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,42 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 3,77-3,66 (m, 8H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,37-2,33 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 413,3 (M+H), Rt 2,32 мин, 99,65% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,27 мин, 99,23% (Макс.).

Пример 189: 3-(2-(4-(S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)тетрагидрофуран-3-ол.



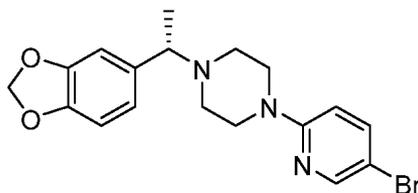
Пример 189 получали согласно той же методике, что описана в примере 188, с заменой тетрагидрофуран-4H-пиран-4-она дигидрофуран(2H)-оном (0,13 г, 1,53 ммоль, Aldrich). Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,41 (s, 2H), 6,90 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,78-3,76 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 6H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 4H), 2,33-2,32 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 399,0 (M+H), Rt 2,32 мин, 97,39% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,22 мин, 97,15% (Макс.).

Пример 190: (S)-2-(6-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)пропан-2-ол.



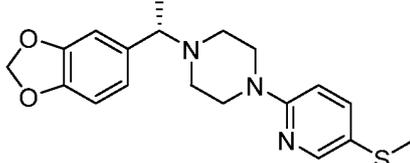
К перемешиваемому раствору соединения из примера 183 (0,3 г, 0,78 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли раствор бромида метилмагния в ТГФ (1,4 М, 0,8 мл, 1,17 ммоль, Aldrich). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Температуру увеличивали до к.т., и смесь перемешивали 12 ч при указанной температуре. За завершением реакции наблюдали при помощи ТСХ. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором раствора хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл). Органический слой промывали насыщ. раствором NaCl (20 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 61% (0,178 г, бесцветное масло). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): δ 8,17 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,78-6,70 (m, 2H), 5,99-5,98 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 3,39 (t, J=4,8 Гц, 5H), 2,40-2,36 (m, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,29 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 370,2 (M+H), Rt 1,94 мин, 99,3% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,92 мин, 99,60% (Макс.).

Пример 191: (S)-1-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)-4-(5-бромпиридин-2-ил)пиперазин.



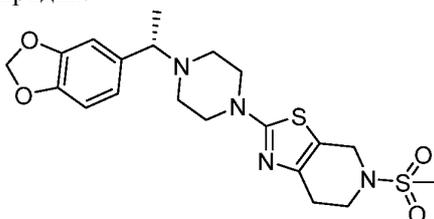
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (5,5 г, 20,68 ммоль) в сухом ДМФА (50 мл) добавляли ТЕА (7,1 мл, 51,45 ммоль) и 5-бром-2-фторпирдин (3 г, 17,24 ммоль) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под пониженным давлением. Добавляли воду (30 мл), и соединение экстрагировали EtOAc (100 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое белое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,14 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,66-7,65 (m, 1H), 6,87 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,84 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,77-6,55 (m, 2H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,43 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,36-3,34 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 392,0 (M+H), Rt 3,32 мин, 99,88% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,26 мин, 99,96% (Макс.).

Пример 192: (S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил-4-(5-(метилтио)пиридин-2-ил)пиперазин.



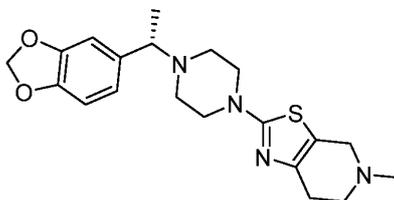
К перемешиваемому раствору соединения из примера 191 (3,0 г, 7,71 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) добавляли n-BuLi (6,0 мл, 9,2 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 1 ч. Диметилдисульфид (45 мл) добавляли при той же температуре и перемешивали в течение 1 ч при к.т. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученное неочищенное вещество очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения. Выход: 90% (2,58 г, твердое желтое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8,21 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,96-5,94 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,34 (d, J=6,0 Гц, 1H), 2,57-2,50 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 358,3.0 (M+H), Rt 2,61 мин, 97,99% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,56 мин, 97,57% (Макс.).

Пример 193: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-(метилсульфонил)-4,5,6,7-тетрагидропиридино[5,4-c]пиридин.



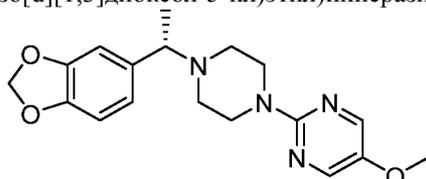
К перемешиваемому раствору соединения из примера 182 (0,1 г, 0,26 ммоль) в сухом ДХМ (5 мл) добавляли ТЕА (0,07 мл, 0,54 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,22 мл, 0,29 ммоль) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали 10% раствором бикарбоната натрия (15 мл), водой (15 мл) и соевым раствором (15 мл). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,87 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,41-3,39 (m, 1H), 2,98-2,93 (m, 3H), 2,67-2,65 (m, 4H), 2,54-2,52 (m, 2H), 2,39-2,38 (s, 4H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 451,2 (M+H), Rt 2,46 мин, 98,64% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,56 мин, 97,91% (Макс.).

Пример 194: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиридино[5,4-c]пиридин.



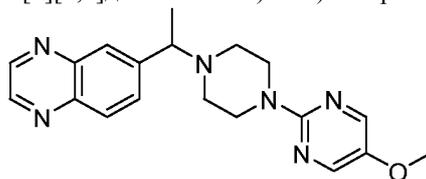
К перемешиваемому раствору соединения из примера 182 (0,1 г, 2,61 ммоль) в сухом ТГФ (2 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,17 г, 8,06 ммоль) и формальдегид (0,05 мл, 5,37 ммоль, 40% раствор в воде) при к.т., и реакционную смесь перемешивали при указанной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (5 мл), соевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 6,88 (s, 1H), 6,84(d, J=8,0 Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,97 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 5H), 3,30-3,27 (m, 4H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 387,2 (M+H), Rt 1,84 мин, 99,86% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 1,85 мин, 99,51% (Макс.).

Пример 195: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метоксипиримидин.



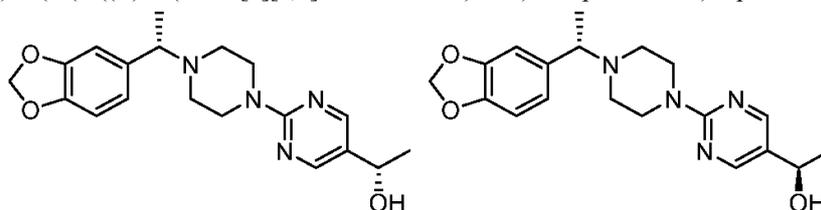
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (0,55 г, 2,07 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) добавляли триэтиламин (0,9 мл, 6,21 ммоль, spectrochem) и 2-хлор-5-метоксипиримидин (0,3 г, 2,07 ммоль, Combi-Blocks), и полученную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Добавляли дихлорметан (25 мл), и полученный раствор промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи колоночной флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,18 (s, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,76 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (t, J=4,8 Гц, 4H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,36-2,33 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 343,2 (M+H), Rt 2,73 мин, 99,83% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,71 мин, 99,41% (Макс.).

Пример 196: (S)-2-(4-(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-метоксипиримидин.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (0,2 г, 0,8 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляли триэтиламин (0,57 мл, 4,0 ммоль, spectrochem) и 2-хлор-5-метоксипиримидин (0,14 г, 0,9 ммоль, Combi-Blocks), и полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали. Добавляли дихлорметан (25 мл), и полученную смесь промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титульного соединения (твердое серое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,93-8,91 (m, 2H), 8,17 (s, 2H), 8,07 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, J=8,8 Гц, 1H), 3,75-3,74 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62-3,60 (m, 4H), 2,52-2,49 (m, 4H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 351,0 (M+H), Rt 2,38 мин, 99,86% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,17 мин, 98,71% (Макс.).

Пример 197 и 198: (S)-1-(2-(4-((S)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этан-1-ол и (S)-1-(2-(4-((R)-1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)этан-1-ол.

