

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190275 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.02

(22) Дата подачи заявки
2019.08.22

(51) Int. Cl. C07D 277/62 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 277/64 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

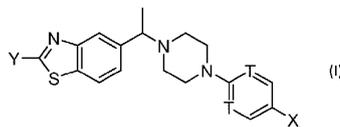
(54) СУКЦИНАТНЫЕ И ФУМАРАТНЫЕ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫЕ СОЛИ
ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНА, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
ГЛИКОЗИДАЗЫ

(31) 18190155.4
(32) 2018.08.22
(33) EP
(86) PCT/EP2019/072474
(87) WO 2020/039030 2020.02.27
(71) Заявитель:
АСЕНЕЙРОН С. А. (CN)

(72) Изобретатель:
Кваттропани Анна (CN), Кулкарни
Сантош С., Гири Авадуд Гаджендра
(IN), Хетт Роберт (CN), Кроу Дэвид
Малкольм (GB)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к кислотно-аддитивным солям янтарной кислоты или кислотно-аддитивным солям фумаровой кислоты и производных пиперазина формулы (I), а также к их твердым формам, таким как полиморфные формы, которые применимы в качестве фармацевтических ингредиентов и, в частности, в качестве ингибиторов гликозидазы.



202190275 A1

202190275 A1

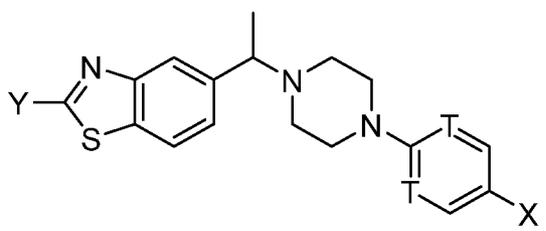
СУКЦИНАТНЫЕ И ФУМАРАТНЫЕ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫЕ СОЛИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРАЗИНА, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ГЛИКОЗИДАЗЫ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к кислотнo-аддитивным солям янтарной кислоты или фумаровой кислоты с производными пиперазина, а также к их твердым формам, таким как полиморфные формы, которые применимы в качестве фармацевтических ингредиентов и, в частности, в качестве ингибиторов гликозидазы.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Производные пиперазина формулы I



(I)

где X, Y и T определены ниже, применимы в качестве фармацевтических ингредиентов и демонстрируют высокую активность в качестве ингибиторов гликозидазы. Подобные соединения описаны, например, в РСТ/EP2015/069598.

Несмотря на то, что соединения формулы I обладают чрезвычайно ценной фармацевтической активностью в виде свободных оснований, они не идеальны с точки зрения фармацевтического производства и как таковые могут не подходить для некоторых лекарственных форм, в частности, пероральных лекарственных форм, вследствие их неблагоприятных характеристик растворимости и стабильности или реакционной способности, а также других свойств в твердом состоянии.

Таким образом, существует потребность в получении улучшенных твердых форм, содержащих соединения формулы I, которые имеют улучшенные свойства, из которых можно легко изготовить твердые лекарственные формы или другие фармацевтические лекарственные формы, и которые демонстрируют улучшенные характеристики растворимости и стабильность и/или являются менее реакционноспособными в твердом состоянии.

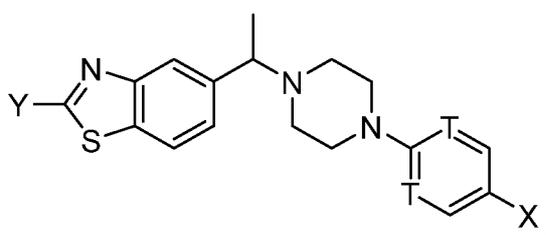
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Было обнаружено, что соединения формулы I имеют улучшенные свойства в твердом состоянии после их превращения в кислотно-аддитивные соли янтарной кислоты или фумаровой кислоты. В частности, из указанных кислотно-аддитивных солей можно легко получить твердые лекарственные формы или другие фармацевтические лекарственные формы, при этом они демонстрируют улучшенные характеристики растворимости и стабильность и/или являются менее реакционноспособными в твердом состоянии. Кислотно-аддитивные соли согласно настоящему изобретению также проявляют низкую гигроскопичность.

Также было обнаружено, что некоторые полиморфные формы указанных кислотно-аддитивных солей обладают еще более улучшенными свойствами, что делает их идеальными для фармацевтического производства, в частности для производства твердых пероральных лекарственных форм. Кроме того, кислотно-аддитивные соли согласно настоящему изобретению, имеющие молярное отношение соединений формулы I к соответствующей кислоте 1:1, являются особенно стабильными, растворимыми и/или обладают другими улучшенными свойствами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к кислотно-аддитивной соли янтарной кислоты или фумаровой кислоты с соединениями формулы I



(I)

где

Y обозначает H или CH₃,

T обозначает N или CH,

X обозначает одну из следующих сульфоксиминных групп:

S(O)(NR^{3'})CH₃, S(O)(NR^{3'})CH₂CH₃, S(O)(NR^{3'})CH₂CH₂OH, S(O)(NR^{3'})CH₂CH₂OCH₃,
NS(O)(R^{3'})CH₃, NS(O)(R^{3'})CH₂CH₃, NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OH или NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OCH₃,

и

R^3 обозначает Н или линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 12 атомов углерода, при этом от 1 до 3 CH_2 -групп могут быть заменены на группу, выбранную из SO_2 , CO , O , и при этом от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на F , Cl , Br или I ,

а также к ее стереоизомерам, твердым формам, таким как их сольваты и полиморфные формы.

«Твердые формы» согласно настоящему изобретению предпочтительно представляет собой термин, включающий в общем случае любое твердое состояние соединения и/или его солей и/или его сольватов, предпочтительно кристаллические формы, в том числе полиморфные формы, но также и аморфные формы (см.: Aitipamula, S. et al. *Cryst. Growth Des.*, **2012**, *12* (5), pp 2147–2152).

Полиморфизм описывает существование различных твердых или кристаллических форм одного и того же соединения и является свойством некоторых соединений и комплексов. Таким образом, полиморфы или полиморфные формы представляют собой различные твердые вещества, имеющие одну и ту же молекулярную формулу, но при этом каждый полиморф или полиморфная форма может обладать отличающимися физическими свойствами. Следовательно, одно соединение может образовывать несколько полиморфных форм, при этом каждая форма имеет разные и отличающиеся физические свойства, такие как разные профили растворимости, разные температуры плавления и/или разные пики рентгеновской дифракции.

Существование полиморфной формы может определяться условиями кристаллизации, такими как выбор растворителя(ей), скорость добавления растворителя, температура, скорость перемешивания, уровень перенасыщения и количество примесей. Следовательно, различные процессы кристаллизации могут приводить к образованию разных полиморфов. Полиморфы также имеют разную стабильность и могут самопроизвольно превращаться из одной формы в другую.

Невозможность прогнозирования полиморфизма как с точки зрения неопределенности, что какие-либо формы могут быть обнаружены, так и отсутствия каких-либо стандартных способов получения новой формы, обсуждались, например, в A. Goho, «Tricky Business», *Science News*, Vol. 166(8), August 21, 2004 и A. M. Rouhi, «The Right Stuff», *Chemical and Engineering News*, February 24, 2003, стр. 32-35.

Полиморфы можно отличить друг от друга с помощью целого ряда аналитических методов. Полиморфы обладают различными спектроскопическими свойствами и могут быть идентифицированы с применением инфракрасной спектроскопии, рамановской спектроскопии и ^{13}C -ЯМР спектроскопии. Вследствие того, что каждая кристаллическая

форма рассеивает рентгеновские лучи по-разному, для идентификации и установления различий между двумя полиморфными формами также можно применять порошковую рентгеновскую дифрактометрию (ПРД). Кроме того, сведения, присущие только конкретному полиморфу, могут предоставить термические методы, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК), синхронный термический анализ (СТА) и термогравиметрический анализ (ТГА). Полиморфные формы соединения также можно охарактеризовать посредством других методов, таких как инфракрасная спектроскопия. Общий обзор полиморфов и фармацевтических применений полиморфов приведен в G. M. Wall, *Pharm Manuf.* 3, 33 (1986); J. Haleblan and W. McCrone, *J. Pharm. Sci.*, 58, 911 (1969); и J. Haleblan, *J. Pharm. Sci.*, 64, 1269 (1975).

Физико-химические свойства могут сильно меняться в зависимости от конкретных полиморфных форм. Например, могут меняться растворимость и скорость растворения полиморфов, что приводит к потенциальным различиям в биодоступности. Кроме того, могут различаться механические свойства, такие как текучесть и уплотняемость, которые влияют на технологические свойства соединения. От выбранного полиморфа также могут зависеть стабильность, паронепроницаемость и срок хранения соединения или его лекарственных форм.

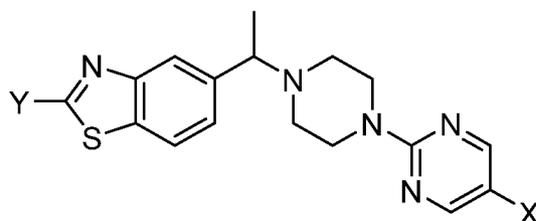
Вследствие потенциальных различий между полиморфными формами одних и тех же активных фармацевтических ингредиентов, существуют подробные требования, которые устанавливают регуляторные органы по разрешению применения лекарственных средств для регулирования полиморфизма. В частности, обычно требуется, чтобы в данном лекарственном продукте присутствовала только одна и та же воспроизводимая единственная полиморфная форма или чтобы смеси полиморфных форм были получены единообразно и воспроизводимо с тем, чтобы указанный лекарственный продукт всегда оставался идентичным во всех отношениях (ICH Topic Q 6 A, *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*. May 2000 CPMP/ICH/367/96).

Смеси полиморфных форм данного лекарственного средства часто непригодны для фармацевтической разработки, поскольку они могут состоять или содержать полиморфные формы, которые являются нестабильными и влияют на приемлемость лекарственного продукта.

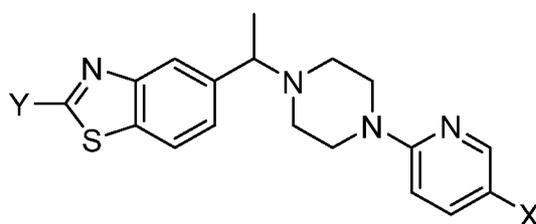
Таким образом, фармацевтическая промышленность инвестирует значительные ресурсы для обнаружения единственной стабильной полиморфной формы, подходящей для фармацевтической разработки, и воспроизводимого процесса для конкретного производства такого единственного стабильного полиморфа.

Полиморфные формы, в том числе сольваты, согласно настоящему изобретению обеспечивают вещества, обладающие требуемыми технологическими свойствами, такими как легкость обращения, легкость обработки, стабильность при хранении и легкость очистки, или желательные промежуточные кристаллические формы, которые облегчают превращение в другие полиморфные формы с улучшенными свойствами. Кроме того, в настоящем изобретении предложены стабильные формы лекарственных веществ, которые предпочтительно проявляют термодинамическую стабильность, повышенную растворимость, быстрое начало действия и повышенную биодоступность. Предпочтительные кислотно-аддитивные соли согласно настоящему изобретению являются улучшенными по меньшей мере в отношении одного из перечисленных выше свойств.

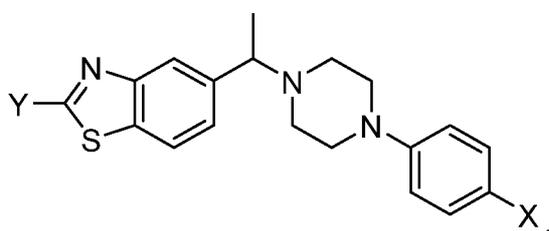
Согласно предпочтительному варианту реализации настоящее изобретение относится к кислотно-аддитивным солям соединений формулы I1, I2 и I3:



(I1)



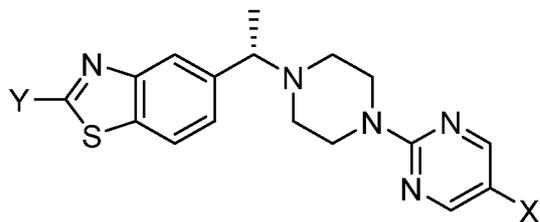
(I2)



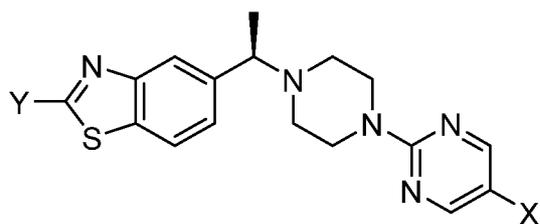
(I3)

где X и Y имеют значение, приведенное выше, и к их твердым формам, таким как сольваты и полиморфные формы.

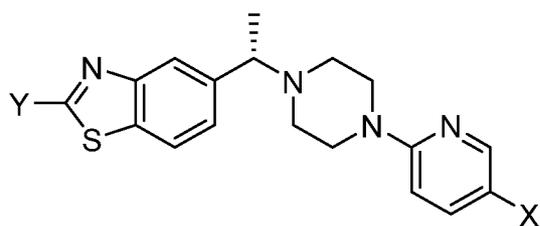
Согласно более предпочтительному варианту реализации настоящее изобретение относится к кислотно-аддитивным солям соединений формулы I1a и I1b, I2a и I2b, и I3a и I3b



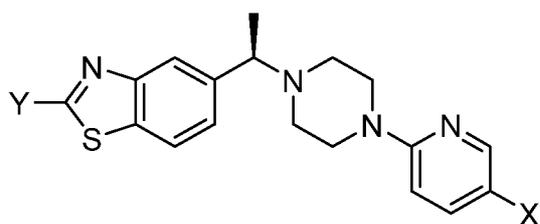
(I1a)



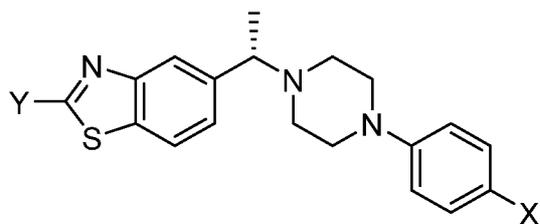
(I1b)



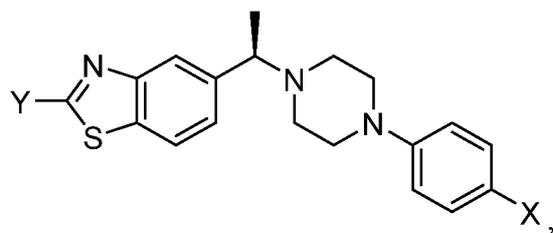
(I2a)



(I2b)



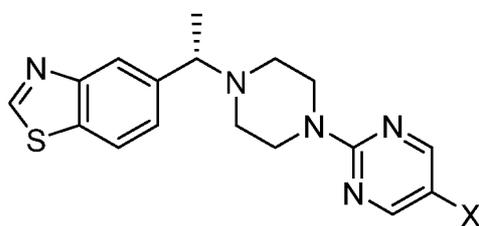
(I3a)



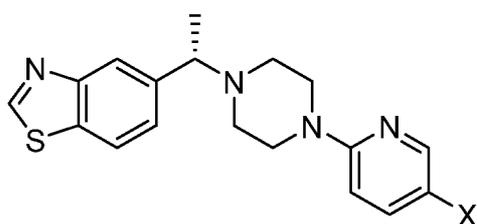
(I3b)

где X и Y имеют значение, приведенное выше, и к их твердым формам, таким как сольваты и полиморфные формы.

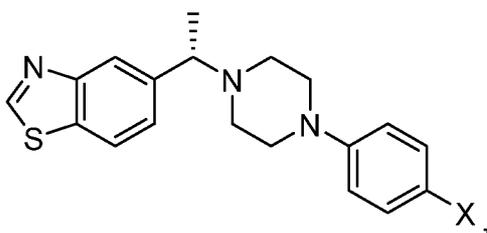
Особенно предпочтительными являются соединения формулы I, где Y представляет собой H, и T представляет N. Еще более предпочтительными являются соединения формул I1a1, I2a1 и I3a1, приведенных ниже:



(I1a1)



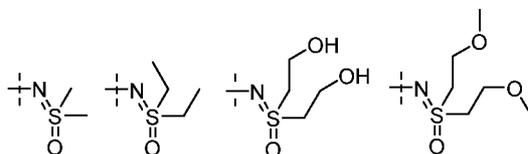
(I2a1)

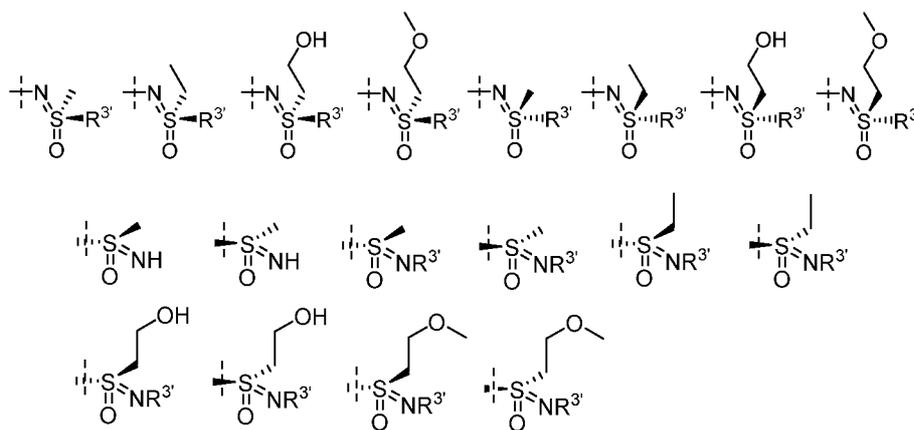


(I3a1)

где X имеет значение, приведенное выше.