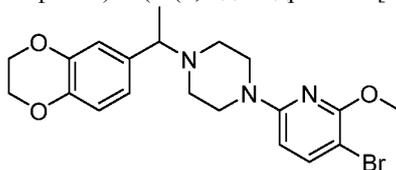


Пример 168 подвергли хиральной препаративной ВЭЖХ, Метод РК, для разделения обоих энантиомеров. Первое элюирующее соединение концентрировали с получением соединения из примера 198 (коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,29 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,75 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 5,12 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,62-4,61 (m, 1H), 3,67-3,65 (m, 4H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,51-2,33 (m, 4H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,28 (d, J=6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 357,2 (M+H), Rt 2,30 мин, 99,37% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 2,30 мин, 98,05% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Н) Rt 7,06 мин, 100%. Второе элюирующее соединение концентрировали с получением соединения из примера 197 (коричневое масло). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,29 (s, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, J=8,0

Гц, 1H), 6,75 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99-5,98 (m, 2H), 5,11 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,62-4,59 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,38-3,36 (m, 1H), 2,35-2,32 (m, 4H), 1,31 (d, J=6,4 Гц, 3H), 1,28 (d, J=6,8 Гц, 3H).

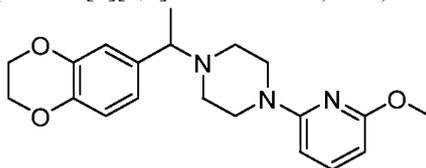
ЖХМС: (Метод А) 357,2 (М+Н), Rt 2,29 мин, 99,93% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод N) Rt 2,26 мин, 99,62% (Макс.). Хиральная ВЭЖХ: (Метод Н) К.т. 7,60 мин, 100%.

Пример 199: 1-(4-бром-3-метоксифенил)-4-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)пиперазин.



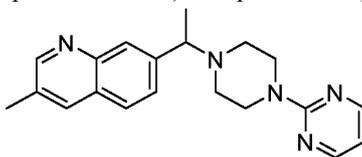
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 4 (0,3 г, 1,056 ммоль) в ДМСО (6 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,38 г, 4,22 ммоль) и 3-бром-6-хлор-2-метоксипиридин (0,258 г, 1,16 ммоль) при к.т., и смесь нагревали до 120°C в течение 12 ч. Ее разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (25 мл) и высушивали над Na₂SO₄. После выпаривания растворителей неочищенный продукт очищали при помощи MD Autorgrer (Метод В) с получением титulyного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,60 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,79-6,73 (m, 3H), 6,25 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 5H), 2,55-2,45 (m, 4H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 434,0 (М+1), Rt 7,151 мин, 96,67% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод В) Rt 6,24 мин, 95,29% (Макс.).

Пример 200: 1-(1-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)этил)-4-(3-метоксифенил)пиперазин.



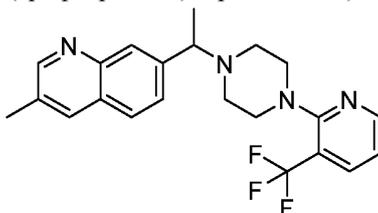
Титulyный продукт получали согласно протоколу, описанному, например, в примере 199, с заменой 3-бром-6-хлор-2-метоксипиридина на 2-хлор-6-метоксипиридин. Неочищенный продукт очищали при помощи MD Autorgrer (Метод В) с получением титulyного продукта (твердое коричневое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,40 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,78-6,73 (m, 3H), 6,24 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,99 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 5H), 2,37-2,32 (m, 4H), 1,26 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод В) 356 (М+Н), Rt 6,622 мин, 98,55% (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) Rt 3,23 мин, 96,44% (Макс.).

Пример 201: 3-метил-7-(1-(4-(пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хинолин.



К перемешиваемому раствору 2-(пиперазин-1-ил)пиримидина (0,16 г, 0,97 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (0,4 мл, 2,9 ммоль) и промежуточное соединение 28 (0,3 г, 1,46 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Завершение реакции было подтверждено при помощи ТСХ. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Полученную неочищенную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с получением титulyного соединения (грязно-белое твердое вещество). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (d, J=4,8 Гц, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,61 (d, J=10,0 Гц, 1H), 6,59 (t, J=4,8 Гц, 1H), 3,72-3,66 (m, 5H), 2,58-2,55 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,42-2,38 (m, 2H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 334,2 (М+Н), Rt 1,79 мин, 99,76 % (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 1,73 мин, 99,84% (Макс.).

Пример 202: 3-метил-7-(1-(4-(3-(трифторметил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)хинолон.



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 29 (0,3 г, 1,29 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляли ТЕА (0,56 мл, 3,8 ммоль) и промежуточное соединение 28 (0,4 г, 1,94 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. За ходом реакции следили при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объемный органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным

давлением. Неочищенную массу очищали при помощи флэш-хроматографии (использованный градиент: 1% MeOH в ДХМ), с получением титульного соединения (бесцветная смола). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,75 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (dd, J=2,8, 7,6 Гц, 1H), 3,68 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,21-3,18 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 5H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: (Метод А) 401,2 (M+N), Rt 2,63 мин, 99,88 % (Макс.). ВЭЖХ: (Метод А) К.т. 2,57 мин, 99,84% (Макс.).

Пример B01: анализ ингибирования фермента O-GlcNAc-азы человека.

5 мкл подходящей концентрации раствора ингибитора в буфере Мак-Илвейна (pH 6,5) в 2 % ДМСО (для расчета кривой зависимости доза-эффект) добавляют в каждую лунку 384-луночного планшета (Greiner, 781900). Затем в указанный 384-луночный планшет добавляли 20 нМ His-меченного hOGA и 10 мкМ FL-GlcNAc (флуоресцеин моно-бета-D-(2-деокси-2-N-ацетил)глюкопиранозид; Marker Gene Technologies Inc, M1485) для достижения конечного объема 20 мкл. После инкубации в течение 60 мин при комнатной температуре реакцию прекращали путем добавления 10 мкл стоп-буфера (200 мМ глицина, pH 10,75). Уровень флуоресценции (λ_{exc} 485 нМ; (λ_{em} 520 нМ) считывали при помощи прибора PHERAstar. Величину измеренной флуоресценции наносили на график в зависимости от концентрации ингибитора с получением сигмоидальной кривой зависимости доза-ответ для расчета значения IC₅₀. Все индивидуальные данные корректировали посредством вычитания фона (Thiamet 3 мкМ = 100 % ингибирование), в то время как 0,5% ДМСО брали за контрольную величину (без ингибирования).

Пример B02: фармакодинамическая модель: Иммуноанализ O-GlcNAc-илирования общего белка (RL2 mAb, среднemasштабный анализ электрохемилюминесценции (ECL)).

Тестируемое соединение перорально вводили мышам C57BL/6J. В заданные промежутки времени после введения соединения, обычно от 2 до 48 часов, предпочтительно от 4 до 24 ч, мышей умерщвляли путем обезглавливания для сбора крови и препарирования переднего мозга. Правые мозговые полушария помещали в пробирки Precellys вместимостью 2 мл, подвергали мгновенной заморозке в сухом льду и хранили при -80°C. Левые мозговые полушария помещали в пробирки Eppendorf вместимостью 2 мл, подвергали мгновенной заморозке в сухом льду и хранили при -80°C до дальнейшей обработки. Образцы крови собирали в пробирки Sarstedt, содержащие 35 МЕ гепарина, и хранили при 4°C. После центрифугирования в течение 10 мин при 3800×g, 4°C, 50 мкл плазмы из каждого образца переносили в пробирку Eppendorf вместимостью 1,5 мл и хранили при -80°C. Для получения растворимого белка мозга для иммуноанализа полушария гомогенизировали в ледяном буфере реагента Cytobuster (71009 -Merck Millipore) со смесью ингибиторов протеаз.

После центрифугирования в течение 15 мин при 17000×g при 4°C надосадочные жидкости переносили в поликарбонатные пробирки (1 мл). Надосадочные жидкости очищали при помощи центрифугирования в течение 1 ч. при 100000×g, 4°C, и концентрацию белков определяли при помощи набора BCA (23227 - Pierce, Rockford, IL) согласно инструкциям производителя.

Иммуноанализ O-GlcNAc-илирования общего белка.

Образцы рандомизировали, и 120 мкг/мл (25 мкл/лунку) растворимого белка мозга наносили непосредственно на многослойный 96-луночный планшет высокого связывания (L15XB-3 High bind - Meso Scale Discovery) в течение ночи при 4°C. После промывания (3X буфером PBS-T) планшет блокировали при помощи блокирующего раствора MSD А в течение 1 ч. при комнатной температуре (к.т.) при перемешивании. После промывания (3X буфером PBS-T) планшет инкубировали с 0,1 мкг/мл моноклонального антитела мыши против фрагментов O-GlcNAc (RL2; MA1-072 - Thermo Scientific) в течение 1 ч. при к.т. при перемешивании. Для анализа ECL, после промывания (3X буфером PBS-T) добавляли 1 мкг/мл SULFO-TAGTM-меченого вторичного антимышиного антитела (Meso Scale Discovery), и планшет инкубировали в течение 1 ч. при к.т. при перемешивании и с защитой от света. После промывания (3X буфером PBS-T) в планшет добавляли 150 мкл/лунку 1X считывающего буфера Т перед считыванием на приборе Sector Imager 6000 (Meso Scale Discovery).

Пример B03: фармацевтические препараты.

(А) Флаконы для инъекций: раствор 100 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению и 5 г гидрогенфосфата натрия в 3 л бидистиллированной воды доводили до pH 6,5 с использованием 2 н. хлористоводородной кислоты, подвергали стерильной фильтрации, переносили во флаконы для инъекций, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждый флакон для инъекций содержал 5 мг активного ингредиента.

(В) Суппозитории: смесь 20 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению расплавили с 100 г соевого лецитина и 1400 г кокосового масла, выливали в формы и оставляли для охлаждения. Каждый суппозиторий содержал 20 мг активного ингредиента.

(С) Раствор: раствор готовили из 1 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению, 9,38 г NaH₂PO₄·2H₂O, 28,48 г Na₂HPO₄·12H₂O и 0,1 г хлорида бензалкония в 940 мл бидистиллированной воды. pH доводили до 6,8, и объем раствор доводили до 1 л и стерилизовали путем облучения. Данный раствор может быть использован в форме глазных капель.

(D) Мазь: 500 мг активного ингредиента согласно настоящему изобретению смешивали с 99,5 г ва-

зелина в асептических условиях.

(Е) 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 спрессовывали с получением таблеток обычным образом так, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного ингредиента.

(F) Таблетки, покрытые оболочкой: таблетки спрессовывали аналогично примеру Е и далее обычным образом покрывали оболочкой, состоящей из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

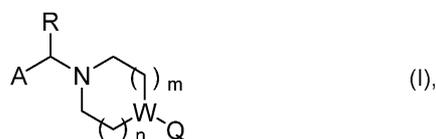
(G) Капсулы: 2 кг активного ингредиента согласно настоящему изобретению вводили в твердые желатиновые капсулы обычным образом так, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного ингредиента.

(H) Ампулы: раствор 1 кг активного ингредиента согласно настоящему изобретению в 60 л бидистиллированной воды подвергали стерильной фильтрации, переносили в ампулы, лиофилизировали в стерильных условиях и запечатывали в стерильных условиях. Каждая ампула содержала 10 мг активного ингредиента.

(I) Ингаляционный спрей: 14 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению растворяли в 10 л изотонического раствора NaCl, и раствор переносили в доступные из коммерческих источников контейнеры для распыления с помповым механизмом. Раствор можно распылять в рот или нос. Одна распыляемая доза (примерно 0,1 мл) соответствовала дозе примерно 0,14 мг.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

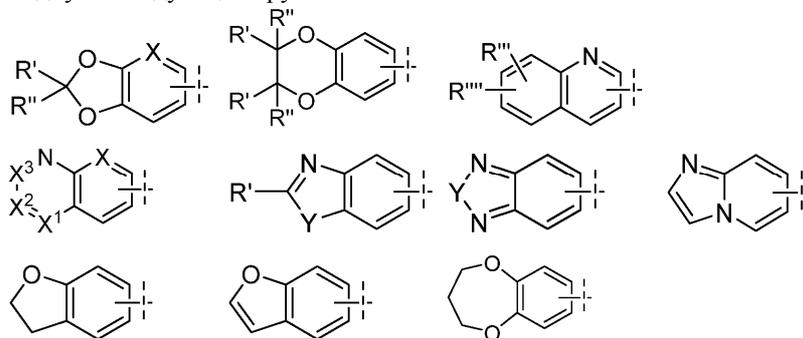


в котором

R представляет собой алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода;

W представляет собой CH или N;

A обозначает одну из следующих групп:



X представляет собой N или CR''';

X¹, X² представляет собой N или CR''';

X³ представляет собой N или CR'''';

Y представляет собой O, S, SO или SO₂;

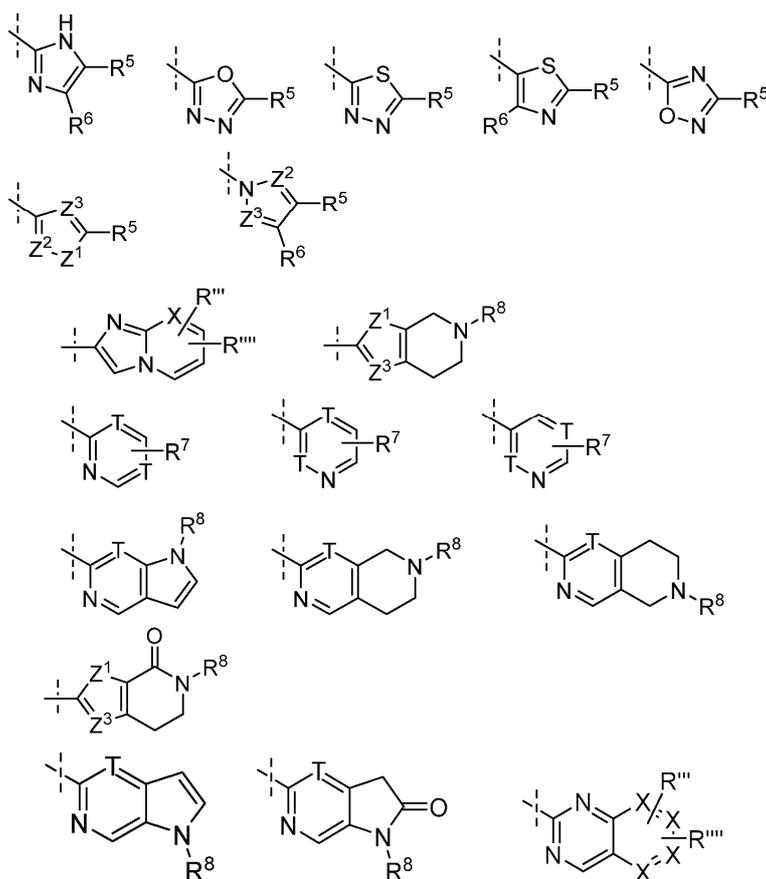
R', R'' каждый независимо обозначают H, Hal или алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода;

R''', R'''' независимо обозначают H, Hal, алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода;

R''''' обозначает H;

R³, R⁴ каждый независимо обозначают H или алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-12 атомов углерода;

Q обозначает одну из следующих групп:



Z^1 представляет собой S, O, NR^3 ;

Z^2, Z^3 независимо обозначают CR^5, CR^6 или N;

T представляет собой N или CR^7 ;

R^5, R^6, R^7 независимо обозначают H, Hal, NR^3R^4, NO_2 , алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, где 1-3 CH_2 -группы могут быть замещены группой, выбранной из O, $NR^3, S, SO, SO_2, CO, COO, OCO, CONR^3, NR^3CO$, и где 1-5 атомов водорода могут быть замещены Hal, $NR^3R^4, NO_2, OR^3, Het, Ar, Cус$ или обозначают Ar, Het или Cус;

R^8 обозначает H, метил или алкил с прямой или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода, где 1-3 CH_2 -группы могут быть замещены группой, выбранной из O, $NR^3, S, SO, SO_2, CO, COO, OCO, CONR^3, NR^3CO$, и где 1-5 атомов водорода могут быть замещены Hal, NR^3R^4 или NO_2 ;

Hal обозначает F, Cl или I;

Het обозначает насыщенное, ненасыщенное или ароматическое кольцо, являющееся моноциклическим, или бициклическим, или конденсированно-бициклическим, включающее 3-8 членов кольца и содержащее 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, которые могут быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из NR^3R^4, NO_2 , фенила, 2-, 3- или 4-гидрокси или метоксифенила, метила, этила, изопропила, изобутила, трет-бутила, CF_3 , метокси или этокси, $CH_2OH, CH_2OCH_3, COOH, COOCH_3, COOCH_2CH_3, CONHCH_3, CONHCH_2CH_3, CONH$ -изопропила, $CONH$ -циклогексила, $CONH_2, CON(CH_3)_2, NHCOCH_3, NHCOCH_2CH_3, NHCO$ -пропила, $NHCO$ -изопропила, $NHCO$ -циклопропила, $NHCO$ -4-хлорфенила, $NHCH_2CH_3, NHCH_2CH_2CH_3, NHCOCH_2CH_2OH, CO$ -N-морфолинила, $CON(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2, CO$ -1-пиперидинила, CO -4-гидрокси-1-пиперидинила, CO -1-пиперазинила, CO -4-метил-1-пиперазинила, CH_2 -N-морфолинила, $CH_2N(H)COCH_3, CH_2N(CH_3)COCH_3, CH_2NH_2, NH_2, CH(OH)CH_3, CH(OR^3)CH_3, Hal$ и OR^3 ;