Более предпочтительно настоящее изобретение относится к кислотно-аддитивным солям соединений формулы I, где X выбран из группы

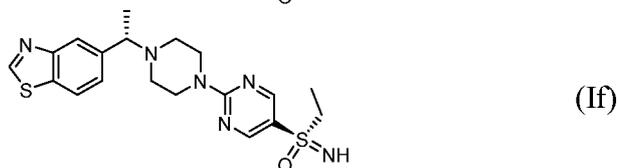
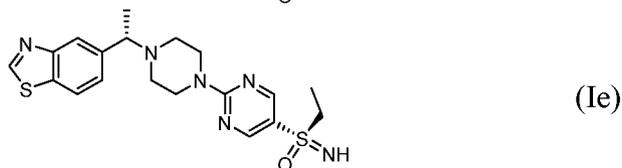
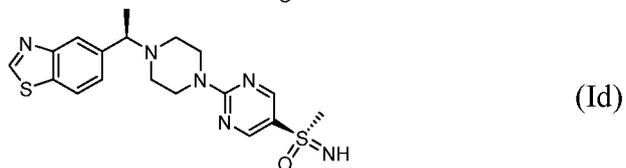
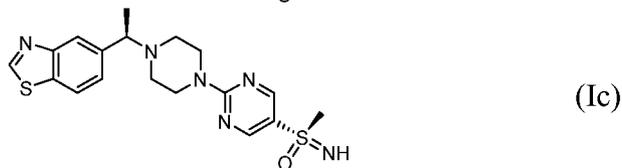
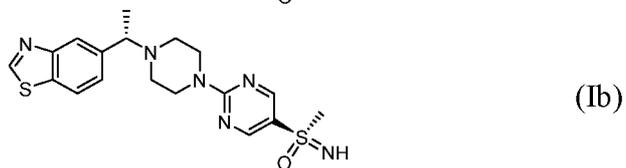
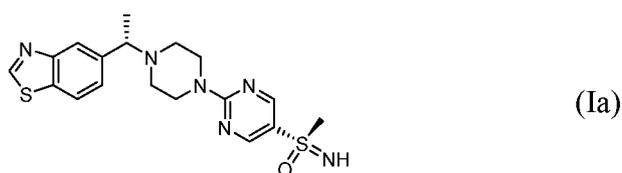


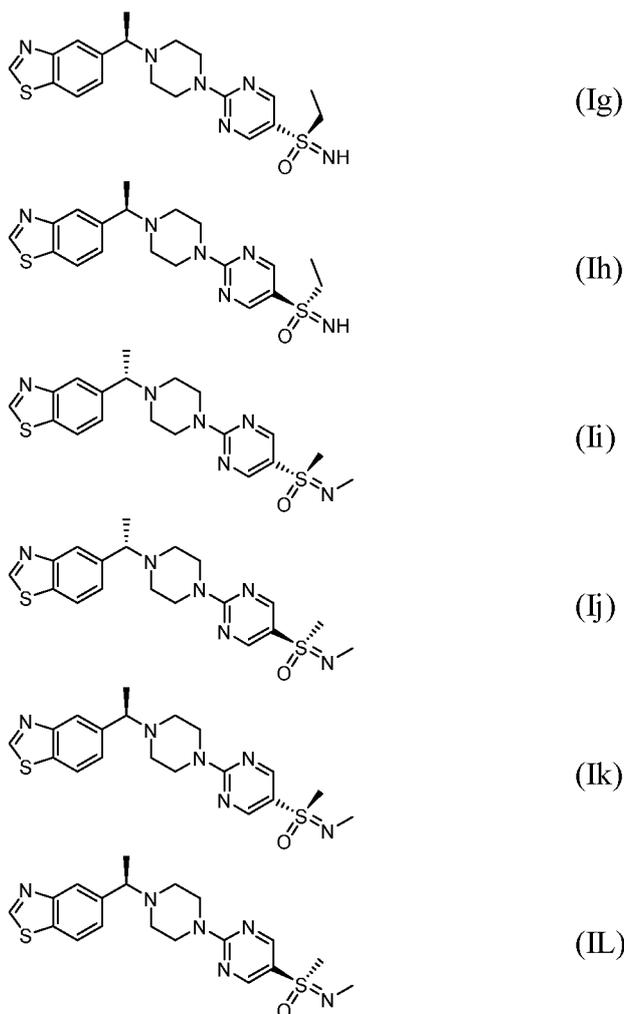


где $R^{3'}$ имеет значение, приведенное выше.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящее изобретение относится к кислотно-аддитивным солям соединений формулы I, где $R^{3'}$ выбран из H, CH_3 , CH_2CH_3 , CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$, а также к их твердым формам, таким как полиморфные формы.

Очень предпочтительными являются кислотно-аддитивные соли янтарной кислоты или fumarовой кислоты, а также твердые формы, такие как их полиморфные формы, соединения формулы Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, IL:





Соединение Ia и его твердые формы являются наиболее предпочтительными.

Соединения формулы I предпочтительно используют в виде единственного диастереомера и/или энантиомера в энантиомерном избытке, измеренном с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области техники, составляющем 10% или более, предпочтительно 50% или более и более предпочтительно более 95%, 96%, 98% или 99%.

Номенклатура, применяемая в настоящем документе для определения соединений, в частности соединений согласно настоящему изобретению, в общем случае основана на правилах организации ИЮПАК для химических соединений и, в частности, органических соединений. Соединения согласно настоящему изобретению названы согласно стандартам, применяемым в программе AutoNom 2000 или ACD Lab, версия 12.01 или Instant JChem, версия: 15.12.7.0.

Кислотно-аддитивные соли янтарной кислоты и фумаровой кислоты согласно настоящему изобретению можно получить в различных молярных отношениях. Было обнаружено, что кислотно-аддитивные моносоли согласно настоящему изобретению, т.е. кислотно-аддитивные соли янтарной кислоты или фумаровой кислоты, имеющие молярное

отношение соединений формулы I к соответствующей кислоте 1 к 1, являются особенно предпочтительными и стабильными, растворимыми и/или демонстрируют другие улучшенные свойства.

Предпочтительный способ получения кислотно-аддитивных солей соединений формулы I согласно настоящему изобретению включает следующие стадии:

а) суспендирование или растворение соединения формулы I и янтарной кислоты или фумаровой кислоты в подходящем растворителе или смеси растворителей;

б) нагревание смеси, полученной на стадии а), до температуры от примерно 30 °С до примерно температуры кипения выбранного растворителя, предпочтительно от примерно 50 °С до примерно 100 °С и наиболее предпочтительно до примерно 60 °С, до примерно 70 °С или до примерно 80 °С, и охлаждение указанной смеси до комнатной температуры;

с) необязательно повторение стадии б) несколько раз;

д) отделение и сушка полученного таким образом твердого вещества.

Растворители, подходящие для способа получения кислотно-аддитивных солей согласно настоящему изобретению, предпочтительно представляют собой воду или спирты, такие как метанол (MeOH), этанол (EtOH), 1-пропанол, 2-пропанол (ИПС), 1-бутанол, 2-бутанол, 2-метил-1-пропанол, 2-метил-2-пропанол, 1-пентанол, 3-метил-1-бутанол, 2,2-диметил-1-пропанол, циклопентанол, 1-гексанол, циклогексанол, 1-гептанол, 1-октанол, 1-нонанол, 1-деканол, 2-пропен-1-ол, кетоны, такие как ацетон, сложные эфиры, такие как этилацетат, ацетонитрил, простые эфиры, такие как тетрагидрофуран (ТГФ), ароматические углеводороды, такие как толуол, и гомогенные смеси перечисленных выше растворителей, такие как MeOH/вода, например, смесь 50/50 (об./об.), или ИПС/вода, например, смесь 90/10 (об./об.), или MeCN/вода, например, смесь 95/5 (об./об.).

Фармацевтические составы могут быть введены в форме единиц дозирования, содержащих предварительно заданное количество активного ингредиента на единицу дозирования. Концентрация профилактически или терапевтически активного ингредиента в указанном составе может меняться от примерно 0,1 до 100 % масс. Кислотно-аддитивные соли соединений формулы I или указанные фармацевтические составы предпочтительно вводят в дозах от примерно 0,5 до 1000 мг, более предпочтительно от 1 до 700 мг, наиболее предпочтительно от 5 до 100 мг на единицу дозы в расчете на соответствующее основание. Как правило, такой диапазон доз подходит для суммарного суточного введения. Иными словами, суточная доза предпочтительно составляет приблизительно от 0,02 до 100 мг/кг массы тела.

Суточная доза соединения формулы I и предпочтительно Ia, то есть сумма всех доз, вводимых пациенту в течение данных суток, предпочтительно составляет от примерно 20

до примерно 300 мг, более предпочтительно от примерно 100 мг до 300 мг в расчете на соответствующее основание, например, примерно 200, 225 или 270 мг, вводимых один раз в сутки, или 50, 70 или 100 мг, вводимых два раза в сутки, предпочтительно вводимых перорально. Кислотно-аддитивные соли согласно настоящему изобретению предпочтительно вводят перорально.

Следующие варианты реализации относятся к применению кислотно-аддитивных солей согласно настоящему изобретению:

1. Кислотно-аддитивные соли согласно настоящему изобретению для применения для лечения состояния, выбранного из нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта.

2. Кислотно-аддитивные соли согласно варианту реализации 1 для применения для лечения состояния, выбранного из группы из одной или более таупатий и болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (БАС), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями (БАСкн), болезни аргирофильных зерен, поведенческого варианта лобно-височной деменции (пвЛВД), болезни Блюита (Bluit disease), хронической травматической энцефалопатии, кортикобазальной дегенерации (КБД), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцинозом, синдрома Дауна, семейной деменции британского типа, семейной деменции датского типа, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), лобно-височной лобарной дегенерации (FTLD), ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, глобулярной глиальной таупатии, гваделупского паркинсонизма, болезни Галлервордена-Шпатца (нейродегенерации с отложением железа в мозге I типа), свинцовой энцефалопатии, липофусциноза, менингиоангиоматоза, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна-Пика (типа C), паллидо-понтонигральной дегенерации, паркинсонизм-деменционного комплекса Гуама, болезни Пика (PiD), деменции при болезни Паркинсона, постэнцефалитического паркинсонизма (ПЭП), первичной прогрессирующей афазии, прионных болезней (включая болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ), прогрессирующую афазию со снижением беглости речи, вариантную болезнь Крейтцфельдта-Якоба (вБКЯ)), фатальную семейную бессонницу, куру, прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), семантической деменции, синдрома Стила-Ричардсона-Ольшевского, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, туберозного склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, предпочтительно одной или более таупатий и болезни Альцгеймера.

3. Способ лечения таупатии, в котором млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят кислотно-аддитивную соль согласно настоящему изобретению.

4. Способ ингибирования гликозидазы, в котором систему, экспрессирующую гликозидазу, приводят в контакт с кислотно-аддитивной солью соляной кислоты, малеиновой кислоты или винной кислоты, с кислотно-аддитивной солью согласно настоящему изобретению в условиях *in-vitro* с обеспечением ингибирования указанной гликозидазы.

Получение соединений формулы I

Предпочтительные формы кислотно-аддитивных солей согласно настоящему изобретению демонстрируют подходящие свойства для применения в качестве лекарственного средства. В частности, такие предпочтительные соединения демонстрируют высокую стабильность в твердом состоянии, высокую стабильность в присутствии микросом печени, высокую устойчивость к окислению и подходящую проницаемость. Кроме того, предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению демонстрируют свою пригодность в качестве лекарственных средств благодаря высокой биологической активности, такой как уровень O-GlcN-ацилирования всех белков, измеренный в экстрактах головного мозга. Специалисту в данной области техники известны подходящие испытания для определения таких параметров, например, стабильности в твердом состоянии (Waterman K.C.(2007) *Pharm Res* 24(4); 780–790), стабильности в присутствии микросом печени (Obach R.S.(1999) *Drug Metab Dispos* 27(11); 1350-135) и проницаемости (например, анализ проницаемости на культуре клеток Caco-2, Calcagno A.M.(2006) *Mol Pharm* 3(1); 87-93). Соединения согласно настоящему изобретению, демонстрирующие высокую эффективность в анализах ингибирования OGA и одно или более из перечисленных выше свойств, являются особенно подходящими для применения в качестве лекарственного средства в случае показаний, упомянутых в настоящем описании.

Соединения согласно формуле (I) и исходные вещества для их получения, соответственно, получают с применением хорошо известных способов, описанных в литературе, то есть в реакционных условиях, которые известны и подходят для указанных реакций.

Можно также использовать варианты, которые хорошо известны, но не рассмотрены в настоящем описании более подробно. При необходимости исходные вещества также можно получить *in-situ*, оставляя их в невыделенном состоянии в неочищенной

реакционной смеси и далее сразу же подвергая их превращению в соединение согласно настоящему изобретению. С другой стороны, реакцию можно проводить постадийно.

Следующие сокращения относятся, соответственно, к приведенным ниже понятиям:

Ac (ацетил), вод. (водный), ч (час), г (грамм), л (литр), мг (миллиграмм), МГц (мегагерц), мкМ (микромольный), мин (минута), мм (миллиметр), ммоль (миллиоль), мМ (миллимолярный), т. пл. (температура плавления), экв. (эквивалент), мл (миллилитр), мкл (микролитр), ACN (ацетонитрил), AcOH (уксусная кислота), BINAP (2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин), BOC (*tert*-бутоксикарбонил), CBZ (карбобензоксипропил), CDCl₃ (дейтерированный хлороформ), CD₃OD (дейтерированный метанол), CH₃CN (ацетонитрил), *c*-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 Авторгер (автопрепаративная хроматография с контролем по массе), MeOH (метанол), MgSO₄ (сульфат магния), МС (масс-спектрометрия), МТВЕ (метил-*tert*-бутиловый эфир), Mtr. (4-метокси-2,3,6-триметилбензолсульфонил), МВ (микроволновый), NBS (N-бромсукцинимид), NaHCO₃ (бикарбонат натрия), NaNH₄ (борогидрид натрия), NMM (N-метилморфолин), ЯМР (ядерный магнитный резонанс), POAc (феноксиацетат), Py (пиридин), PyBOP® (бензотриазол-1-илокси-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат), RT (комнатная температура), Rt (время удерживания), СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография), ТФЭ (твердофазная экстракция), ТЗР (пропилфосфоновый ангидрид), TBAF (тетра-*n*-бутиламмония фторид), TBTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат), ТЭА (триэтиламин), ТФУ (трифторуксусная кислота), ТГФ (тетрагидрофуран), ТСХ (тонкослойная хроматография), УФ (ультрафиолет).

В общем случае соединения согласно формуле (I) и зависимым формулам согласно настоящему изобретению можно получить из легкодоступных исходных веществ. Если такие исходные вещества не являются коммерчески доступными, их можно получить с помощью стандартных способов синтеза. В общем случае пути синтеза любого отдельного соединения формулы (I) и зависимых формул будут зависеть от конкретных заместителей

в каждой молекуле, при этом такие факторы известны специалистам в данной области техники. Для получения соединений формулы (I) и зависимых формул можно использовать следующие общие способы и процедуры, описанные ниже в примерах. Условия реакций, представленные на следующих схемах, такие как температуры, растворители или сореагенты, приведены только в качестве примеров и не являются ограничивающими. Следует понимать, что когда приведены типичные или предпочтительные экспериментальные условия (то есть температуры реакции, время, моли реагентов, растворители и т.д.), также можно использовать и другие экспериментальные условия, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут меняться в зависимости от конкретных применяемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с применением стандартных процедур оптимизации. Все способы введения и удаления защитных групп приведены в «Protecting Groups», Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994 и Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts в «Protective Groups in Organic Synthesis», Wiley Interscience, 3rd Edition 1999.

«Уходящая группа» LG означает химический фрагмент, который может быть удален или заменен на другую химическую группу. В настоящем описании изобретения термин «уходящая группа» предпочтительно означает Cl, Br, I или реакционноспособную модифицированную OH-группу, такую как, например, активированный сложный эфир, имидазolid или алкилсульфонилокси, содержащий от 1 до 6 атомов углерода (предпочтительно метилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси), или арилсульфонилокси, содержащий от 6 до 10 атомов углерода (предпочтительно фенил- или *n*-толилсульфонилокси). Когда уходящая группа LG присоединена к ароматическому или гетероароматическому кольцу, LG также может обозначать SO₂-алкил или F. Радикалы такого типа для активации карбоксильной 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 преимущественно получают *in situ*, например, путем добавления HOBT, N-гидроксисукцинимиды или HATU.

Соединение формулы (I) можно отделить от его соответствующего другого энантиомера с помощью хиральной хроматографии или с помощью хирального разделения, повторной кристаллизации с применением оптически активной кислоты.

Предпочтительные хиральные кислоты, применяемые для хирального разделения соединений формулы I, выбраны из, но не ограничены ими. Предпочтительно использовать такие кислоты, поскольку требуемые диастереомерные соли кристаллизуются. Для селективной кристаллизации предпочтительно используют от примерно 0,5 до примерно 2

эквивалентов хиральной кислоты. Растворители и смеси растворителей, которые предпочтительно применяют для хирального разделения с помощью хиральных кислот, представляют собой H₂O, MeCN (ацетонитрил), от примерно 2 до примерно 50% H₂O в EtOH (этаноле), EtOH, от 2 до 50% H₂O в MeOH (метаноле), MeOH, от 2 до 50% H₂O в ИПС (изопропиловом спирте), ИПС, от 2 до 50% MeOH в МЭК (метилэтилкетоне, 2-бутаноне), МЭК, от 2 до 50% MeOH в iPrOAc (изопропилацетате), iPrOAc, диоксан. Все процентные содержания для смесей растворителей приведены в объемных процентах, если не указано иное.