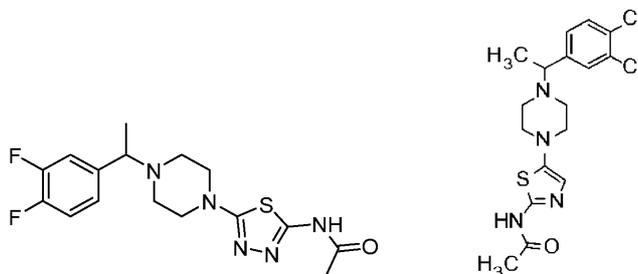
Ar обозначает 6-членное карбоциклическое ароматическое кольцо или 10-14-членную конденсированную или неконденсированную бициклическую ароматическую систему колец, которая необязательно замещена 1-3 заместителями, независимо выбранными из NR^3R^4, NO_2 , фенила, 2-, 3- или 4-гидрокси или метоксифенила, метила, этила, изопропила, изобутила, трет-бутила, CF_3 , метокси или этокси, $CH_2OH, CH_2OCH_3, COOH, COOCH_3, COOCH_2CH_3, CONHCH_3, CONHCH_2CH_3, CONH$ -изопропила, $CONH$ -циклогексила, $CONH_2, CON(CH_3)_2, NHCOCH_3, NHCOCH_2CH_3, NHCO$ -пропила, $NHCO$ -изопропила, $NHCO$ -циклопропила, $NHCO$ -4-хлорфенила, $NHCH_2CH_3, NHCH_2CH_2CH_3, NHCOCH_2CH_2OH, CO$ -N-морфолинила, $CON(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2, CO$ -1-пиперидинила, CO -4-гидрокси-1-пиперидинила, CO -1-пиперазинила, CO -4-метил-1-пиперазинила, CH_2 -N-морфолинила, $CH_2N(H)COCH_3, CH_2N(CH_3)COCH_3, CH_2NH_2, NH_2, CH(OH)CH_3, CH(OR^3)CH_3, OR^3$ и Hal;

Cус обозначает насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее 3-8 атомов углерода, которое необязательно замещено 1-3 заместителями, независимо выбранными из NR^3R^4, NO_2 , фенила, 2-, 3- или

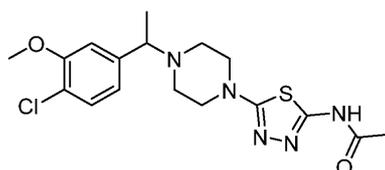
4-гидрокси или метоксифенила, метила, этила, изопропила, изобутила, трет-бутила, CF_3 , метокси или этокси, CH_2OH , CH_2OCH_3 , COOH , COOCH_3 , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, CONHCH_3 , $\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, CONH -изопропила, CONH -циклогексила, CONH_2 , $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, NHCOCH_3 , $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_3$, NHCO -пропила, NHCO -изопропила, NHCO -циклопропила, NHCO -4-хлорфенила, NHCH_2CH_3 , $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CO-N -морфолинила, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CO-1 -пиперидинила, CO-4 -гидрокси-1-пиперидинила, CO-1 -пиперазинила, CO-4 -метил-1-пиперазинила, CH_2 - N -морфолинила, $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{COCH}_3$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$, CH_2NH_2 , NH_2 , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{OR}^3)\text{CH}_3$, или Hal , или OH ;

m и n одновременно означают 1,

или формулы

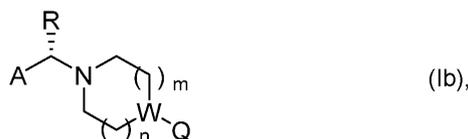
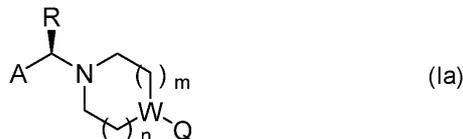


или



и фармацевтически применимые соли, рацематы, стереоизомеры указанных соединений, включая их смеси во всех соотношениях и соединения формулы I, где один или более атомов H замещены D (дейтерий).

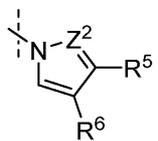
2. Соединение формулы Ia и Ib



в котором A, R, W, Q, n и m имеют значение, данное 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 и неравных количествах.

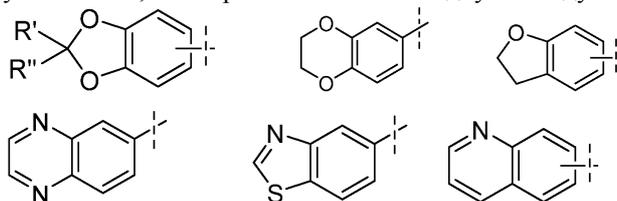
4. Соединение формулы I по п.1, в котором Q представляет собой



в котором Z^2 , R^5 и R^6 имеют значение, данное в п.1.

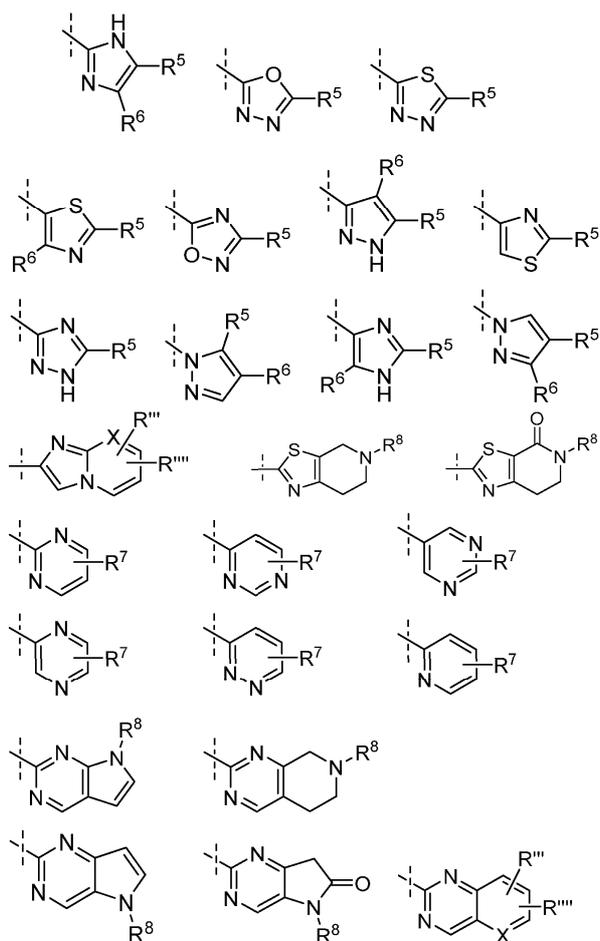
5. Соединение формулы I по п.1, в котором R представляет собой метил и/или W представляет собой N.

6. Соединение формулы I по п.1, в котором A обозначает одну из следующих групп:



где R' и R'' имеют значение, данное в п.1.

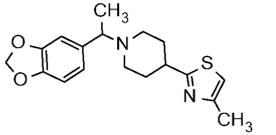
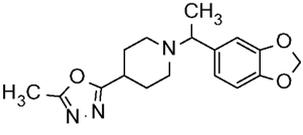
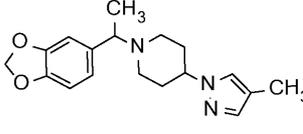
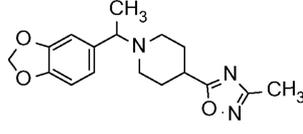
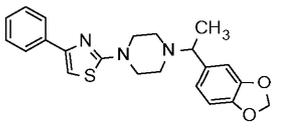
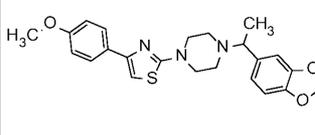
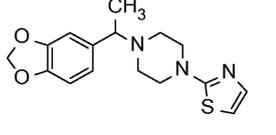
7. Соединение формулы I по п.1, в котором Q обозначает одну из следующих групп:

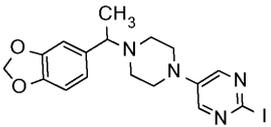
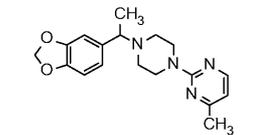
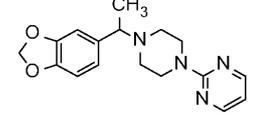
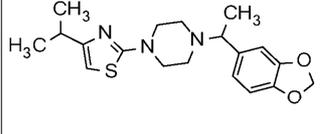
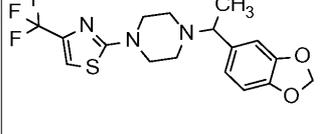
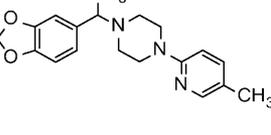


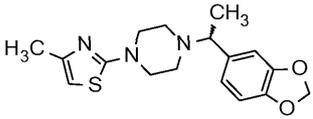
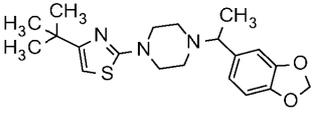
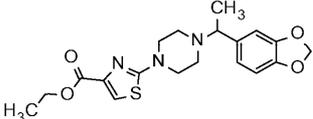
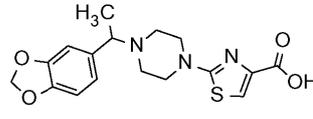
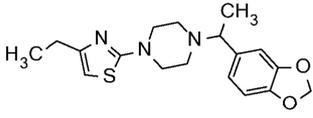
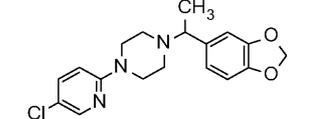
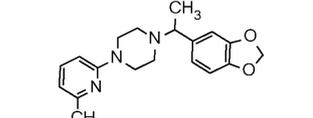
где X, R^{'''}, R^{''''}, R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ имеют значение, данное в п.1.

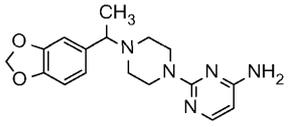
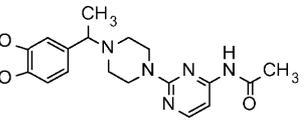
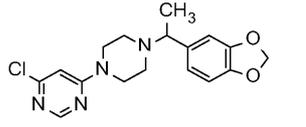
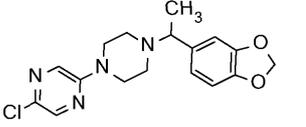
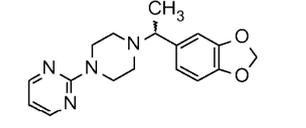
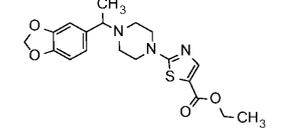
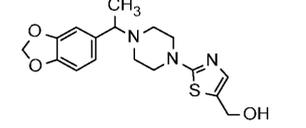
8. Соединение формулы I по пп.1-7, в котором R⁵, R⁶, R⁷ независимо представляют собой H, Hal, NR₃R₄, NH₂, N(CH₃)₂, фенил, 2-, 3- или 4-гидрокси или метоксифенил, алкил, CF₃, алкокси (O-алкил), гидроксиалкилен, алкоксиалкилен, COOH, COO-алкил, CONH-алкил, CONH₂, CON(CH₃)₂, NHCO-алкил, NH-алкил, CO-N-морфолинил, CON(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂, CO-1-пиперидинил, CO-4-гидрокси-1-пиперидинил, CO-1-пиперазинил, CO-4-метил-1-пиперазинил, CH₂-N-морфолинил, CH₂N(H)COCH₃, CH₂N(CH₃)COCH₃, замещенный или незамещенный Суs или Нет.

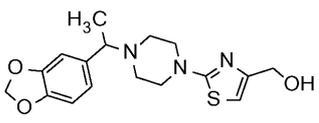
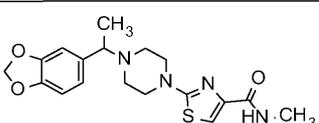
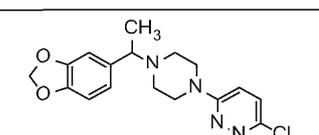
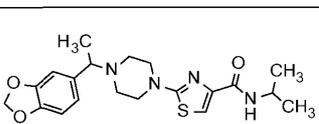
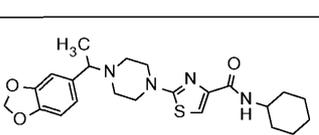
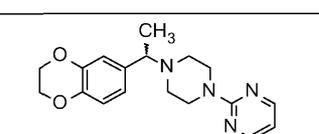
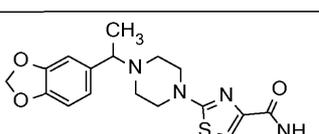
9. Соединение по п.1, выбранное из следующей группы:

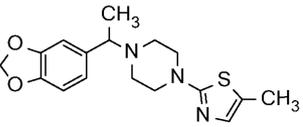
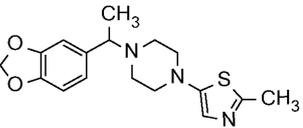
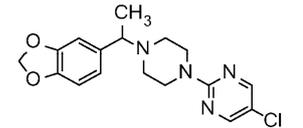
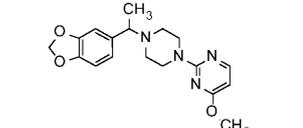
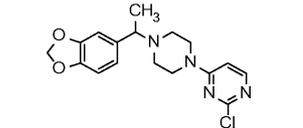
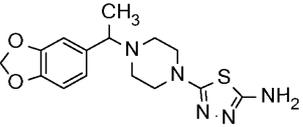
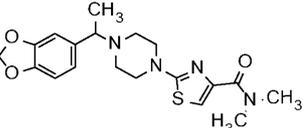
No	Структура	Уточнение конфигурации
1		Рацемический
2		Рацемический
3		Рацемический
4		Рацемический
5		Рацемический
6		Рацемический
7		Рацемический

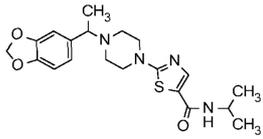
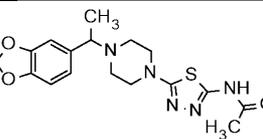
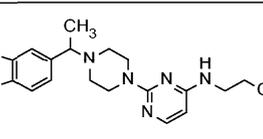
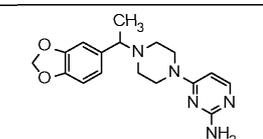
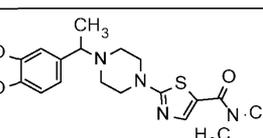
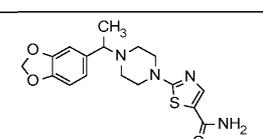
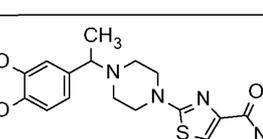
8		Рацемический
9		Рацемический
10		Рацемический
11		Рацемический
12		Рацемический
13		Рацемический
14		Рацемический

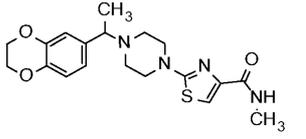
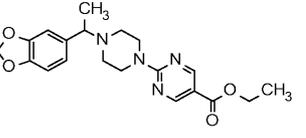
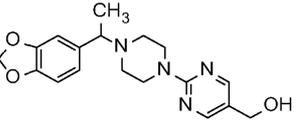
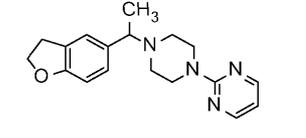
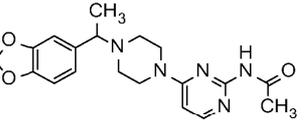
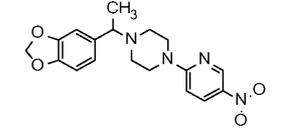
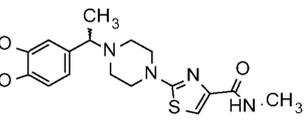
15		Хиральная ВЭЖХ Метод С: 2-ое элюирующее соединение
16		Рацемический
17		Рацемический
18		Рацемический
19		Рацемический
20		Рацемический
21		Рацемический

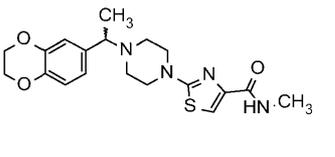
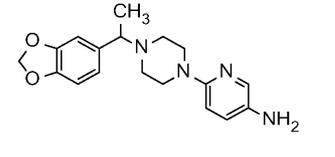
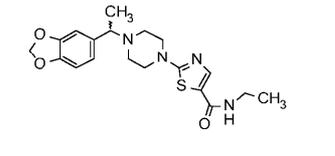
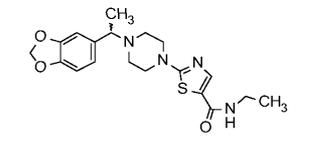
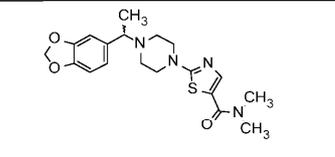
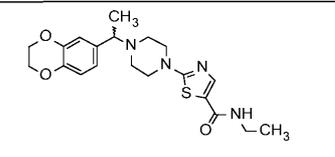
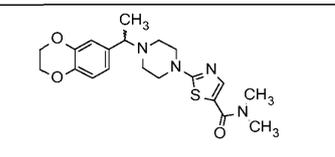
22		Рацемический
23		Рацемический
24		Рацемический
25		Рацемический
26		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
27		Рацемический
28		Рацемический