При получении предпочтительно используют способы, известные специалисту в данной области техники. Дополнительные способы получения представляют собой такие, как описаны ниже в примерах. В зависимости от природы Y, T и X для синтеза соединений формулы (I) можно выбрать различные стратегии синтеза. В способе, проиллюстрированном на следующих схемах, Y, T и X представляют собой такие, как определено в настоящем описании выше, если не указано иное.

Соединения формулы (I), где Y, T и X представляют собой такие, как определено выше, можно получить из альтернативных соединений формулы (I) с применением подходящих процедур взаимного превращения, таких как процедуры, описанные далее в примерах, или традиционных процедур взаимного превращения, хорошо известных специалисту в данной области техники.

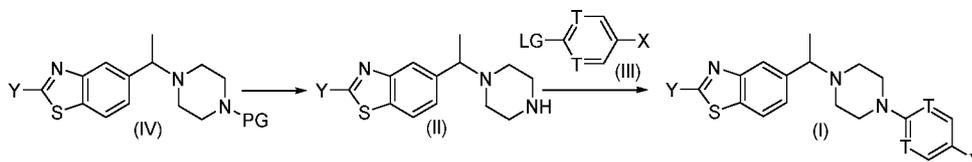
Соединение формулы (I) можно разделить на соединения формулы (IA) и (IB) с помощью хиральной хроматографии или хирального разделения, повторной кристаллизации с применением оптически активной кислоты, посредством способов, известных специалисту в данной области техники, и как описано ниже в примерах (схема 1).



Соединения формулы (I), где Y, T и X представляют собой такие, как определено выше, можно получить путем добавления амина формулы (II) к гетероциклу формулы (III), где LG представляет собой уходящую группу, определенную выше. Такое добавление

можно выполнить в термических условиях при нагревании обоих соединений при температуре от 50 °С до 200 °С с применением постоянного нагревания или микроволнового излучения в присутствии основания, такого как, но не ограничиваясь ими, ТЭА, DIEA, K₂CO₃ или Cs₂CO₃, в полярном растворителе, например, ДМФА, DMA или NMP. В качестве альтернативы, указанное добавление можно осуществлять в условиях катализа с применением комплекса металла, такого как, но не ограничиваясь ими, 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, смеси толуол/MeOH, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 150°C, предпочтительно при комнатной температуре, в течение нескольких часов, например, от одного часа до 24 часов (схема 2). Амин формулы (II) получают после снятия защиты с соединения (IVa). PG представляет собой подходящую защитную группу, совместимую с описанными ниже химическими структурами, такую как, но не ограничиваясь ею, группа BOC. Указанную защитную группу можно удалить в кислых условиях, таких как, но не ограничиваясь ими, HCl в MeOH или диоксане или TФУ в ДХМ, что обеспечивает выделение амина (II).

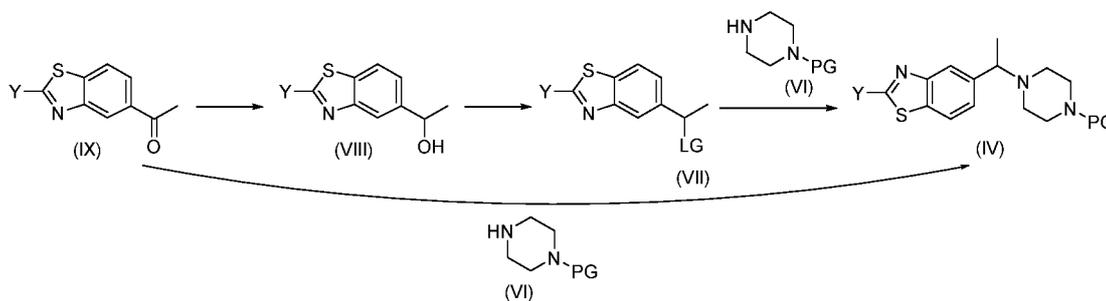
Схема 2



Соединение формулы (IV), где PG представляет собой защитную группу, можно получить из соответствующего кетона (IX) путем восстановительного аминирования с применением амина (VI), используя условия, известные специалисту в данной области техники, такие как, но не ограничиваясь им, применение NaBH(OAc)₃ в качестве восстанавливающего агента, в присутствии одного эквивалента AcOH в DCE. В качестве альтернативы, восстановительное аминирование можно осуществить в две стадии с первоначальным получением имида, который можно подвергнуть катализу с помощью Ti(OiPr)₄, и последующим восстановлением с применением подходящего восстанавливающего агента, такого как, но не ограничиваясь им, NaBH₄ в MeOH (Abdel-Magid, A.F. et al. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862). В качестве альтернативы, кетон (IX) можно восстановить до соответствующего спирта (VIII) с применением обычных восстанавливающих агентов, таких как NaBH₄, в спиртовом растворителе, таком как MeOH. Затем функциональную группу спирта можно превратить в подходящую уходящую группу, такую как, но не ограничиваясь ими, Cl или OMs, с применением условий, известных

специалисту в данной области техники. Добавление амина (VI) к промежуточному соединению (VII) приводит к образованию соединения (IV).

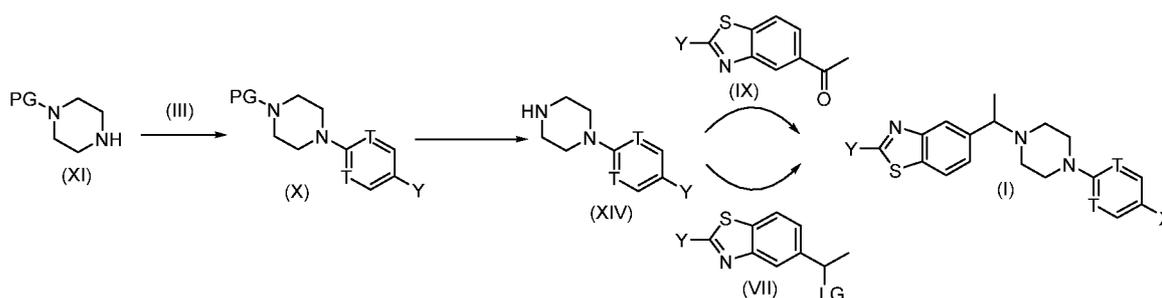
Схема 3



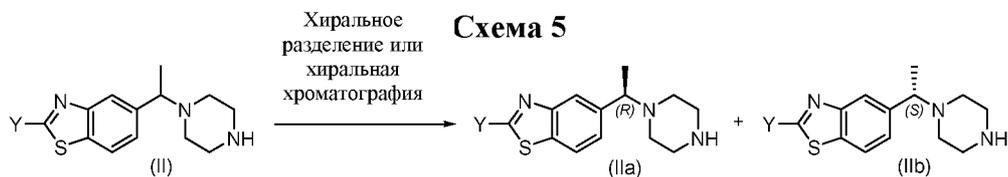
В качестве альтернативы, соединение формулы (X), где PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как, но не ограниченную ею, группа БОС, можно получить путем присоединения амина (XI) к гетероциклу формулы (III), где LG представляет собой уходящую группу, определенную выше. Такое добавление можно осуществлять в термических условиях или его можно осуществлять в условиях катализа с применением комплекса металла, используя условия, известные специалисту в данной области техники, и описанные ниже в примерах (схема 4).

PG представляет собой подходящую защитную группу, совместимую с описанными выше химическими структурами, такую как, но не ограничиваясь ею, группа БОС. Указанную защитную группу можно удалить в кислых условиях, таких как, но не ограничиваясь ими, HCl в MeOH или диоксане или TФУ в ДХМ, что обеспечивает выделение амина (XIV). Его можно дополнительно превратить в соединение формулы (I) путем восстановительного алкилирования с применением кетона формулы (IX), выполняя условия, хорошо известные специалисту в данной области техники и описанные в примерах (Abdel-Magid, A.F. at al. *J.Org.Chem.* **1996**, *61*, 3849-3862). В качестве альтернативы, добавление амина (XIV) к соединению (VII), полученному, как описано выше и в примерах, приведет к получению соединения формулы (I).

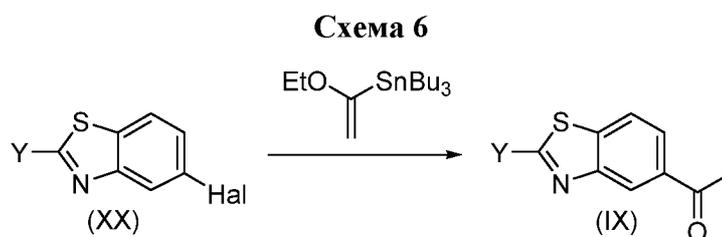
Схема 4



Амин формулы (II) можно разделить на амины формулы (IIa) и (IIb) посредством хиральной хроматографии или хирального разделения путем повторной кристаллизации с помощью оптически активной кислоты с применением способов, известных специалисту в данной области техники, и как описано ниже в примерах (схема 5).

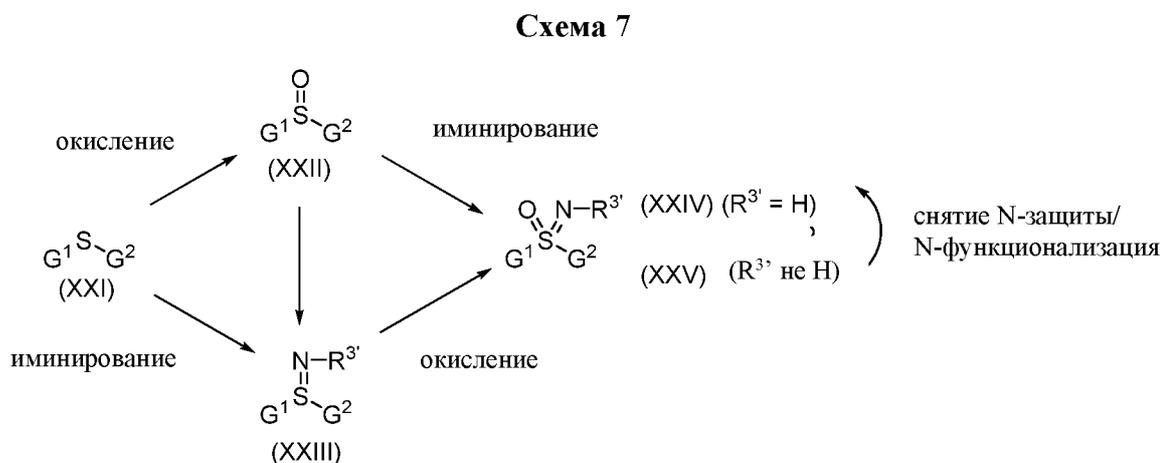


В другом способе кетон формулы (IX) можно получить посредством реакции кросс-сочетания Стилле между арилгалогенидом (XX) и трибутил(1-этоксивинил)оловом в присутствии катализатора, такого как, но не ограничиваясь им, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ в толуоле, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до $110\text{ }^\circ\text{C}$ (схема 6).



Сульфоксиминную группу, описанную при определении X, можно ввести или получить на любой стадии синтеза соединений формулы (I), как описано ниже в примерах.

Общие пути синтеза для получения сульфоксиминов приведены на схеме 7, где G^1 и G^2 вместе обозначают остальную часть соединения формулы I:



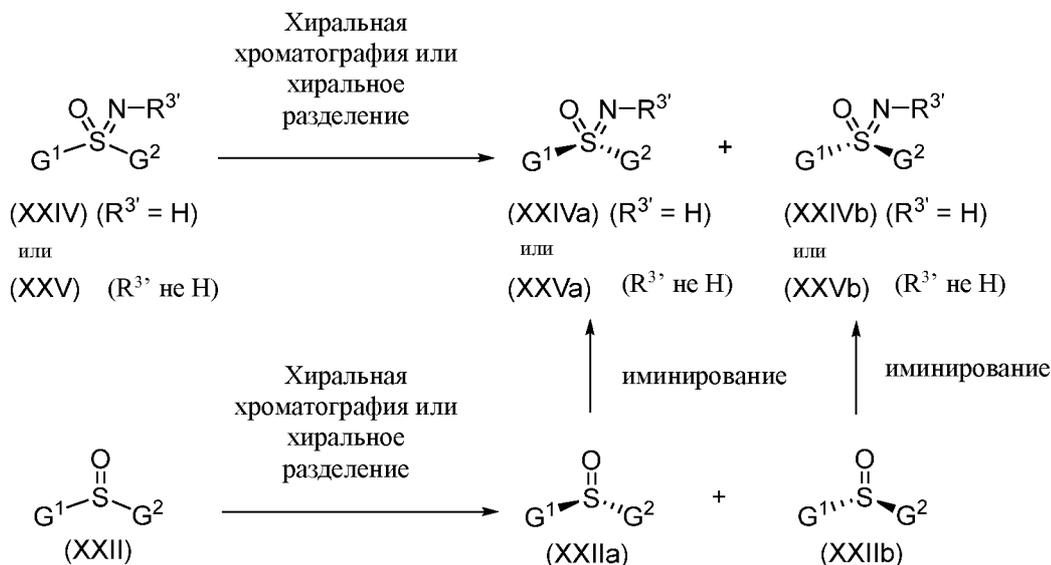
Типичный синтез сульфоксиминов начинается с окисления сульфида (XXI) с последующим иминированием полученного сульфоксида (XXII). Катализируемое родием иминирование обычно приводит к образованию N-защищенных сульфоксиминов (XXV)

(R^{3'} = защитная группа), с которых затем можно снять защиту с образованием свободных NH-сульфоксиминов (XXIV) (R^{3'} = H). Катализируемое металлами иминирование сульфоксидов (XXII) или сульфида (XXI) также можно осуществить с помощью альтернативных металлов, таких как, но не ограничиваясь ими, комплексы меди, железа, марганца или рутения. Иминирование сульфоксида (XXII) с применением полученной *in situ* азотистоводородной кислоты, активированных реагентов, таких как *O*-мезитиленсульфонилгидроксиламин (MSH) или *O*-(2,4-динитрофенил)-гидроксиламин (DPH), или карбамата аммония в присутствии диацетоксидбензола [PhI(OAc)₂], приводит непосредственно к получению свободного сульфоксимиона (XXIV) (R^{3'} = H). N-функционализированный сульфоксимион XXV (R^{3'} ≠ H) можно получить из свободных NH-сульфоксиминов (XXIV) (R^{3'} = H) с применением таких способов, как арилирование, катализируемое Cu, нуклеофильное замещение или восстановительное алкилирование. В качестве альтернативы, сульфоксимины (XXV) (R^{3'} ≠ H) также можно получить посредством окисления сульфилиминов (XXIII), доступных путем иминирования сульфидов (XXI) или превращения сульфоксидов (XXII) (Frings, M. et al. Eur J. Med. Chem. **2017**, 126, 225-245 и приведенные ссылки).

Сульфоксимины (XXIV) или (XXV) можно разделить на соединения формулы (XXIVa) и (XXIVb) или (XXVa) и (XXVb) с помощью хиральной хроматографии или хирального разделения, повторной кристаллизации с помощью оптически активной кислоты с применением способов, известных специалисту в данной области техники, и как описано ниже в примерах (схема 8).

В качестве альтернативы, сульфоксид (XXII) можно разделить на соединения формулы (XXIIa) и (XXIIb) путем хиральной хроматографии или хирального разделения с применением способов, известных специалистам в данной области, и как описано ниже в примерах (Схема 8).

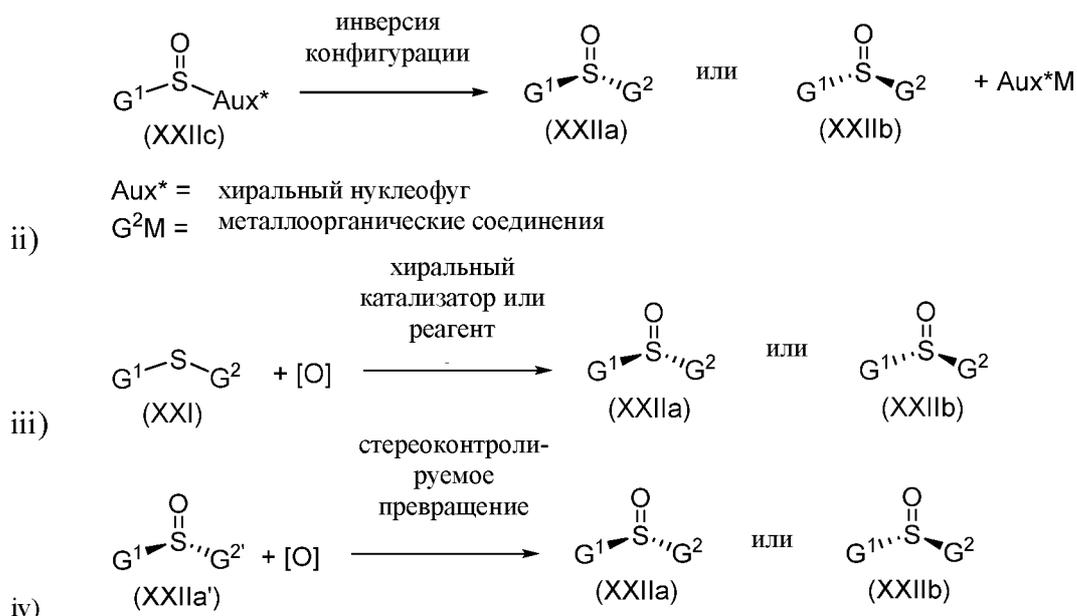
Схема 8



Хиральный сульфоксид формулы (XXIIa) и (XXIIb) можно превратить в хиральный сульфоксимин формулы (XXIVa) и (XXIVb), соответственно, или (XXVa) и (XXVb), соответственно. Стереоспецифическое превращение с сохранением конфигурации можно осуществить путем катализируемого родием иминирования и последующего снятия защиты (Н. Okamura et al. *Organic Letters* **2004**, 6, 1305-1307) или иминирования с помощью карбамата аммония и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ в MeOH , что позволяет непосредственно получить (XXIVa) и (XXIVb) (М. Zenzola et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7203–7207).

Основные пути получения хиральных сульфоксидов показаны на схеме 9. Разделение рацемической смеси (путь i) является одним из возможных способов, применяемых для получения хиральных сульфоксидов химическим путем или посредством ферментативной реакции. Превращение диастереохимически чистого сульфината представляет собой альтернативный путь, позволяющий получить сульфоксиды с высокими значениями энантиомерного избытка (ee) (путь ii). Энантиоселективное окисление прохиральных сульфидов (XXI) с применением ферментативных или неферментативных способов представляет собой относительно прямой путь (путь iii) получения энантиобогащенных сульфоксидов. Другой препаративный способ (путь iv) заключается в модификации структуры некоторых хиральных сульфоксидов без потери стереохимии у атома серы (Organosulfur Chemistry in asymmetric Synthesis, Takeshi Toru; 2008).





Один из подходов к энантиоселективному окислению прохиральных сульфидов (XXI) до хирального сульфоксида формулы (XXIIa) или (XXIIb) заключается в применении хиральных комплексов переходных металлов в комбинации с окислителем (путь ii). Как правило, указанный подход включает металл, такой как, но не ограничиваясь им, Ti(*i*-PrO)₄, в стехиометрическом или каталитическом количестве, хиральный лиганд, выбранный из диэтилтартрата, маделиновой кислоты, бинафтола, дибромбинафтола, гидробензоина или любого другого лиганда, известного специалисту в данной области техники, окислитель, такой как, но не ограничиваясь ими, гидропероксид кумола, трет-бутилгидропероксид, H₂O₂, при необязательном добавлении воды или третичного амина, такого как *i*-Pr₂NEt, N-метилморфолин или 1,4-диметилпиперазин (G. E. O'Mahony et al. *Arkivoc* **2011** (i) 1-110; J. Legros et al. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 19–31). Также можно использовать альтернативные металлы, такие как, но не ограничиваясь ими, Mn, V, Fe или W, в присутствии хирального лиганда (G. E. O'Mahony et al. *Arkivoc* **2011** (i) 1-110; J. Legros et al. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 19–31). Хемоселективное и энантиоселективное каталитическое окисление гетероароматических сульфидов можно осуществить с различной степенью селективности с помощью комплекса марганца, несущего хиральный лиганд, такой как порфириноподобные лиганды, в присутствии карбоновой кислоты, такой как адмантин карбоновая кислота, и окислителя, такого как, но не ограничиваясь им, H₂O₂ (Dai, W. et al. *ACS catal.* 2017, 7, 4890-4895). Для достижения подходящей энантиомерной чистоты можно использовать дополнительную очистку.

В качестве альтернативы, кинетическое разделение сульфоксида формулы (XXII) на сульфон (XXVI) можно осуществить в аналогичных условиях и в соответствии с хорошо

известными способами, при этом один энантиобогащенный сульфоксид остается неизменным (G. E. O'Mahony et al. *Arkivoc* **2011** (i) 1-110).

При проведении реакции предпочтительно в основных условиях подходящее основание можно выбрать из оксидов металлов, например, оксида алюминия, гидроксида щелочного металла (в том числе гидроксида калия, гидроксида натрия и гидроксида лития), гидроксида щелочноземельного 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 (в том числе, например, *N,N*-диизопропилэтиламина, пиперидина или диэтанолamina).

Такую реакцию обычно проводят в инертном растворителе. Подходящие инертные растворители представляют собой, например, углеводороды, такие как гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилол; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, *n*-пропанол, *n*-бутанол или *трет*-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как монометилловый или моноэтиловый эфир этиленгликоля, диметилловый эфир этиленгликоля (диглим); кетоны, такие как ацетон или бутанон; амиды, такие как ацетамид, диметилацетамид 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, H₂O, метанолу, трет-бутанолу, трет-амиловому спирту, триэтиламину или диоксану.

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

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано со ссылкой на прилагаемые фигуры:

Фигура 1: Характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической сукцинатной соли примера 35, форма 1.

Фигура 2: Характеристический спектр ^1H ЯМР кристаллической сукцинатной соли примера 35, форма 1

Фигура 3: Характеристическая термограмма СТА кристаллической сукцинатной соли примера 35, форма 1

Фигура 4: Характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической фумаратной соли примера 35

Фигура 5: Характеристический спектр ^1H ЯМР кристаллической фумаратной соли примера 35

Фигура 6: Характеристическая термограмма СТА кристаллической фумаратной соли примера 35

Фигура 7: Характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической сукцинатной соли примера 35, форма 2

Фигура 8: Характеристический спектр ^1H ЯМР кристаллической сукцинатной соли примера 35, форма 2

Фигура 9: Характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической гидрохлоридной соли примера 35

Фигура 10: Характеристическая термограмма СТА кристаллической гидрохлоридной соли примера 35

Фигура 11: Характеристическая порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллической бензоатной соли примера 35

Фигура 12: Характеристический спектр ^1H ЯМР кристаллической бензоатной соли примера 35

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Получение соединений

Соединения согласно формуле (I) можно получить из легкодоступных исходных веществ несколькими способами синтеза с применением протоколов химического синтеза как в фазе раствора, так и в твердой фазе, или протоколов смешанного синтеза в фазе раствора и твердой фазе. Примеры путей синтеза описаны ниже в примерах. Все приведенные выходы представляют собой неоптимизированные выходы. Если не указано иное, соединения формулы (I) и зависимых формул, полученные в виде рацемической смеси, можно разделить с получением энантиомерно обогащенной смеси или чистого энантиомера.

Коммерчески доступные исходные вещества, применяемые в приведенном ниже описании экспериментов, были приобретены в компаниях 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 описанных ниже примерах, получены следующим образом:

¹H ЯМР-анализы проводили с применением прибора BRUKER NMR, модель AV-II и AV-III 400 МГц FT-NMR (ЯМР с Фурье-преобразованием). В качестве внутреннего стандарта использовали остаточный сигнал дейтерированного растворителя. Химические сдвиги (δ) приведены в ppm относительно остаточного сигнала растворителя ($\delta = 2,50$ для ¹H ЯМР в ДМСО-d₆ и 7,26 в CDCl₃). s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квадруплет), br (уширенный), quint (квинтуплет).

Условия анализа методом ЖХМС:

Название прибора: Agilent Technologies 1290 infinity 11.

Способ А: Способ: А - 0,1% ТФУ в H₂O, В - 0,1% ТФУ в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50 × 4,6 мм, 3,5 мкм), режим +ve mode

Способ В: Способ: А - 10 mM NH₄HCO₃ в H₂O, В - ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50 × 4,6 мм, 3,5 мкм), режим +ve mode

Способ С: Способ: А - 0,1% HCOOH в H₂O, В - ACN; скорость потока: 1,5 мл/мин; колонка: ZORBAX Eclipse XDB-C18 (50 × 4,6 мм, 3,5 мкм), режим +ve mode

Условия анализа методом ВЭЖХ:

Название прибора: Приборы Agilent серии 1200, как указано ниже, с применением %, полученных при УФ-детектировании (maxplot).

Способ А: Способ: А - 0,1% ТФУ в H₂O, В - 0,1% ТФУ в ACN; скорость потока: 2,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50 × 4,6 мм, 3,5 мкм).

Способ В: Способ: А - 10 mM NH₄HCO₃ в H₂O, В - ACN; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: XBridge C8 (50 × 4,6 мм, 3,5 мкм).

Условия анализа методом хиральной ВЭЖХ:

Название прибора: Agilent 1260 infinity II

Способ А: Подвижная фаза: 0,1% DEA в n-гексане:EtOH: 60:40; скорость потока: 1,0 мл/мин; колонка: Chiralcell OD-H (250 × 4,6 мм, 5 мкм).

Условия анализа методом хиральной СФХ:

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

Соотношение между CO₂ и соразтворителем составляет от 60:40 до 80:20.

Способ А: Подвижная фаза: 20 mM аммиака в ИПС, скорость потока: 4 мл/мин; колонка: Chiralpak ADH (250 × 4,6 мм, 5 мкм).

Способ В: Подвижная фаза: 20 мМ аммиака в метаноле, скорость потока: 10 мл/мин; колонка: YMC Cellulose C (250 × 4,6 мм, 5 мкм).

Способ С: Подвижная фаза: 20 мМ аммиака в ИПС, скорость потока: 4 мл/мин; колонка: Lux A1 (250 × 4,6 мм, 5 мкм)

Способ D: Подвижная фаза: 20 мМ аммиака в MeOH, скорость потока: 4 мл/мин; колонка: Chiralpak ADH (250 × 4,6 мм, 5 мкм).

Способ E: Подвижная фаза: ИПС, скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Lux A1 (250 × 4,6 мм, 5 мкм)

Условия анализа методом препаративной ВЭЖХ:

Способ А: А - 0,1% ТФУ в H₂O, В - MeOH или ACN; колонка, Sunfire C8 (19 × 250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30 × 250 мм, 10 мкм).

Способ В: А - 10 мМ NH₄HCO₃ в H₂O, В - MeOH или ACN, колонка: Sunfire C8 (19 × 250 мм, 5 мкм) или Sunfire C18 (30 × 250 мм, 10 мкм).

Условия анализа методом хиральной препаративной СФХ:

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

Соотношение между CO₂ и соразтворителем составляет от 60:40 до 80:20.

Способ А: Подвижная фаза: 20 мМ аммиака в ИПС; скорость потока: 3 мл/мин; колонка: Chiralpak ADH (250 × 30 мм, 5 мкм).

Способ В: Подвижная фаза: 20 мМ аммиака в метаноле; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: YMC Cellulose C (250 × 30 мм, 5 мкм).

Способ С: Подвижная фаза: 20 мМ аммиака в ИПС; скорость потока: 5 мл/мин; колонка: Lux A1 (250 × 30 мм, 5 мкм).

Способ D: Подвижная фаза: 20 мМ аммиака в MeOH; скорость потока: 4 мл/мин; колонка: Chiralpak ADH (250 × 30 мм, 5 мкм).

Способ E: Подвижная фаза: ИПС, скорость потока: 100 мл/мин; колонка: Phenomenex Lux Amylose-1 (250 × 30 мм, 5 мкм).

Общие условия флэш-хроматографии, применяемые для очистки промежуточных соединений или соединений формулы I: силикагель 230-400 меш; градиенты растворителей, применяемых в качестве элюента: от 10 до 80% EtOAc в петролейном эфире или от 1 до 15% MeOH в ДХМ.

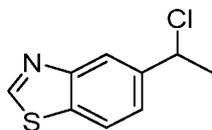
Микроволновый химический процесс проводили в однорежимном микроволновом реакторе Initiator™ Sixty от компании Biotage.

Удельное оптическое вращение

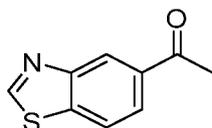
Название прибора: Autopol VI, от компании Rudolph Research Analytical, Хакеттстаун, Нью-Джерси, США.

Синтез:

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

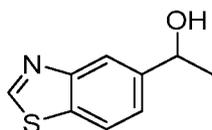


Стадия 1: 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-он:



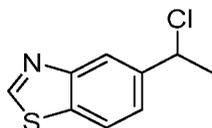
К дегазированному раствору 5-бромбензотиазола (Combi-Blocks, 750 г, 3,51 моль) в сухом толуоле (6 л) добавляли при комнатной температуре 1-этоксивинил трибутилолово (1,42 л, 4,21 моль), а затем Pd(PPh₃)₂Cl₂ (105,6 г, 150,7 ммоль) и полученную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 часов. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали с помощью EtOAc (1 л). Фильтрат упаривали под вакуумом и к неочищенной смеси добавляли раствор 5N HCl (2,5 л). Полученный раствор светло-коричневого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, нейтрализовали путем медленного добавления насыщенного раствора NaHCO₃ (12 л) в течение 1 часа при 0 °С и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 5 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2,5 л), высушивали над безводным Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал растворяли в ДХМ (750 мл), добавляли к нему гексан (3 л) и полученное твердое вещество отфильтровывали, а затем промывали твердую фазу с помощью МТВЕ (4 л). Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом, и растворяли остаток в EtOAc (2,5 л). К полученному раствору добавляли древесный уголь (35 г). Органическую фазу перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре, фильтровали и промывали твердую фазу с помощью EtOAc (1 л). Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 79% (475 г, светло-коричневое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,53 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (dd, J = 8,4, 1,3 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ С) 178,0 (M+N), время удерживания 1,4 мин, 98,5% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,6 мин, 97,2% (макс.).

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



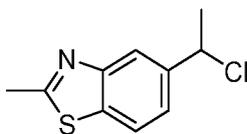
К раствору 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-она (475 г, 2,68 моль) в MeOH (4,75 л) добавляли при перемешивании порциями NaBH₄ (152,28 г, 4,03 моль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь гасили ледяной водой (400 мл) при 0 °С и концентрировали под вакуумом. К полученной неочищенной смеси добавляли воду (2,5 л) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 2,5 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученное неочищенное твердое вещество растирали со смесью гексан:диэтиловый эфир (8:2) и декантировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 93% неочищенного соединения (440 г, смолистое твердое вещество бледно-коричневого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,37 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,32 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Method C) 180,1 (M+H), время удерживания 1,2 мин, 98,7% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,2 мин, 99,5% (макс.).

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

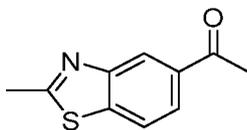


К раствору 1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ола (440 г, 2,46 моль) в ДХМ (4,4 л) добавляли при перемешивании по каплям тионилхлорид (534 мл, 7,37 моль) в течение 30 минут при 0 °С и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при температуре от 0 до 10 °С. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь выпаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал перегоняли совместно с сухим ДХМ (3 × 400 мл), высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 100% неочищенного соединения (488 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,79 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,30-5,24 (m, 1H), 1,91 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ C) 198,1 (M+H), время удерживания 2,0 мин, 50,1% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 3,9 мин, 66,8% (макс.).

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

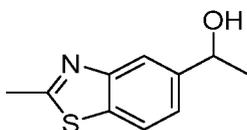


Стадия 1: 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-он



К дегазированному раствору 5-бром-2-метилбензо[d]тиазола (10 г, 43,85 ммоль, Combi block) в сухом толуоле (40 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,07 г, 4,3 ммоль), а затем 1-этоксивинил трибутилолово (16,2 мл, 48,2 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 90 °С в течение 16 часов. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь охлаждали до 0 °С и фильтровали через целит. Полученный фильтрат упаривали под вакуумом, а затем к неочищенному материалу добавляли раствор 6N HCl (80 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нейтрализовали с помощью NaHCO₃ и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 80 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением колоночной флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 60-80% EtOAc в гексане). **Выход:** 72% (6 г, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,48 (s, 1H), 8,18 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,67 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 192,3 (M+H), время удерживания 2,9 мин, 96,8% (макс.).

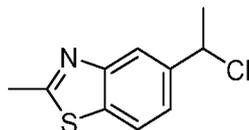
Стадия 2: 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ол



К раствору 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-она (6 г, 31,31 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли при перемешивании порциями NaBH₄ (2,37 г, 62,74 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем полученную реакционную смесь гасили льдом и упаривали под вакуумом. К полученной реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 60 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии

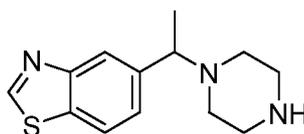
(Biotage Isolera, элюент: 70-90% EtOAc в гексане). **Выход:** 87% (5,3 г, коричневое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 7,94 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 5,28 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 194,2 (M+H), время удерживания 2,5 мин, 98,9% (макс.).

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



К раствору 1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этан-1-ола (5,3 г, 27,4 ммоль) в сухом ДХМ (50 мл) при перемешивании по каплям добавляли тионилхлорид (4 мл, 54,8 ммоль) при 0 °С и перемешивали при 25 °С в течение 1 часа. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом и перегоняли совместно с толуолом (10 мл). Полученный неочищенный материал высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **Выход:** 5,5 г (неочищенное), коричневое масло. **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 8,05-8,01 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 5,51 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,81 (s, 3H), 1,86 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 212,2 (M+H), время удерживания 4,26 мин, 36,1% (макс.).

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



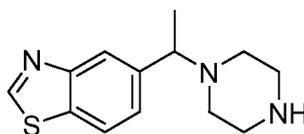
Стадия 1: трет-бутил-4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилат:



К раствору трет-бутилпиперазин-1-карбоксилата (522 г, 2,97 моль) и ТЭА (2,5 л, 17,34 моль) в ДМФА (2 л) при перемешивании добавляли по каплям промежуточное соединение 1 (488 г, 2,48 моль) в ДМФА (3 л) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и нагревали реакционную смесь до 60 °С в течение 24 часов. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc

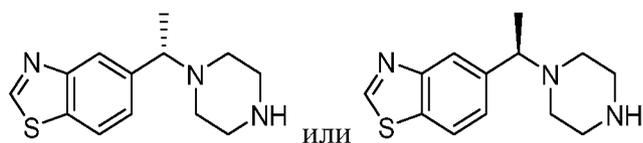
(6 × 2 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (2,5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 60-120 меш, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 81% (700 г, смолистое твердое вещество бледно-коричневого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,39 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,45 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,34-3,29 (m, 4H), 2,37-2,27 (m, 4H), 1,41-1,18 (m, 12H). **ЖХМС:** (Способ А) 348,1 (M+H), время удерживания 1,6 мин, 85,6% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,89 мин, 81,5% (макс.).