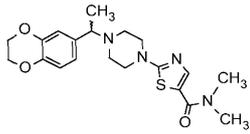
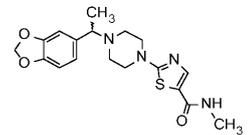
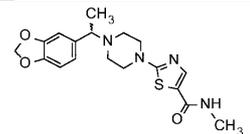
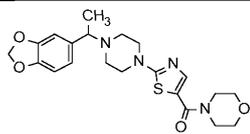
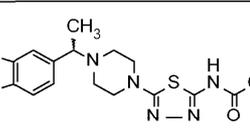
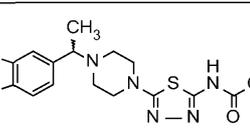
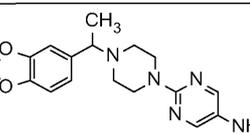
29		Рацемический
30		Рацемический
31		Рацемический
32		Рацемический
33		Рацемический
34		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
35		Рацемический

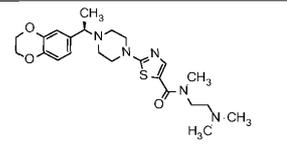
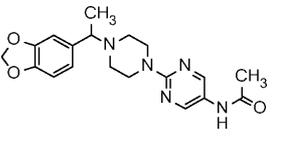
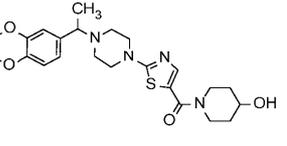
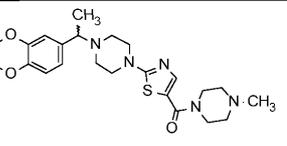
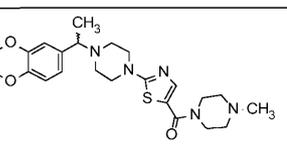
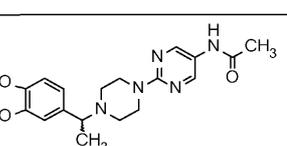
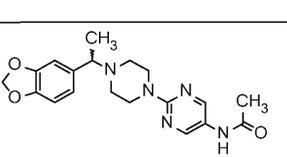
36		Рацемический
37		Рацемический
38		Рацемический
39		Рацемический
40		Рацемический
41		Рацемический
42		Рацемический

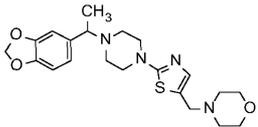
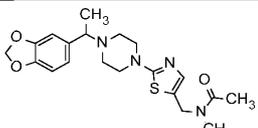
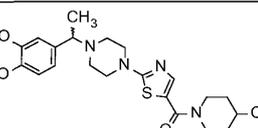
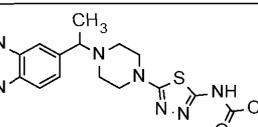
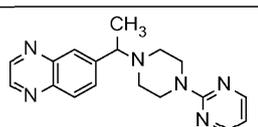
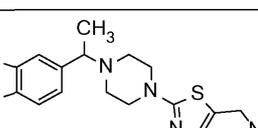
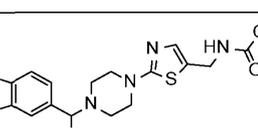
43		Рацемический
44		Рацемический
45		Рацемический
46		Рацемический
47		Рацемический
48		Рацемический
49		Рацемический

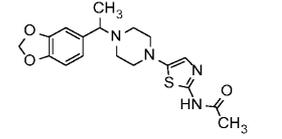
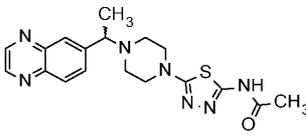
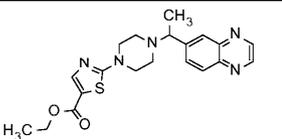
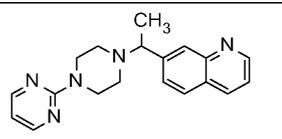
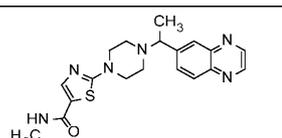
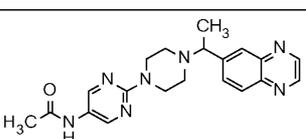
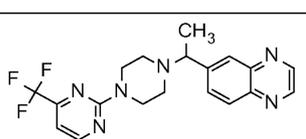
50		Рацемический
51		Рацемический
52		Рацемический
53		Рацемический
54		Рацемический
55		Рацемический
56		Хиральная ВЭЖХ Метод Е: 2-ое элюирующее соединение

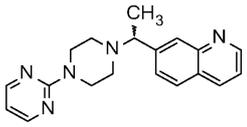
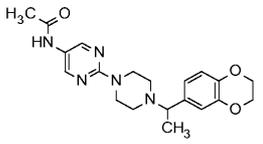
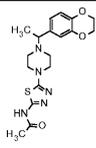
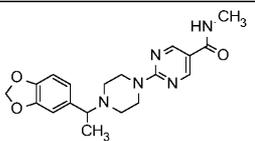
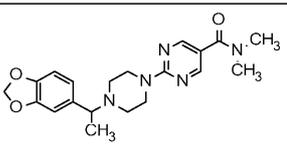
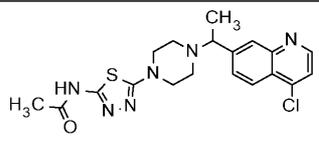
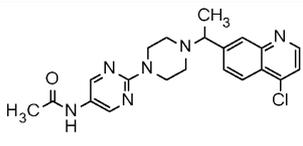
57		Хиральная ВЭЖХ Метод E: 2-ое элюирующее соединение
58		Рацемический
59		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 1-ое элюирующее соединение
60		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
61		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
62		Хиральная ВЭЖХ Метод A: 1-ое элюирующее соединение
63		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 1-ое элюирующее соединение

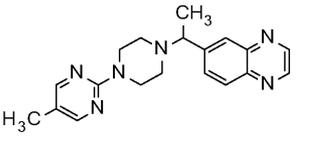
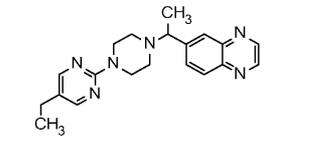
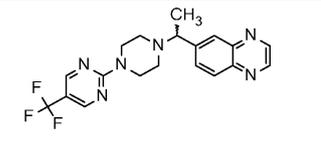
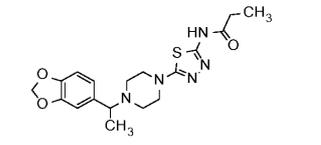
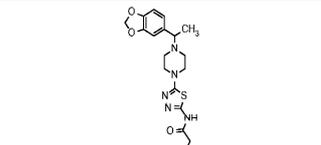
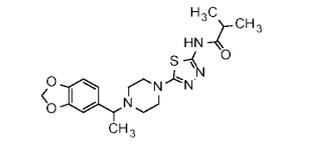
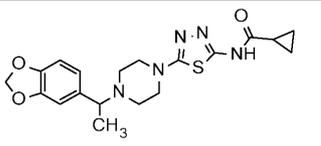
64		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
65		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 1-ое элюирующее соединение
66		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
67		Рацемический
68		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 1-ое элюирующее соединение
69		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
70		Рацемический

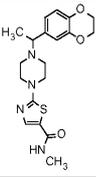
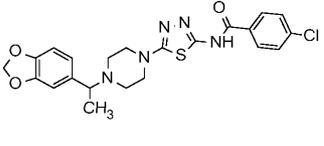
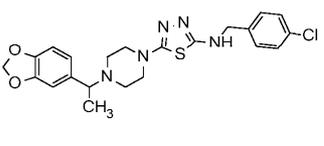
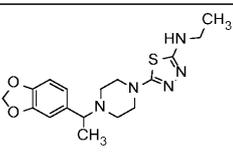
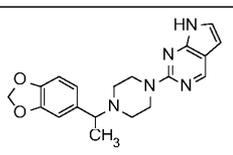
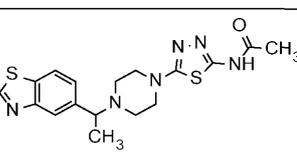
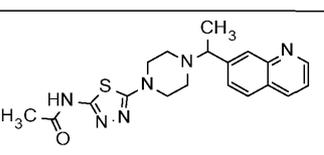
71		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
72		Рацемический
73		Рацемический
74		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 1-ое элюирующее соединение
75		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
77		Хиральная ВЭЖХ Метод L: 1-ое элюирующее соединение
78		Хиральная ВЭЖХ Метод L: 2-ое элюирующее соединение