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



К раствору трет-бутил-4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-карбоксилата (700 г, 2,02 моль) в 1,4-диоксане (3 л) добавляли при перемешивании по каплям раствор HCl в диоксане (3,50 л, 4M) при 0 °C и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 6 часов. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный неочищенный материал растирали с EtOAc (2 × 1 л). Гидрохлоридную соль растворяли в воде (2,5 л) и промывали водную фазу с помощью EtOAc (3 × 2 л) и ДХМ (3 × 2 л). Полученную водную фазу подщелачивали с применением 6N NaOH (pH ~ 12) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 2 л). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл), водой (500 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 70% (350 г, смолистое твердое вещество бледно-коричневого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,58 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,71-2,68 (m, 4H), 2,37-2,27 (m, 4H), 1,19 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 248,1 (M+H), время удерживания 0,88 мин, 97,3% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,6 мин, 99,1% (макс.).

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



К смеси промежуточного соединения **6** (100 г, 405,0 ммоль) в EtOH (2 л, 20 об.) добавляли при перемешивании D-ди-п-анизоилвинную кислоту (42,31 г, 101,2 ммоль) при комнатной температуре и нагревали при 90 °С в течение 20 минут. (Примечание: Наблюдалось медленное образование соли через 3-5 минут после добавления D-ди-п-анизоилвинной кислоты). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь фильтровали и промывали осадок на фильтре с помощью EtOH (2 × 250 мл, 5 об.), диэтилового эфира (250 мл) и высушивали в высоком вакууме. Для повышения энантиомерного избытка соль (66 г, энантиомерный избыток 79%) дополнительно кипятили с обратным холодильником в EtOH (1 л, 10 об.) в течение 24 часов и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную соль отфильтровывали, промывали с помощью EtOH (200 мл, 2 об.), диэтилового эфира (200 мл) и высушивали в высоком вакууме. Эту же процедуру повторяли с достижением энантиомерного избытка 96,1% (21,2 г). Указанную стадию повторяли в масштабе 300 г с получением указанной соли (113,2 г).

Полученные выше соли (134,4 г) растворяли в воде (300 мл), подщелачивали до pH ~ 14 с помощью раствора 6N NaOH (350 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 1 л). Объединенную EtOAc фазу промывали солевым раствором (2 × 1 л), водой (300 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (соотношение энантиомеров 97,41:2,58%). **Выход:** 85% (63,0 г, смолистое твердое вещество бледно-коричневого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,55 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,67-2,66 (m, 4H), 2,34-2,25 (m, 4H), 1,34 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 248,2 (M+N), время удерживания 1,5 мин, 98,5% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,6 мин, 98,7% (макс.). **Хиральная ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 11,1 мин, 97,4% (макс.).

D-ди-п-анизоилвинную кислоту в качестве агента хирального разделения можно заменить на D-ди-п-толуилвинную кислоту или (R)-(+)-хлоцифос с получением идентичных продуктов.

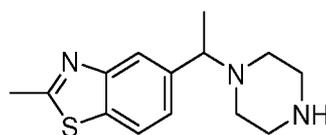
Промежуточное соединение **6**, дигидрохлоридную соль (15,57 г, 48,60 ммоль) смешивали с тригидратом ацетата натрия (26,45 г, 194,4 ммоль, 400 мол.%), R-(+)-хлоцифосом (8,11 г, 29,32 ммоль, энантиомерный избыток 99%, 60,3 мол. %), водой (120 мл) и этанолом (16 мл). Смесь, которая превращалась при перемешивании в густую

суспензию, нагревали, с получением в результате прозрачного раствора после достижения им температуры кипения. Раствор оставляли охлаждаться при перемешивании и примерно каждые 5-10 минут добавляли немного затравочных кристаллов (небольшой шпатель, примерно 10-20 мг) до тех пор, пока не началась кристаллизация (от 5 до 10 раз). Кристаллизация соли началась при температуре примерно 45 °С. Суспензию перемешивали при 20 °С в течение ночи, затем фильтровали, твердое вещество промывали водой/этанолом 10/1 (55 мл) и водой (20 мл). Его высушивали в течение 2 дней при 20 °С (11,12 г, 21,22 ммоль, 44%). Энантиомерный избыток составлял 97,5%.

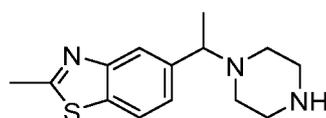
Полученную соль нагревали при слабом кипячении с обратным холодильником с водой (90 мл) и этанолом (10 мл). Добавляли дополнительное количество этанола (2 мл) и оставляли раствор охлаждаться до 20 °С и перемешивали в течение 6 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (50 мл). После сушки при 20 °С в течение 3 дней выделяли соль хлоцифос (9,50 г, 18,13 ммоль, 37%). Энантиомерный избыток составлял 100%.

Полученную выше соль хлоцифос с 100% энантиомерным избытком (8,50 г, 16,22 ммоль) перемешивали в течение 1,5 ч в смеси толуола (100 мл), воды (50 мл) и гидроксида натрия (4,04 г, 101 ммоль). Добавляли хлорид натрия (20 г) и перемешивали смесь в течение 15 минут, затем фильтровали. Фазы фильтрата разделяли. Твердое вещество, выделенное на фильтре и в водной фазе, перемешивали с толуолом (125 мл). Его отфильтровывали и снова разделяли фазы фильтрата. Объединенные толуольные фазы высушивали и упаривали при 60 °С с получением требуемого свободного амина в виде затвердевающего масла (3,60 г, 14,55 ммоль, 90%, чистота согласно ЯМР) и при энантиомерном избытке 99,6%.

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



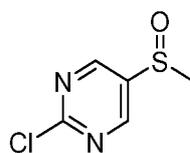
Стадия 4: 2-метил-5-(1-(пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол



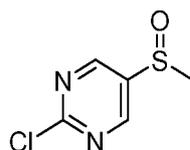
К раствору пиперазина (13,6 г, 15,9 ммоль) в сухом ДХМ (80 мл) добавляли при перемешивании по каплям промежуточное соединение **2** (4,2 г, 19,8 ммоль) в течение 20 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) к полученной смеси добавляли воду (50

мл) и перемешивали в течение 10 минут. Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 18-20% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 16% (870 мг, смолистое твердое вещество бледно-коричневого цвета). **^1H ЯМР** (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,70 (t, $J = 6,0$ Гц, 4H), 2,44-2,24 (m, 4H), 1,33 (d, $J = 8,8$ Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 262,2 (M+H), время удерживания 1,8 мин, 97,3% (макс.).

Промежуточное соединение 9: 2-хлор-5-(метилсульфинил)пиримидин



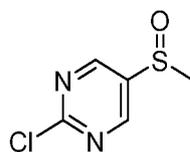
Стадия 1: 2-хлор-5-(метилтио)пиримидин



К раствору 5-бром-2-хлорпиримидина (5 г, 25,8 ммоль) и 1,2-диметилдисульфана (2,92 г, 31,02 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли при перемешивании $n\text{-BuLi}$ (16,0 мл, 25,8 ммоль, 1,6 М в гексане) при -78°C и перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. После завершения реакции (под контролем ТСХ) указанную реакцию затем гасили путем добавления насыщенного NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (50 мл).

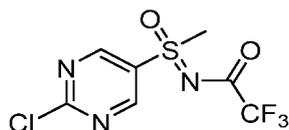
Органическую фазу промывали водой (10 мл), солевым раствором (10 мл) и высушивали над безводным Na_2SO_4 . Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 60-120 меш, элюент: 15% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 13% (0,6 г, твердое вещество белого цвета). **^1H ЯМР** (400 МГц, CDCl_3): δ 8,50 (s, 2H), 2,56 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 161,1 (M+H), время удерживания 2,1 мин, 95,2% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,4 мин, 98,5% (макс.).

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



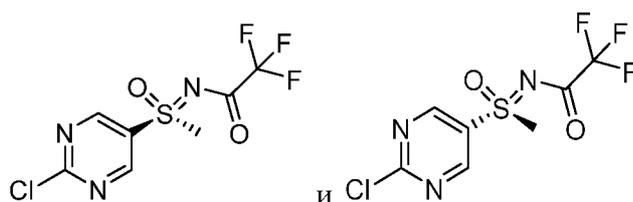
К раствору 2-хлор-5-(метилтио)пиримидина (0,6 г, 2,49 ммоль) в ДХМ (2 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании порциями м-СРВА (0,644 г, 3,23 ммоль) при 0 °С в течение 30 мин. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем полученную реакционную смесь гасили 10% раствором NaHCO_3 и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 10-12% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 33% (330 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,88 (s, 2H), 2,92 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 177,1 (M+H), время удерживания 0,8 мин, 99,1% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,9 мин, 99,6% (макс.).

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

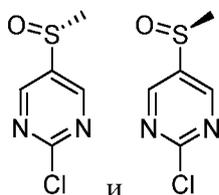


К раствору промежуточного соединения **9** (0,9 г, 5,09 ммоль) в ДХМ (18,0 мл, 20 об.) добавляли при перемешивании трифторацетамид (1,15 г, 10,19 ммоль), MgO (0,8 г, 20,38 ммоль), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0,12 г, 0,25 ммоль) и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2,46 г, 7,64 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 16-18% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 74% (1,1 г, твердое вещество белого цвета). **ЖХМС:** (Способ А) 288,0 (M+H), время удерживания 3,8 мин, 71,1% (макс.).

Промежуточное соединение 11 и промежуточное соединение 12: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)-(R)-(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид и N-((2-хлорпиримидин-5-ил)-(S)-(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид



Стадия 1: 2-хлор-5-(метилсульфинил)тиримидин:



Промежуточное соединение **9** (502 г, 2,84 моль) разделяли посредством анализа СФХ (Pic SFC 10-150; CO₂: ИПС (70:30); колонка: Lux A1 (250 x 30); скорость потока: 100 мл/мин; длина волны: 210 нм; время цикла: 5 мин; противодавление: 100 бар, способ E). Первый элюируемый пик (250,0 л ИПС) концентрировали при 40 °С. **Выход:** 40% (201,0 г, твердое вещество белого цвета). **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,05 (s, 2H), 2,98 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 177,0 (M+N), время удерживания 0,7 мин, 99,9% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ В) время удерживания 2,04 мин, 99,8% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ E) время удерживания 2,1 мин, 100% (макс.).

Второй элюируемый пик (250,0 л ИПС) концентрировали при 40 °С. **Выход:** 36% (180,0 г, твердое вещество белого цвета). **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,04 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), **ЖХМС:** (Способ А) 177,0 (M+N), время удерживания 0,8 мин, 99,8% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,02 мин, 98,8% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ E) время удерживания 4,6 мин, 99,7%.

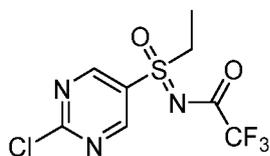
Стадия 2: *N*-((2-хлортиримидин-5-ил)-(S)-(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид и *N*-((2-хлортиримидин-5-ил)-(R)-(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

К раствору первого элюируемого соединения, выделенного на стадии 1 (0,5 г, 2,8 ммоль), в ДХМ (5 мл), добавляли при перемешивании трифторацетамид (0,64 г, 5,66 ммоль), MgO (0,45 г, 11,3 ммоль), Rh₂(OAc)₄ (0,062 г, 0,14 ммоль) и PhI(OAc)₂ (1,36 г, 4,20 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ. Затем реакционную смесь фильтровали через целит, промывали с помощью ДХМ. Органическую фазу концентрировали в вакууме и полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 25-28% EtOAc в петролейном эфире) с

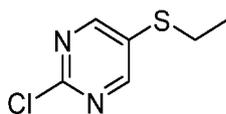
получением **промежуточного соединения 11**. **Выход:** 86% (0,69 г, твердое вещество белого цвета). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,39 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 191,9 (M-COCF₃+H), время удерживания 3,8 мин, 73,8%.

К раствору второго элюируемого соединения, выделенного на стадии 1 (2,0 г, 0,01 ммоль), в ДХМ (20 мл, 10 об.), добавляли при перемешивании трифторацетамид (2,56 г, 0,226 моль), MgO (1,825 г, 0,045 моль), Rh₂(OAc)₄ (250 мг, 0,56 моль) и PhI(OAc)₂ (5,49 г, 0,016 моль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под вакуумом, полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 15-25% EtOAc в петролейном эфире) с получением **промежуточного соединения 12**. **Выход:** 62% (2,0 г, твердое вещество белого цвета). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,39 (s, 2H), 4,04 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 288,0 (M+H), время удерживания 1,9 мин, 92,8% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 3,8 мин, 96,1% (макс.).

Промежуточное соединение 13: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)(этил)(оксо)- λ^6 -сульфаниден)-2,2,2-трифторацетамид

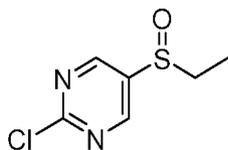


Стадия 1: 2-хлор-5-(этилтио)пиримидин



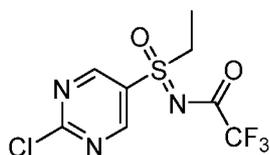
К раствору трет-бутилнитрита (5,99 г, 58,13 ммоль) и 1,2-диэтилдисульфана (9,4 г, 77,51 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли при перемешивании порциями 2-хлорпиримидин-5-амин (5 г, 38,75 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного материала, который очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 60-120 меш, элюент: 5% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 24% (1,6 г, твердое вещество белого цвета). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,74 (s, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,26-1,22 (m, 3H).

Стадия 2: 2-хлор-5-(этилсульфинил)пиримидин



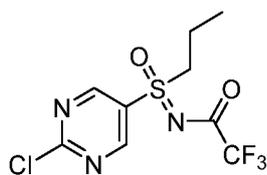
К раствору 2-хлор-5-(этилтио)пиримидина (1,6 г, 9,16 ммоль) в ДХМ (32,0 мл, 20 об.), охлажденному до 0 °С, добавляли при перемешивании порциями *m*-СРВА (2,05 г, 11,90 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 0 °С в течение 30 минут. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем полученную реакцию смесь гасили 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 10-12% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 58% (1,0 г, твердое вещество грязно-белого цвета). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,99 (s, 2H), 3,31 (q, J = 8,6 Гц, 2H), 1,11 (t, J = 8,6 Гц, 3H). ЖХМС: (Способ А) 191,2 (M+H), время удерживания 1,3 мин, 98,7% (макс.).

Стадия 3: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)(этил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

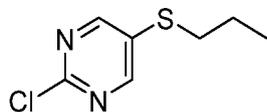


К раствору 2-хлор-5-(этилсульфинил)пиримидина (0,95 г, 5,00 ммоль) в ДХМ (18,0 мл, 20 об.) добавляли при перемешивании трифторацетамид (1,13 г, 10,0 ммоль), MgO (0,8 г, 20,0 ммоль), Rh₂(OAc)₄ (0,11 г, 0,25 ммоль) и PhI(OAc)₂ (2,41 г, 7,5 ммоль) и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 16-18% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 63% (1,1 г, твердое вещество белого цвета).

Промежуточное соединение 14: N-((2-хлорпиримидин-5-ил)(оксо)(пропил)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

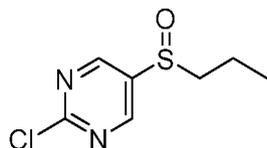


Стадия-1: 2-хлор-5-(пропилтио)пиримидин



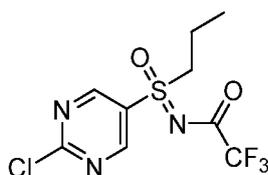
К раствору трет-бутилнитрита (6,9 мл, 57,91 ммоль) и 1,2-дипропилдисульфана (12 мл, 77,2 ммоль) в DCE (200 мл) добавляли при перемешивании порциями 2-хлорпиримидин-5-амин (5,0 г, 38,61 ммоль, Angene) при комнатной температуре в течение 30 минут и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 20% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 25% (2,0 г, твердое вещество бледно-желтого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,72 (s, 2H), 2,68 (t, J = 9,2 Гц, 2H), 1,81-1,54 (m, 2H), 1,14-0,90 (m, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 189 (M+H), время удерживания 3,7 мин, 94,5%.

Стадия-2: 2-хлор-5-(пропилсульфинил)пиримидин



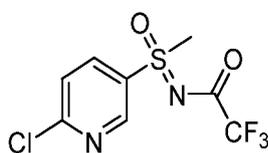
К раствору 2-хлор-5-(пропилтио)пиримидина (2,3 г, 12,7 ммоль) в ДХМ (23 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании порциями *m*-CPBA (Spectrochem, 1,89 г, 10,97 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 60 минут при 0 °С. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем полученную реакционную смесь гасили 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ (2 × 50 мл). Объединенную фазу ДХМ промывали соевым раствором (20 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 60-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 43% (0,9 г, твердое вещество бледно-желтого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,01 (s, 2H), 3,19-3,00 (m, 2H), 1,75-1,53 (m, 2H), 0,97 (t, J = 6,0 Гц, 3H).

Стадия-3: *N*-((2-хлортиримидин-5-ил)(оксо)(пропил)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

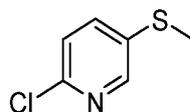


К раствору 2-хлор-5-(пропилсульфинил)пиримидина (0,9 г, 4,07 ммоль) в ДХМ (20 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании трифторацетамид (0,92 г, 8,10 ммоль), MgO (1,56 г, 16,30 ммоль), Rh₂(OAc)₄ (90,11 мг, 0,20 ммоль) и PhI(OAc)₂ (1,97 г, 6,11 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 16-18% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 78% (1,0 г, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,36 (s, 2H), 3,19-3,00 (m, 2H), 1,75-1,53 (m, 2H), 0,97 (t, J = 6,0 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 15: N-((6-хлорпиридин-3-ил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид



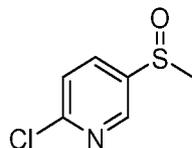
Стадия 1: 2-хлор-5-(метилтио)пиридин



К раствору трет-бутилнитрита (6,01 г, 58,33 ммоль) и диметилдисульфана (7,32 мл, 77,78 ммоль) в DCE (50 мл) добавляли при перемешивании порциями 6-хлорпиридин-3-амин (5,0 г, 38,89 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 минут и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 73% (4,5 г, бесцветная жидкость). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,30 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,79-7,76 (m,

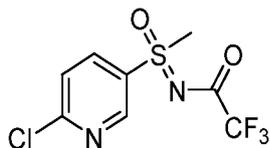
1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 2,54 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 160,2 (M+H), время удерживания 2,3 мин, 95,4% (макс.).

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



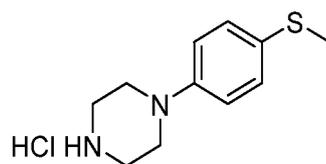
К раствору 2-хлор-5-(метилтио)пиридина (4,5 г, 28,19 ммоль) в ДХМ (45 мл, 10 об.), охлажденному до 0 °С, добавляли при перемешивании порциями m-CPBA (6,32 г, 36,64 ммоль) и перемешивали при 0 °С в течение 60 мин. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь гасили 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 60-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 72% (3,5 г, твердое вещество бледно-желтого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,69 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 2,89 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 176,2 (M+H), время удерживания 1,4 мин, 96,3% (макс.).

Стадия 3: N-((6-хлортиридин-3-ил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

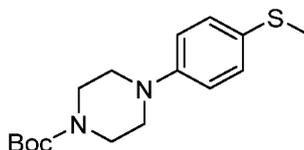


К раствору 2-хлор-5-(метилсульфинил)пиридина (2,0 г, 11,42 ммоль) в ДХМ (20 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании трифторацетамид (2,58 г, 22,85 ммоль), MgO (1,84 г, 45,68 ммоль), Rh₂(OAc)₄ (252 мг, 0,57 ммоль) и PhI(OAc)₂ (5,52 г, 17,13 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 16-18% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 86% (2,8 г, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,03 (s, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 7,96-7,93 (m, 1H), 3,91 (s, 3H). **ЖХМС:** (Способ В) 190,9 (M-CF₃CO), время удерживания 2,6 мин, 96,4% (макс.).

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

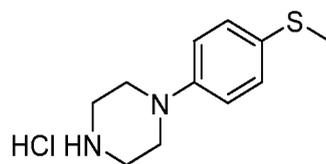


Стадия 1: трет-бутил-4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-карбоксилат



К дегазированному раствору (4-бромфенил)(метил)сульфана (5,0 г, 24,6 ммоль), добавляли при перемешивании 1-Вос пиперазин (4,6 г, 24,6 ммоль), Davephos (2,63 г, 6,66 ммоль, Combi-blocks) и KO^tBu (4,7 г, 49,0 ммоль) в 1,4 диоксане (10 мл), Pd(dba)₃ (0,45 г, 0,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали под действием микроволнового излучения при 120 °С в течение 15 мин. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь упаривали при 50 °С при пониженном давлении. К полученной неочищенной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 88% (6,0 г, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,25-7,23 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 2H), 3,58-3,57 (m, 4H), 3,12-3,09 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). **ЖХМС:** (Способ А) 309,2 (M+H), время удерживания 4,3 мин, 98,7% (макс.).

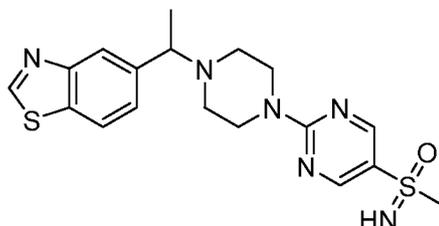
Стадия-2: 1-(4-(метилтио)фенил)пиперазина гидрохлорид



К раствору трет-бутил-4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-карбоксилата (6,0 г, 19,41 ммоль) в 1,4 диоксане (20 мл) добавляли при перемешивании раствор HCl в диоксане (4M, 20 мл) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь в течение 4 часов при комнатной температуре. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения. **Выход:** 89% (4,8 г, твердое вещество грязно-белого цвета). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 7,5 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,06-6,93 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 4H), 2,51-2,38 (m, 4H), 2,38 (s, 3H).

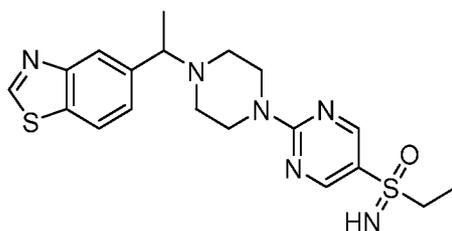
Пример 22: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон



К раствору промежуточного соединения **6** (0,12 г, 0,51 ммоль) в ДМФА (1,2 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании ТЭА (0,23 мл, 1,68 ммоль) и промежуточное соединение **10** (0,16 г, 5,60 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения N-((2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(мети́л)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 87% (0,21 г, твердое вещество грязно-белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (2,2 мл, 20 об.) и K₂CO₃ (0,21 г, 1,68 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 мин. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 15 % (30 мг, твердое вещество белого цвета). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,68 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,06 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 2,52-2,32 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 403,3 (M+H), время удерживания 1,8 мин, 97,5% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,9 мин, 95,9% (макс.).

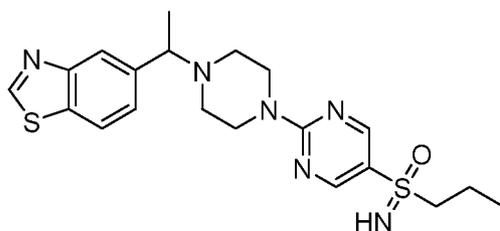
Пример 23: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этил)(имино)-λ⁶-сульфанон



К раствору промежуточного соединения **6** (0,25 г, 1,01 ммоль) в ДМФА (2,50 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании ТЭА (0,4 мл, 3,03 ммоль) и промежуточное соединение **13** (0,30 г, 1,01 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения N-((2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 88% (0,45 г, твердое вещество грязно-белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (2,5 мл, 20 об.) и K₂CO₃ (0,40 г, 3,23 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 20 минут. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 18 % (60 мг, твердое вещество белого цвета). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,67 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,12 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,49-2,39 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,40 Гц, 3H), 1,07 (t, J = 7,20 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 417,3 (M+H), время удерживания 2,2 мин, 99,6% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,0 мин, 97,1% (макс.).

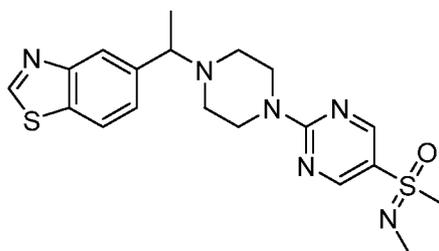
Пример 24: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(пропил)-λ⁶-сульфанон



К раствору промежуточного соединения **6** (235 мг, 9,50 ммоль) в ДМФА (2,5 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании ТЭА (0,5 мл, 3,8 ммоль) и промежуточное соединение **14** (235 мг, 0,95 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь упаривали при 50 °С в вакууме. К полученной смеси добавляли воду (2 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения N-((2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)(пропил)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 28% (140 мг, твердое вещество грязно-белого цвета).

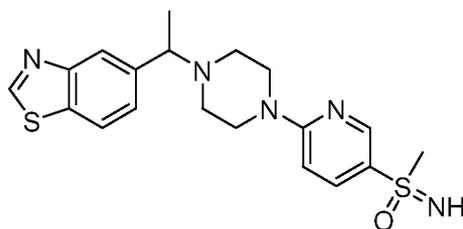
К такому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K₂CO₃ (414 мг, 4,53 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 21% (35 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,39 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,68 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,53-2,44 (m, 4H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,40 Гц, 3H), 0,88 (t, J = 7,20 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 431,3 (M+H), время удерживания 2,4 мин, 97,2% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,2 мин, 97,6% (макс.).

Пример 25: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метилимينو)-λ⁶-сульфанон



К раствору примера **22** (0,1 г, 0,25 ммоль) в ТГФ (1,0 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании NaH (60%) (18 мг, 0,37 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси в герметичной пробирке добавляли MeI (0,04 мл, 0,62 ммоль) и нагревали при 90 °С в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 5-6% MeOH в ДХМ) и дополнительно очищали с применением препаративной ВЭЖХ (способ В) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 23% (23 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 3,86-3,70 (m, 4H), 3,69-3,65 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,56-2,51 (m, 2H), 2,50-2,32 (m, 5H), 1,41 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 416,8 (M+H), время удерживания 1,94 мин, 98,9% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,9 мин, 99,7% (макс.).

Пример 26: (6-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон

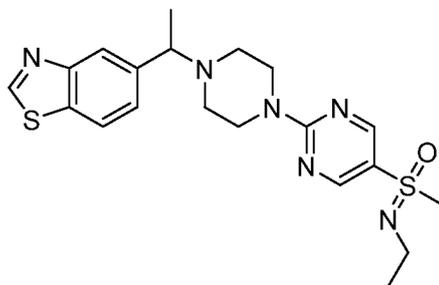


К раствору промежуточного соединения **6** (350 мг, 1,41 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (0,6 мл, 4,25 ммоль) и промежуточное соединение **15** (446 мг, 1,56 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь упаривали при 50 °С в вакууме. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения N-((6-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-

ил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 41% (252 мг, твердое вещество грязно-белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K_2CO_3 (414 мг, 4,53 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 \times 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 30% (168,89 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **1H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,38 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,85 (dd, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 6,8, 1,6 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,67-3,62 (m, 5H), 3,00 (s, 3H), 2,67-2,33 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,40 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 402,0 (M+H), время удерживания 1,8 мин, 97,7% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,8 мин, 97,6% (макс.).

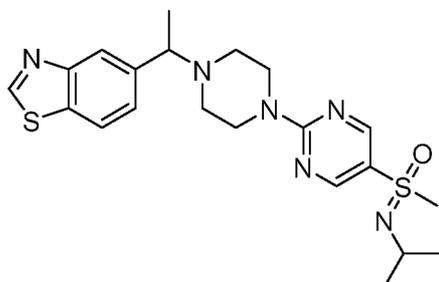
Пример 27: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(этилимино)(метил)- λ^6 -сульфанон



К раствору примера **22** (0,12 г, 0,51 ммоль) в ДМФА (1,2 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании NaH (60%) (0,23 мг, 1,68 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли этилбромид (0,16 г, 5,6 ммоль), и перемешивали ее при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ В). **Выход:** 15 % (30 мг, твердое вещество белого цвета). **1H ЯМР** (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,38 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,68 (q, J = 6,4 Гц, 1H), 3,33-3,30 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,44-2,33 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,80 Гц, 3H) 1,08 (t, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А)

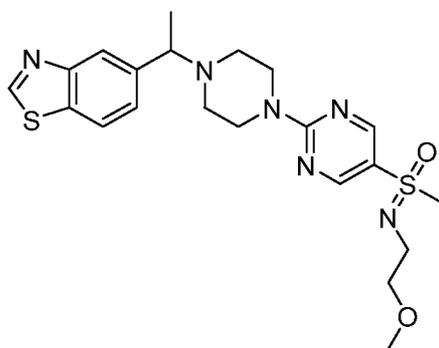
431,3 (M+H), время удерживания 2,1 мин, 99,7% (макс.). ВЭЖХ: (Способ А) время удерживания 1,9 мин, 95,9% (макс.).

Пример 28: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(изопропилимино)(метил)-λ⁶-сульфанон



К раствору примера **22** (0,15 г, 0,37 ммоль) в ДМФА (3,0 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании NaH (60%) (17 мг, 0,746 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли изопропилбромид (91 мг, 0,74 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ В). **Выход:** 8 % (12,5 мг, твердое вещество белого цвета). **¹Н ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,39 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 8,12 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,11-4,10 (m, 4H), 3,85 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,18-3,09 (m, 4H), 2,52-2,33 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,02 (d, J = 7,2 Гц, 6H). **ЖХМС:** (Способ А) 445,0 (M+H), время удерживания 2,2 мин, 96,5% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,3 мин, 97,4% (макс.).

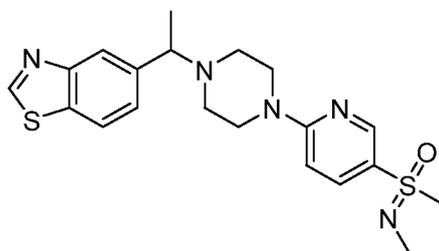
Пример 29: (2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)((2-метоксиэтил)имино)(метил)-λ⁶-сульфанон



К раствору примера **22** (0,15 г, 0,51 ммоль) в ДМФА (3,0 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании NaH (60%) (0,13 мг, 0,55 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли метоксиметилбромид (103 мг, 0,74 ммоль) и перемешивали

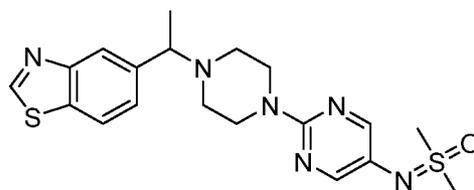
реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ В). **Выход:** 8 % (14,3 мг, твердое вещество белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,68 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 460,9 (M+N), время удерживания 2,1 мин, 99,1% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,1 мин, 99,1% (макс.).

Пример 30: (6-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метил)(метилимينو)-λ⁶-сульфанон

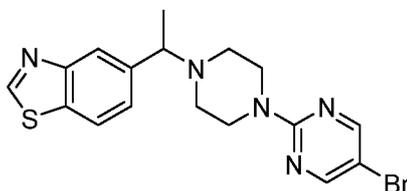


К раствору примера **26** (0,11 г, 0,27 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли при перемешивании NaH (60%) (0,03 г, 0,55 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли MeI (0,05 мл, 0,87 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) полученную реакционную смесь гасили ледяной водой (2 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ В) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 23% (27 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,39 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,64-3,57 (m, 5H), 3,05 (s, 3H), 2,44-2,41 (m, 7H), 1,42 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 415,8 (M+N), время удерживания 1,9 мин, 97,5% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,1 мин, 97,3% (макс.).

Пример 31: ((2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)имино)диметил-λ⁶-сульфанон

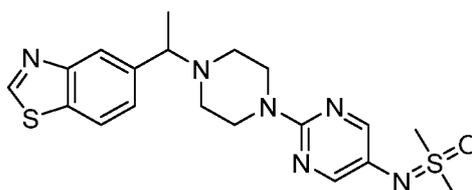


Стадия 1: 5-(1-(4-(5-бромтиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол



К раствору промежуточного соединения **6** (0,5 г, 2,02 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (0,84 мл, 6,06 ммоль) и 5-бром-2-хлорпиримидин (0,469 г, 2,42 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 90 °С в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь упаривали при 45 °С под вакуумом и полученную смесь растворяли в ДХМ (10 мл). Органическую фазу промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением колоночной флэш-хроматографии (Biotage Isolera, 60% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 61 % (500 мг, твердое вещество белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,69-3,64 (m, 5H), 2,40-2,33 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 406,2 (M+H), время удерживания 3,0 мин, 99,9% (макс.).

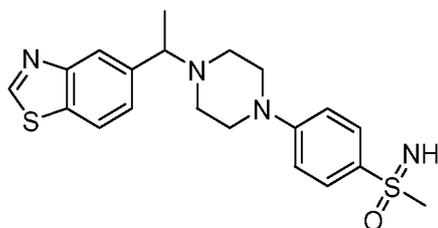
Стадия 2: ((2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиримидин-5-ил)имино) диметил-λ⁶-сульфанон



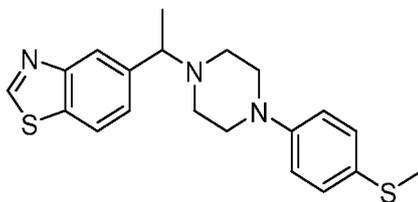
К раствору 5-(1-(4-(5-бромпиримидин-2-ил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (300 мг, 0,74 ммоль) в сухом толуоле (6 мл) добавляли при перемешивании Pd(OAc)₂ (6,6 мг, 0,03 ммоль), Ru-phos (27,7 мг, 0,06 ммоль), карбонат цезия (727 мг, 2,23 ммоль) и S,S-диметилсульфимид (83,2 мг, 0,9 ммоль) и нагревали при 110 °С в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем полученную реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 8-10% метанола в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 4% (10,7 мг, коричневое твердое

вещество). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,39 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,03-8,01 (m, 3H), 7,51-7,49 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 4H), 3,37-3,36 (m, 1H), 3,18 (s, 6H), 2,42-2,34 (m, 4H), 1,42 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H). ЖХМС : (Способ А) 417,0 (M+H), время удерживания 2,1 мин, 98,5% (макс.). ВЭЖХ : (Способ А) время удерживания 2,1 мин, 98,8%

Пример 33: (4-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)(имино)(метил)- λ^6 -сульфанон

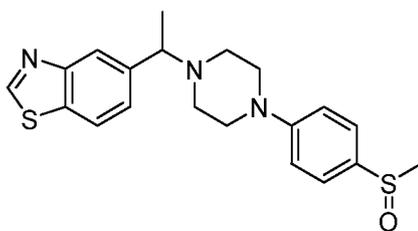


Стадия 1: 5-(1-(4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол



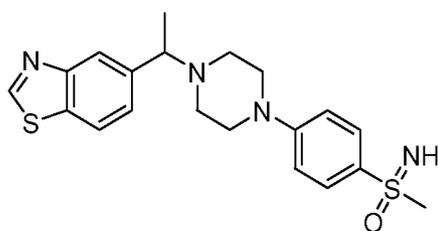
К раствору промежуточного соединения **18** (1,6 г, 6,56 ммоль) и ТЭА (2,76 мл, 19,67 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли при перемешивании промежуточное соединение **1** (1,29 г, 6,56 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 70 °С в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь упаривали при 50 °С в вакууме. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (твердое вещество бледно-желтого цвета). **Выход:** 25% (600 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 9,94 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 9,2$ Гц, 2H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,68-2,34 (m, 4H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХМС : (Способ А) 369,9 (M+H), время удерживания 2,3 мин, 83,3% (макс.).