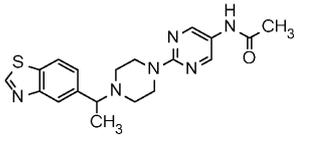
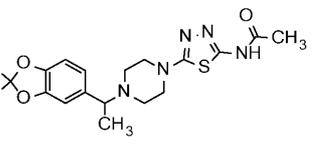
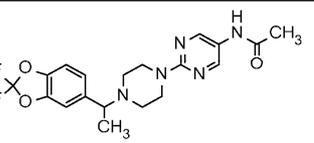
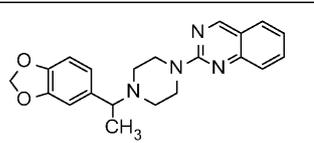
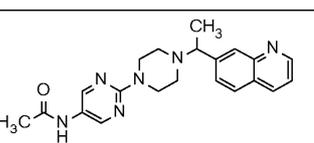
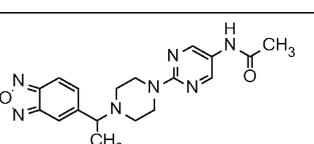
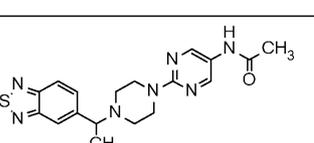
79		Рацемический
80		Рацемический
81		Хиральная ВЭЖХ Метод В: 2-ое элюирующее соединение
82		Рацемический
83		Рацемический
84		Рацемический
85		Рацемический

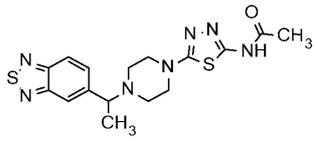
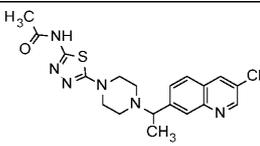
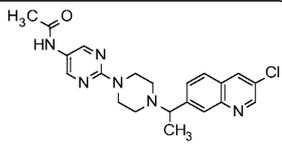
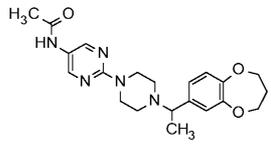
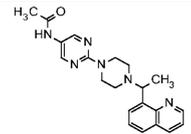
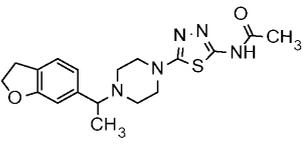
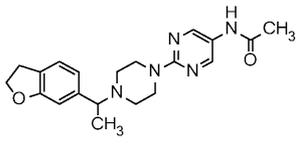
86		Рацемический
89		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
90		Рацемический
91		Рацемический
92		Рацемический
93		Рацемический
94		Рацемический

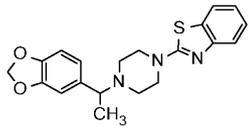
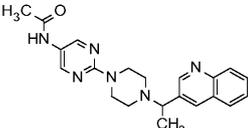
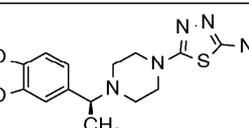
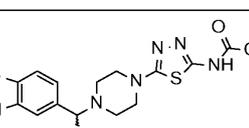
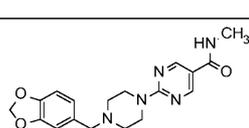
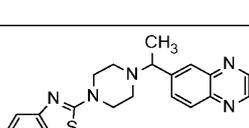
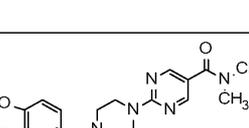
95		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
96		Рацемический
97		Рацемический
98		Рацемический
99		Рацемический
100		Рацемический
101		Рацемический

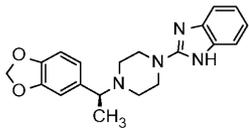
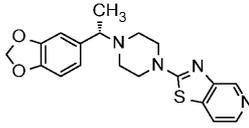
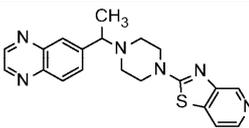
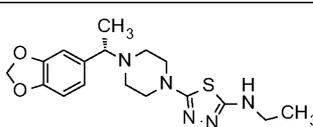
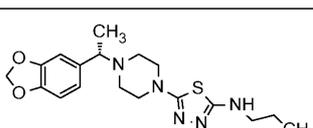
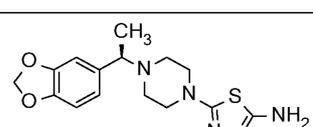
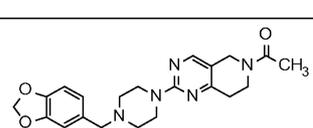
102		Рацемический
103		Рацемический
104		Хиральная ВЭЖХ Метод L: 2-ое элюирующее соединение
105		Рацемический
106		Рацемический
107		Рацемический
108		Рацемический

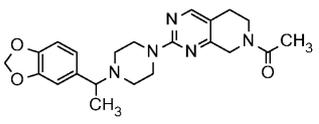
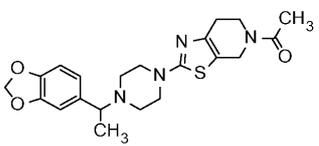
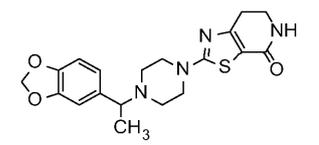
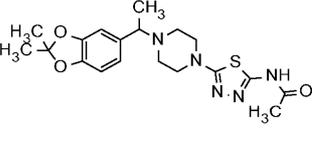
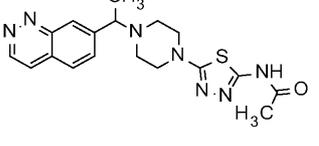
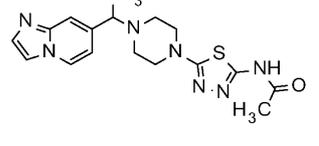
109		Рацемический
110		Рацемический
111		Рацемический
112		Рацемический
113		Рацемический
114		Рацемический
115		Рацемический

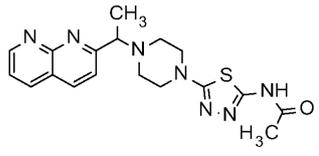
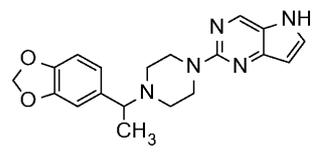
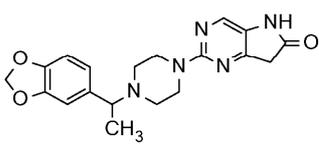
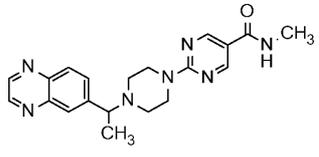
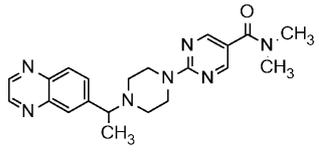
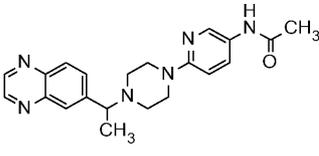
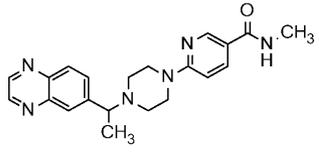
116		Рацемический
117		Рацемический
118		Рацемический
119		Рацемический
120		Рацемический
121		Рацемический
122		Рацемический