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



К раствору 5-(1-(4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (700 мг, 1,90 ммоль) в ДХМ (7 мл, 10 об.) при 0 °С добавляли при перемешивании порциями м-СРВА (722 мг, 2,09 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 0 °С. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь гасили 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 60-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 34% (250 мг, бледно-желтое смолистое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,94 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,68-2,34 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 386,5 (M+H), время удерживания 1,7 мин, 83,3% (макс.).

Стадия 3: (4-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон

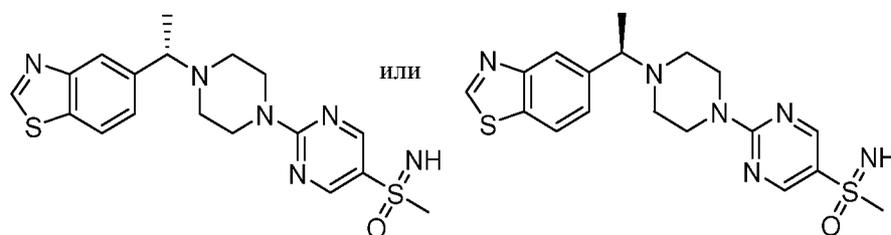


К раствору 5-(1-(4-(4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (250 мг, 0,65 ммоль) в ДХМ (5 мл, 20 об.) добавляли при перемешивании трифторацетамид (146 мг, 1,30 ммоль), MgO (118 мг, 2,59 ммоль), Rh₂(OAc)₄ (14,32 мг, 0,03 ммоль) и PhI(OAc)₂ (166 мг, 0,97 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 55-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения N-((4-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-

ил)фенил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 8% (25 мг, твердое вещество грязно-белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (10 мл, 20 об.) и K_2CO_3 (89 мг, 0,648 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2×100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 6% (4,86 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,94 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,68-2,34 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 401,0 (M+H), время удерживания 1,9 мин, 98,2% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,8 мин, 96,9% (макс.).

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

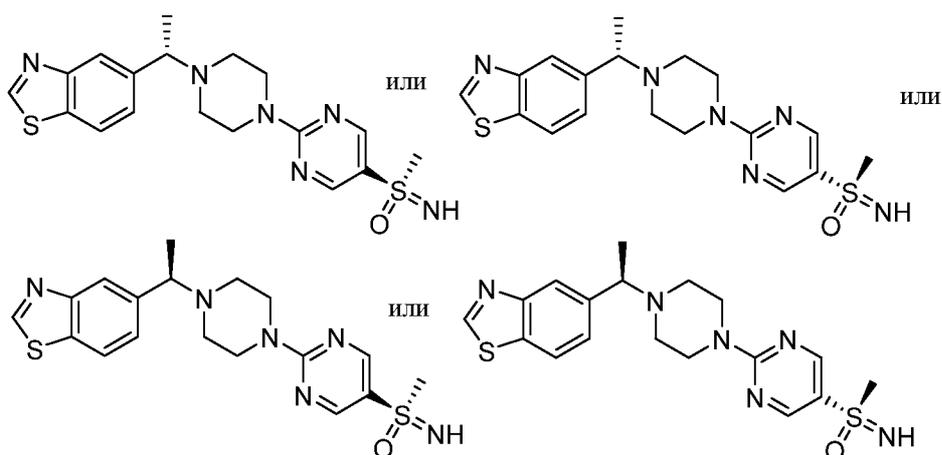


К раствору промежуточного соединения **7** (400 мг, 1,41 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (0,6 мл, 4,23 ммоль) и промежуточное соединение **10** (445 мг, 1,54 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь упаривали при 50 °С в вакууме. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью $EtOAc$ (2×50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% $EtOAc$ в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения N-((6-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-3-

ил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 39% (273 мг, твердое вещество грязно-белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K_2CO_3 (414 мг, 4,53 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2×100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 34% (190 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **1H ЯМР** (400 МГц, $DMCO-d_6$): δ 9,39 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,54-2,39 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 402,8 (M+H), время удерживания 1,8 мин, 99,7% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,8 мин, 99,8% (макс.).

Пример 35: S)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- λ^6 -сульфанон или (R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- λ^6 -сульфанон или (S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- λ^6 -сульфанон или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)- λ^6 -сульфанон

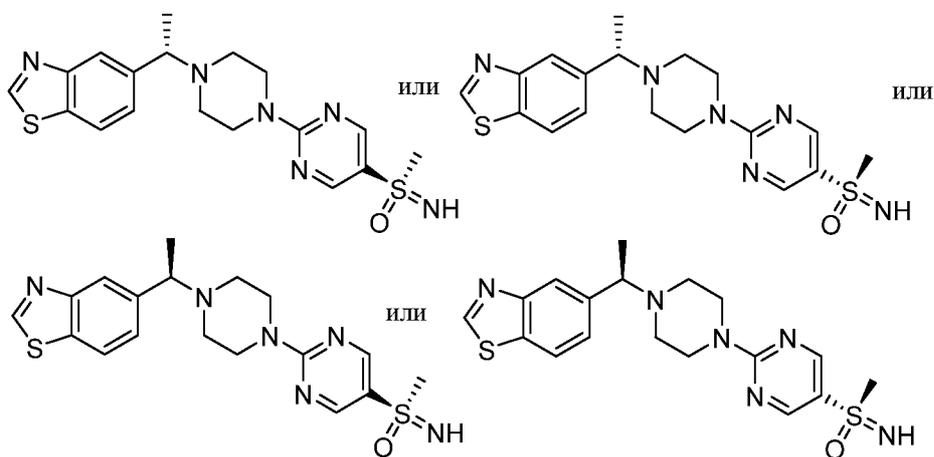


К раствору промежуточного соединения 7 (400 мг, 1,41 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (0,6 мл, 4,23 ммоль) и промежуточное соединение 11 (445 мг, 1,54 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь

упаривали при 50 °С в вакууме. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения. **Выход:** 39% (273 мг, твердое вещество грязно-белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K₂CO₃ (414 мг, 4,53 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Через 20 минут реакцию смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 10% (15 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,39 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,86-3,83 (m, 4H), 3,69-3,67 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,54-2,39 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 403,3 (M+H), время удерживания 1,8 мин, 99,6% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,8 мин, 99,2% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ В) время удерживания 9,3 мин, 99,9% (макс.). $[\alpha]^{25}_D = -107,69$, с 0,104 (MeOH).

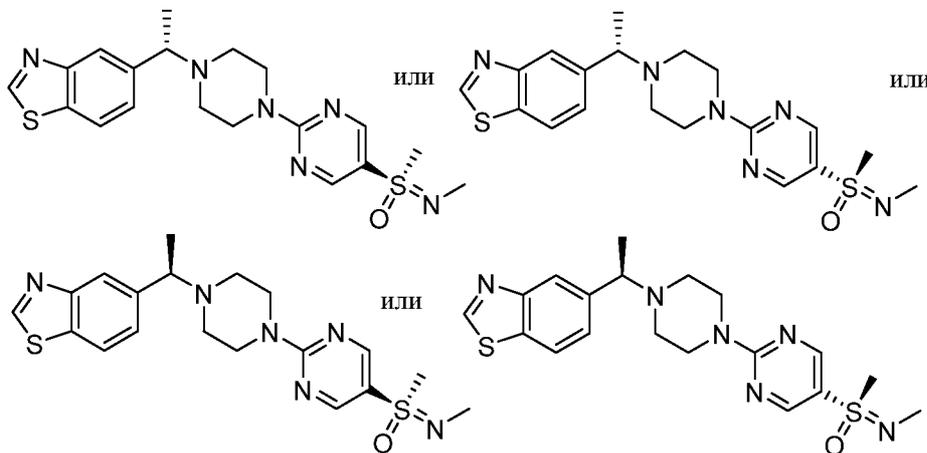
Пример 36: (S)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон



К раствору промежуточного соединения **7** (400 мг, 1,41 ммоль) в ACN (5 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (0,6 мл, 4,23 ммоль) и промежуточное соединение **12** (445 мг, 1,54 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь упаривали при 50 °С в вакууме. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения. **Выход:** 39% (273 мг, твердое вещество грязно-белого цвета).

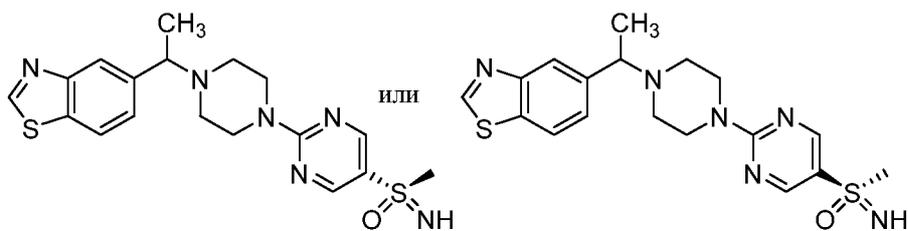
К такому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K₂CO₃ (414 мг, 4,53 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 14% (22 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,39 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,65 (t, J = 2,0 Гц, 2H), 8,12 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,84-3,82 (m, 4H), 3,68 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,51-2,34 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 403,3 (M+H), время удерживания 1,8 мин, 93,9% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,9 мин, 94,5% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ В) время удерживания 10,2 мин, 98,8% (макс.). [α]²⁵_D = -18,64, с 0,103 (MeOH).

Пример 37: (S)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метилимино)-λ⁶-сульфанон или (R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метилимино)-λ⁶-сульфанон или (S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метилимино)-λ⁶-сульфанон или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(метилимино)-λ⁶-сульфанон



К раствору примера **35** (150 мг, 0,372 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли при перемешивании NaH (60%) (35,79 мг, 0,74 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли йодметан (0,05 мл, 0,74 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь гасили ледяной водой (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 27% (41,2 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,39 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 3,87-3,84 (m, 4H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,56-2,42 (m, 7H), 1,41 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 417,0 (M+H), время удерживания 1,9 мин, 98,1% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,9 мин, 98,5% (макс.).

Пример 38: (R)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (S)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон



Стадия 1: *N*-((*R*)-2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиримидин-5-ил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид или *N*-((*S*)-2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиримидин-5-ил)(метил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид

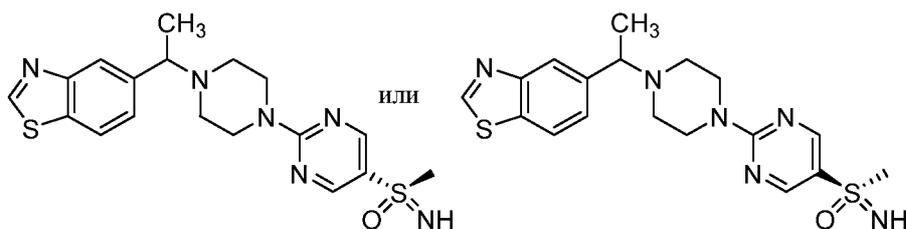
К раствору промежуточного соединения **6** (0,47 г, 1,46 ммоль) в ACN (2,0 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (0,88 мл, 5,8 ммоль) и промежуточное соединение **12** (464 мг, 1,6 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, 60-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 44 % (320 мг, твердое вещество белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,39 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 3,89 (t, *J* = 4,8 Гц, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 2,58-2,43 (m, 4H), 1,41 (d, *J* = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 268,0 (M+H), время удерживания 1,9 мин, 92,8% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 3,8 мин, 96,1% (макс.).

Стадия 2: (*R*)-2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиримидин-5-ил)(имино)(метил)- λ^6 -сульфанон или (*S*)-2-(4-(1-(бензо[*d*]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)тиримидин-5-ил)(имино)(метил)- λ^6 -сульфанон

К раствору продукта, полученного на стадии 1 (310 мг, 0,62 ммоль), в MeOH (2 мл) и ДХМ (1 мл) добавляли при перемешивании K₂CO₃ (200 мг, 1,0 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 3-4% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 84% (210 г, твердое вещество белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Гц,

1H), 8,02 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,54-2,41 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 403,1 (M+H), время удерживания 1,6 мин, 99,9% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,9 мин, 99,7% (макс.).

Пример 39: (R)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (S)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон

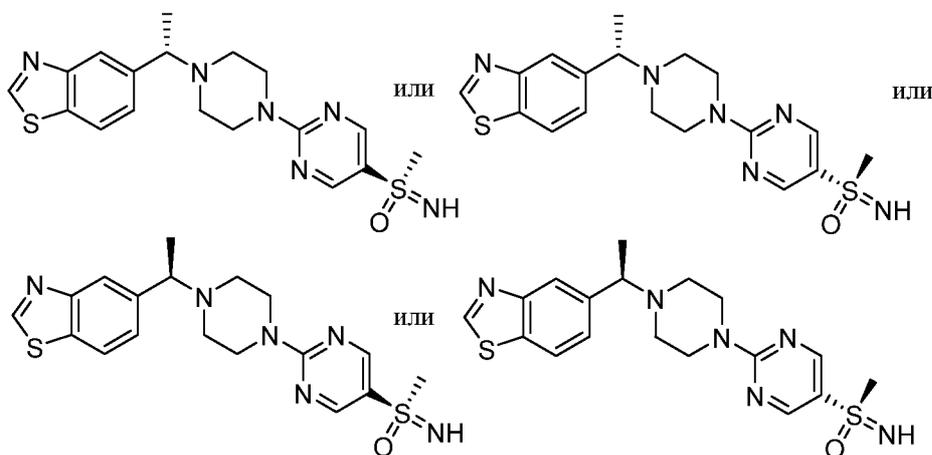


К раствору промежуточного соединения **6** (0,47 г, 1,46 ммоль) в ACN (2,0 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (0,88 мл, 5,80 ммоль) и промежуточное соединение **11** (464 мг, 1,60 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, 60-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения N-((R)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид или N-((S)-(2-(4-(1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 44 % (320 мг, твердое вещество белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 9,39 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,89 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,70 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 2,58-2,43 (m, 4H), 1,41 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 403,10 (M+H), время удерживания 1,9 мин, 92,8% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 3,8 мин, 96,1% (макс.).

К раствору такого промежуточного соединения (310 мг, 0,62 моль) в MeOH (2 мл) и ДХМ (1 мл) добавляли при перемешивании K₂CO₃ (200 мг, 1,0 моль) и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 3-4% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:**

84% (210 г, твердое вещество белого цвета). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,54-2,41 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,4 Гц, 3H). ЖХМС: (Способ А) 403,1 (M+H), время удерживания 1,6 мин, 99,9% (макс.). ВЭЖХ: (Способ А) комнатная температура 1,9 мин, 99,7% (макс.).

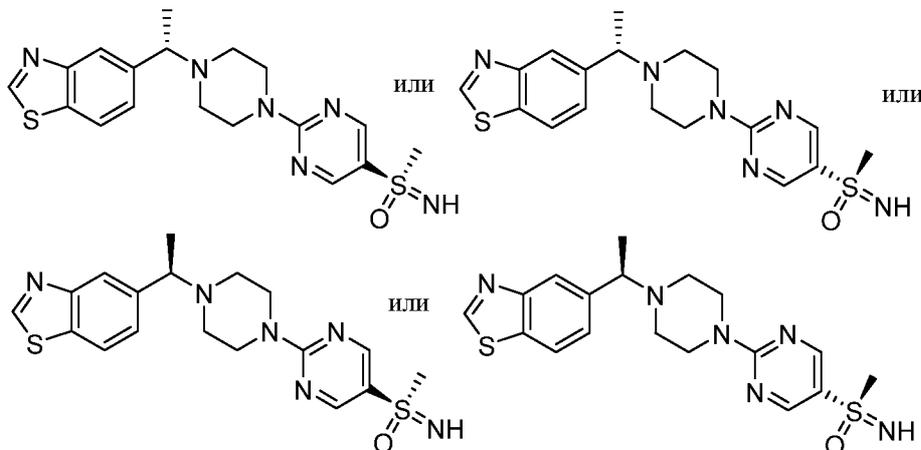
Пример 40: (S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (S)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон



Смесь двух энантиомеров, полученных из примера 39, разделяли с помощью СФХ (способ Н: 20 mM аммиака в метаноле, колонка: YMC Cellulose C). Первый элюируемый пик концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 21% (35 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 9,38 (s, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,84 (d, J = 4,4 Гц, 4H), 3,67 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,41 (d, J = 6,40 Гц, 3H). ЖХМС: (Способ А) 403,1 (M+H), время удерживания 1,6 мин, 99,3% (макс.). ВЭЖХ: (Способ А) время удерживания 1,8 мин, 98,9% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ В) время удерживания 8,1 мин, 100% (макс.).

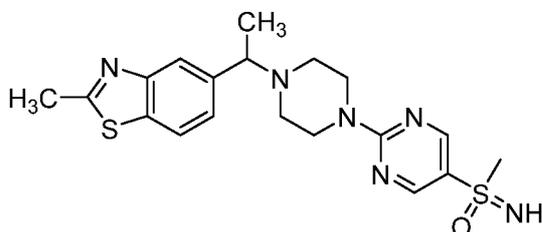
Пример 41: (S)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (R)-(2-(4-((R)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (S)-(2-(4-

((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон или (R)-(2-(4-((S)-1-(бензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанон



Смесь двух энантиомеров примера **38** разделяли с помощью СФХ (способ Н: 20 мМ аммиака в метаноле, колонка: YMC Cellulose C). Первый элюируемый пик концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 28% (46 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹Н ЯМР:** 400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 9,39 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,6 Гц, 2H), 8,13 (q, *J* = 1,6 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,69 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,42 (d, *J* = 6,40 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 403,1 (M+N), время удерживания 1,6 мин, 99,7% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 1,9 мин, 99,5% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ В) время удерживания 9,33 мин, 100% (макс.).