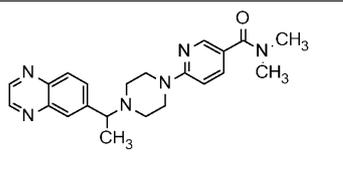
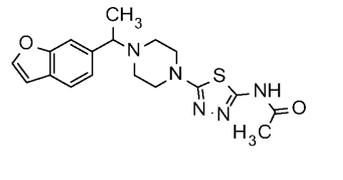
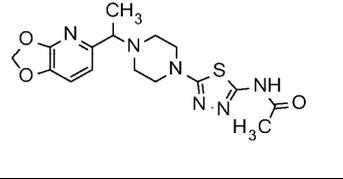
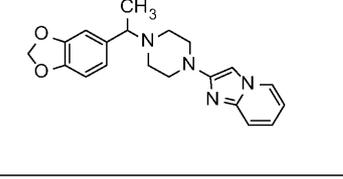
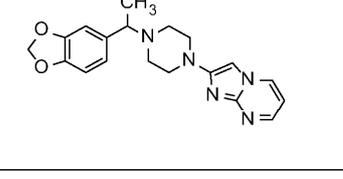
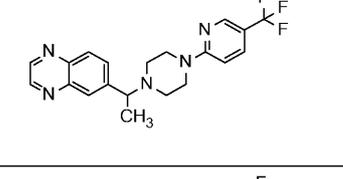
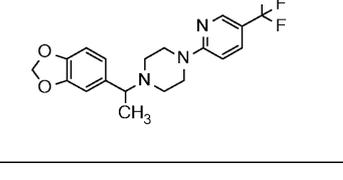
123		Рацемический
124		Рацемический
125		Рацемический
126		Рацемический
127		Рацемический
128		Рацемический
129		Рацемический

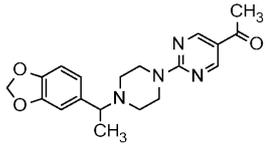
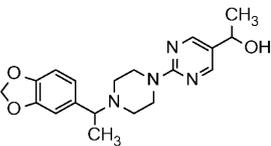
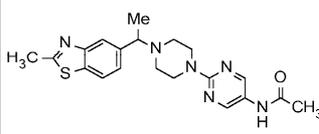
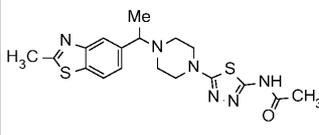
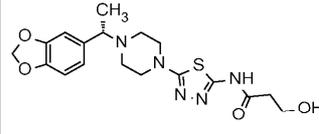
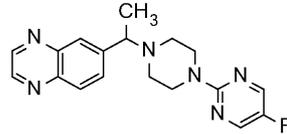
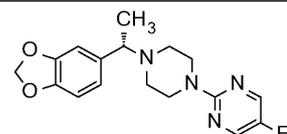
130		Рацемический
131		Рацемический
132		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
133		Хиральная ВЭЖХ Метод D: 2-ое элюирующее соединение
134		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
135		Рацемический
137		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16

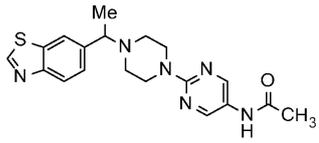
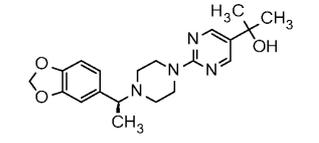
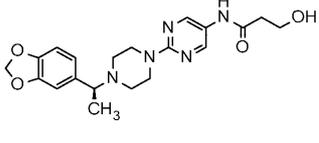
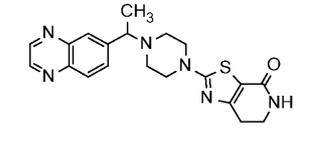
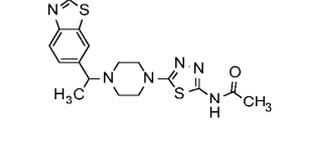
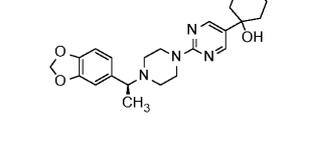
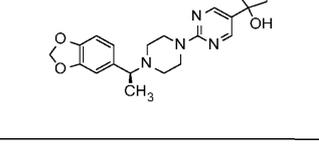
138		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
139		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
140		Рацемический
141		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
142		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
143		R-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 24
145		

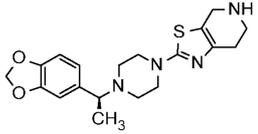
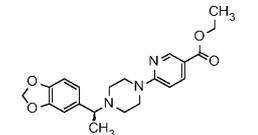
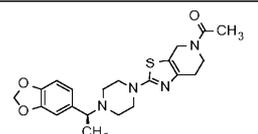
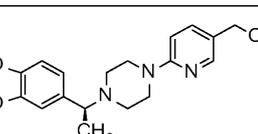
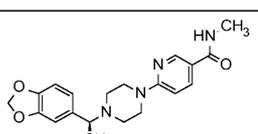
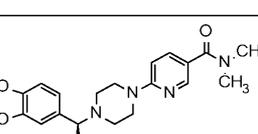
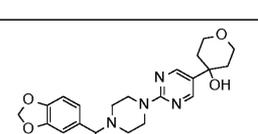
146		
147		
148		Рацемический
149		
150		
151		
152		

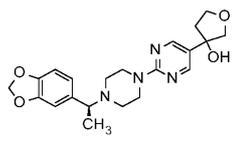
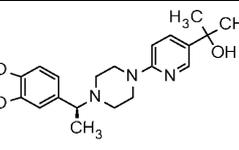
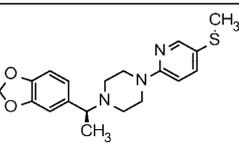
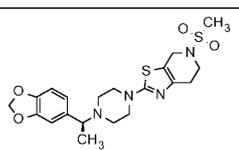
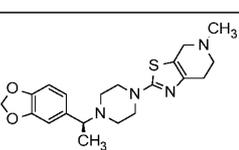
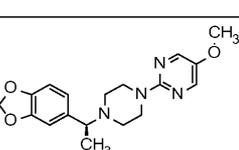
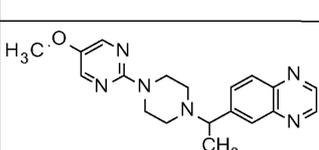
153		
154		
155		
156		
157		
158		
159		

160		
161		
162		
163		
164		
165		Рацемический
166		Рацемический

167		Рацемический
168		Рацемический
169		Рацемический
170		Рацемический
171		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
172		Рацемический
173		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16

174		Рацемический
176		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
177		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
178		Рацемический
179		Рацемический
180		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
181		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16

182		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
183		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
184		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
185		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
186		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
187		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
188		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16

189		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
190		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
192		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
193		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
194		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
195		S-конфигурация; синтезирован из Промежуточного соединения 16
196		Рацемический

197		Хиральная ВЭЖХ Метод J: 2-ое элюирующее соединение
198		Хиральная ВЭЖХ Метод J: 1-ое элюирующее соединение
200		Рацемический
201		Рацемический
202		Рацемический

и/или его фармацевтически применимые соли, энантимеры, рацематы и стереоизомеры, включая их смеси во всех соотношениях.

10. Применение соединения формулы (I) по пп.1-9 в качестве лекарственного средства.

11. Применение соединения формулы (I) по пп.1-9 и его фармацевтически применимых солей, энантимеров, рацематов и стереоизомеров, включая их смеси во всех соотношениях, для лечения патологического состояния, выбранного из нейродегенеративных заболеваний, диабета и рака.

12. Применение соединения для лечения патологического состояния по п.11, причем указанное состояние выбрано из группы, состоящей из одной или более таупатий и болезни Альцгеймера, деменции, амиотрофического латерального склероза (ALS), амиотрофического латерального склероза с когнитивными нарушениями (ALSci), деменции с аргирофильными зернами, болезни Блюита, кортикобазальной дегенерации (CBP), деменции боксеров, диффузных нейрофибрилярных клубков с кальцинозом, синдрома Дауна, семейной британской деменции, семейной датской деменции, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), синдрома Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, гваделупского паркинсонизма, болезни Галлервордена-Шпатца (нейродегенерация, сопровождающаяся отложением железа типа I в мозге), мультисистемной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна-Пика (типа C), паллидо-понтонигральной дегенерации, комплекса Гуам (паркинсонизм-деменция), болезни Пика (PiD), постэнцефалитического паркинсонизма (PEP), прионных заболеваний (включая болезнь Кройцфельда-Якоба (GJD), вариантной болезни Крейцфельда-Якоба (vCJD), фатальной семейной бессонницы, куру, прогрессирующего надкоркового глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (PSP), синдрома Стила-Ричардсона-Ольшевского, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с нейрофибрилярными клубками, болезни Хантингтона и болезни Паркинсона.

13. Способ ингибирования гликозидазы, в котором систему, экспрессирующую гликозидазу, приводят в контакт с соединением, определенным в любом из пп.1-9, в условиях *in vitro*, вследствие чего происходит ингибирование указанной гликозидазы.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-9 совместно с фармацевтически приемлемыми адъювантами и/или вспомогательными веществами, необязательно в комбинации с одним или более дополнительных активных ингредиентов.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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