Пример 42: имино(метил)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ⁶-сульфанон

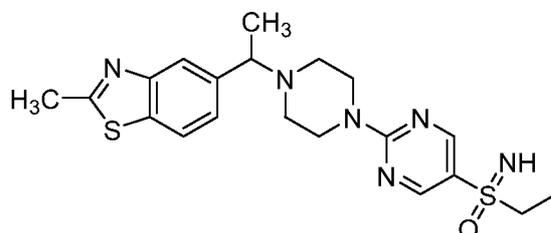


К раствору промежуточного соединения **8** (0,88 г, 3,80 ммоль) в ДМФА (11,0 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании ТЭА (1,6 мл, 11,41 ммоль) и промежуточное соединение **10** (1,1 г, 3,80 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 60% EtOAc в петролейном

эфире) с получением чистого промежуточного соединения 2,2,2-трифтор-N-(метил(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 22 % (246 мг, твердое вещество белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (22,0 мл, 20 об.) и K_2CO_3 (1,46 г, 11,41 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2×100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 23 % (15 мг, твердое вещество белого цвета). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 8,65 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,63 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,43-2,39 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 417,3 (M+H), время удерживания 2,1 мин, 97,3% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,2 мин, 97,1% (макс.).

Пример 43: этил(имино)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)- λ^6 -сульфанон

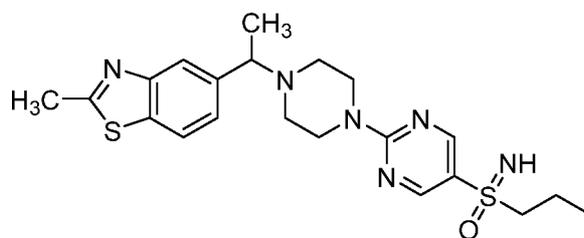


К раствору промежуточного соединения **8** (0,25 г, 1,01 ммоль) в ДМФА (2,50 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании ТЭА (0,4 мл, 3,03 ммоль) и промежуточное соединение **13** (0,30 г, 1,01 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 40% EtOAc в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения N-(этил(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)- λ^6 -сульфанилиден)-2,2,2-трифторацетамид. **Выход:** 94% (0,48 г, смолистое твердое вещество бледно-желтого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (2,5 мл, 20 об.) и K_2CO_3 (0,40 г, 3,23 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом.

К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 5 % (20 мг, твердое вещество белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,58 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,83 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,52-2,32 (m, 4H), 1,38 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,07 (t, J = 7,2 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 431,3 (M+H), время удерживания 2,5 мин, 98,2% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,2 мин, 98,3% (макс.).

Пример 44: Имино(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(пропил)-λ⁶-сульфанон

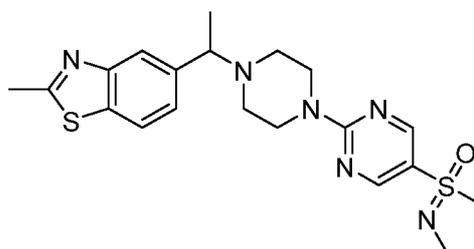


К раствору промежуточного соединения **8** (249 мг, 9,50 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (0,5 мл, 3,80 ммоль) и промежуточное соединение **14** (300 мг, 9,50 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь упаривали при 50 °С в вакууме. К полученной смеси добавляли воду (2 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения 2,2,2-трифтор-N-((2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)(пропил)-λ⁶-сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 27% (136 мг, твердое вещество грязно-белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K₂CO₃ (414 мг, 4,53 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом.

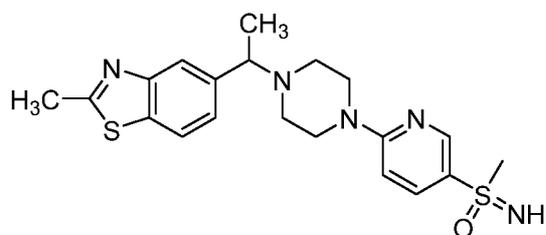
Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 18% (26,5 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,59 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,85-3,83 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,49-2,39 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,40 Гц, 3H), 0,88 (t, J = 7,20 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 445,2 (M+H), время удерживания 2,2 мин, 99,7% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,4 мин, 99,7% (макс.).

Пример 45: метил(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(метилимينو)-λ⁶-сульфанон



К раствору примера **42** (0,15 г, 0,36 ммоль) в ТГФ (1,5 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании NaH (60%) (26 мг, 0,54 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли MeI (0,05 мл, 0,9 ммоль) в герметичной пробирке и нагревали при 90 °С в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 5-6% метанола в ДХМ). Полученный материал дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ В) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 9% (13 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,55 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,85-3,84 (m, 4H), 3,64-3,62 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,54-2,53 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,44-2,42 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 430,8 (M+H), время удерживания 2,2 мин, 98,7% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,1 мин, 99,3% (макс.).

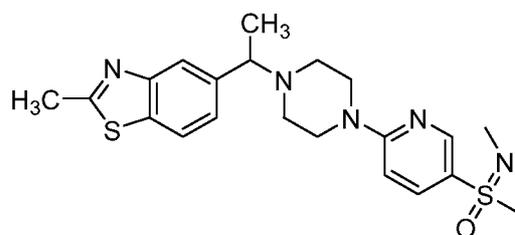
Пример 46: имино(метил)(6-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-λ⁶-сульфанон



К раствору промежуточного соединения **8** (350 мг, 1,34 ммоль) в ДМФА (3,5 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (0,6 мл, 4,02 ммоль) и промежуточное соединение **15** (422 мг, 1,47 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Завершение реакции контролировали с помощью ТСХ, затем реакционную смесь упаривали при 50 °С в вакууме. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель: 230-400 меш, элюент: 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения 2,2,2-трифтор-N-(метил(6-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 40% (241 мг, твердое вещество грязно-белого цвета).

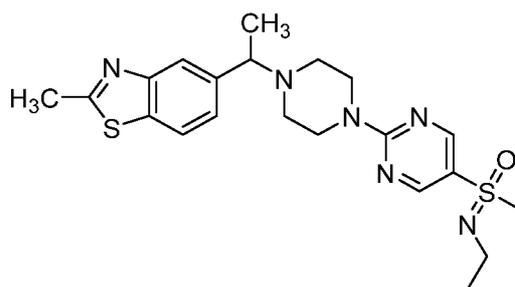
К такому промежуточному соединению добавляли метанол (7 мл, 20 об.) и K₂CO₃ (414 мг, 4,53 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 30% (163,7 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,48 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86-7,84 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,63-3,59 (m, 5H), 3,00 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,43-2,37 (m, 2H), 1,38 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 415,8 (M+N), время удерживания 2,1 мин, 99,0% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,1 мин, 99,2% (макс.).

Пример 47: метил(6-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)(метилимينو)-λ⁶-сульфанон



К раствору примера **46** (0,11 г, 0,26 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли при перемешивании NaH (60%) (0,03 г, 0,52 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем к реакционной смеси добавляли MeI (0,05 мл, 0,79 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь гасили ледяной водой (2 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 15 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ В) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 15% (17 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,37 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,63-3,58 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 429,8 (M+H), время удерживания 2,2 мин, 96,2% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,1 мин, 99,6% (макс.).

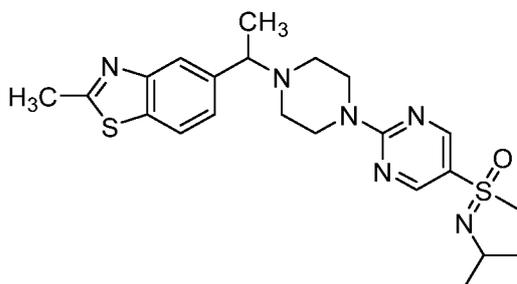
Пример 48: (этилимино)(метил)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ⁶-сульфанон



К раствору примера **42** (150 мг, 0,35 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли при перемешивании NaH (60%) (19 мг, 0,39 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли EtI (0,18 мл, 0,54 ммоль, 3,0 М в ТГФ) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) полученную реакционную смесь выливали в ледяную воду (2 × 50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-

хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 3% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 19% (30 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,56 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 3,63 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,84-2,73 (m, 5H), 2,55-2,39 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,03 (t, J = 7,20 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 445,0 (M+H), время удерживания 2,3 мин, 91,3% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,2 мин, 92,0% (макс.).

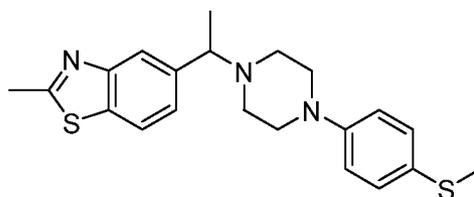
Пример 49: (изопропилимино)(метил)(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ⁶-сульфанон



К раствору примера **42** (150 мг, 0,35 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавляли при перемешивании NaH (60%) (19 мг, 0,39 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли изопропилиодид (0,1 мл, 1,05 ммоль) и перемешивали при 60 °С в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) указанную реакцию гасили ледяной водой (2 × 50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (способ А) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 8% (11 мг, твердое вещество бледно-желтого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,58 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 1,2 Гц, 1H), 3,84 (t, J = 5,2 Гц, 4H), 3,63 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,15-3,08 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,50-2,33 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,05 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,98 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 459,0 (M+H), время удерживания 2,4 мин, 99,3% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,5 мин, 99,3% (макс.).

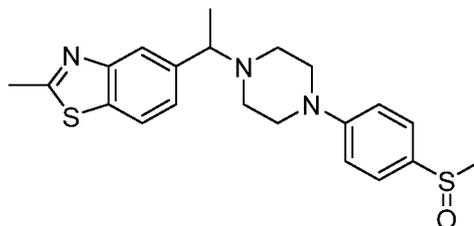
Пример 50: имино(метил)(4-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)-λ⁶-сульфанон

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



К раствору промежуточного соединения **18** (1,72 г, 6,12 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (3,45 мл, 24,4 ммоль) и промежуточное соединение **2** (1,30 г, 6,12 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при 70 °С в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь упаривали при 50 °С под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% MeOH в ДХМ) с получением твердого соединения. **Выход:** 39% (900 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,68-2,34 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 384,3 (M+H), время удерживания 2,3 мин, 83,3% (макс.).

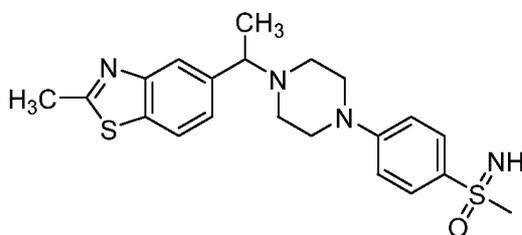
Стадия 2: 2-метил-5-(1-(4-(4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазол



К раствору 2-метил-5-(1-(4-(4-(метилтио)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (850 мг, 2,21 ммоль) в ДХМ (7 мл, 10 об.) добавляли при перемешивании порциями м-СРВА (0,5 г, 2,88 ммоль) при 0 °С в течение 60 мин. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь гасили 10% раствором NaHCO₃ и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 60-70% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 51% (450 мг, желтое твердое вещество). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,13 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 4H), 2,97 (s,

3H), 2,65 (s, 3H), 2,68-2,34 (m, 4H), 1,42 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 400,3 (M+H), время удерживания 1,7 мин, 83,3% (макс.).

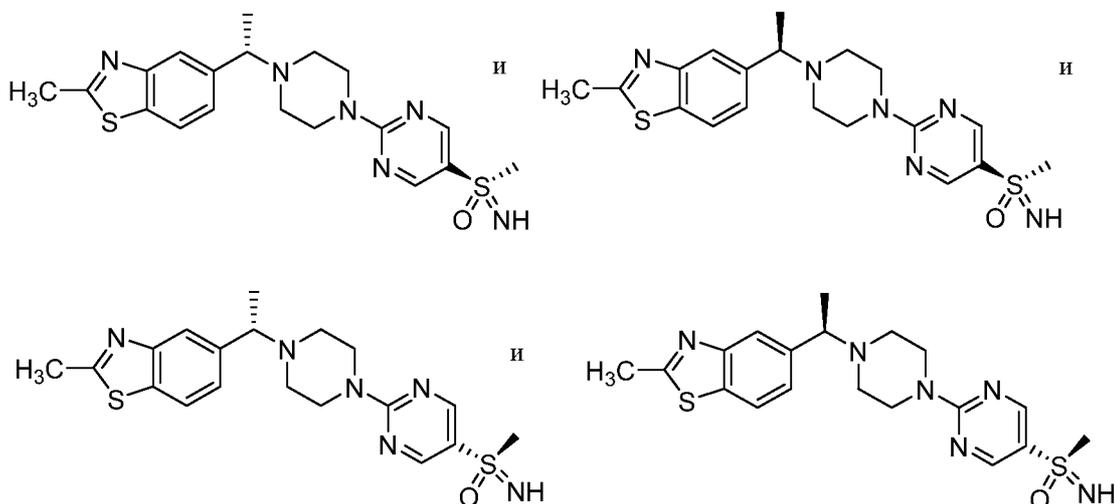
Стадия 3: Имино (метил)(4-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)-λ⁶-сульфанон



К раствору 2-метил-5-(1-(4-(4-(метилсульфинил)фенил)пиперазин-1-ил)этил)бензо[d]тиазола (420 мг, 1,05 ммоль) в ДХМ (8 мл, 20 об.) добавляли при перемешивании трифторацетамид (240 мг, 2,1 ммоль), MgO (404 мг, 4,2 ммоль), Rh₂(OAc)₄ (24 мг, 0,05 ммоль) и PhI(OAc)₂ (507 мг, 1,5 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи при той же температуре. После завершения реакции (под контролем ТСХ) реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 55-60% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения 2,2,2-трифтор-N-(метил(4-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)фенил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 40% (210 мг, твердое вещество грязно-белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (10 мл, 20 об.) и K₂CO₃ (300 мг, 2,30 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. Через 20 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. К полученной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, градиент: 1-2% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения. **Выход:** 4% (16 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,61 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,34-3,28 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,59-2,46 (m, 4H), 1,40 (d, J = 6,4 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 415,2 (M+H), время удерживания 2,2 мин, 96,5% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,2 мин, 96,0% (макс.).

Примеры 51, 52, 53 и 54: (S)-имино(метил)(2-(4-((S)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ⁶-сульфанон и (R)-имино(метил)(2-(4-((S)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ⁶-сульфанон и (S)-имино(метил)(2-(4-((R)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ⁶-сульфанон и (R)-имино(метил)(2-(4-((R)-1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)-λ⁶-сульфанон



К раствору промежуточного соединения **8** (1,10 г, 4,20 ммоль) в ACN (11 мл) добавляли при перемешивании ТЭА (1,6 мл, 11,5 ммоль) и промежуточное соединение **10** (1,10 г, 4,00 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (под контролем ТСХ) полученную смесь концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 90-95% EtOAc в петролейном эфире) с получением чистого промежуточного соединения 2,2,2-трифтор-N-(метил(2-(4-(1-(2-метилбензо[d]тиазол-5-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиримидин-5-ил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)ацетамид. **Выход:** 61% (1,2 г, твердое вещество грязно-белого цвета).

К такому промежуточному соединению добавляли метанол (2,5 мл) и K₂CO₃ (500 мг, 3,1 ммоль) и перемешивали в течение 15 минут. Через 15 минут реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали с применением флэш-хроматографии (Biotage Isolera, элюент: 3-4% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения в виде рацемической формы. Четыре энантиомера такого рацемического соединения разделяли с помощью СФХ (способ I): Подвижная фаза для хиральной очистки: 40% 20 mM аммиака в ИПС, колонка: LUX A1, скорость потока: 4,0 мл).

Анализ первой элюируемой фракции (пример 51); **Выход:** 12% (55 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,65 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,85-3,84 (m, 4H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,8 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 416,8 (M+N), время удерживания 2,1 мин, 99,4% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,0 мин, 99,7% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ С) время удерживания 3,8 мин, 100% (макс.).

Анализ второй элюируемой фракции (пример 52); **Выход:** 11% (46 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,65 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,85-3,84 (m, 4H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 416,8 (M+N), время удерживания 2,1 мин, 99,2% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,0 мин, 99,7% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ С) время удерживания 4,5 мин, 97,6% (макс.).

Анализ третьей элюируемой фракции (пример 53); **Выход:** 15% (65 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,65 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,85-3,84 (m, 4H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 416,8 (M+N), время удерживания 2,1 мин, 99,4% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,0 мин, 99,4% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ С) время удерживания 4,9 мин, 97,4% (макс.).

Анализ четвертой элюируемой фракции (пример 54); **Выход:** 17% (75 мг, твердое вещество грязно-белого цвета). **¹H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8,65 (s, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,85-3,84 (m, 4H), 3,66-3,64 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,50-2,43 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,80 Гц, 3H). **ЖХМС:** (Способ А) 416,8 (M+N), время удерживания 2,1 мин, 98,2% (макс.). **ВЭЖХ:** (Способ А) время удерживания 2,0 мин, 97,9% (макс.). **Хиральная СФХ:** (Способ С) время удерживания 8,5 мин, 98,9% (макс.).

Пример В01: Фармацевтические препараты

(А) Флаконы для инъекций: С помощью 2N соляной кислоты доводили рН раствора, содержащего 100 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению и 5 г гидрофосфата натрия в 3 л бидистиллированной воды, до значения 6,5, полученный раствор стерильно фильтровали, переносили во флаконы для инъекций, лиофилизировали в

стерильных условиях и герметично закрывали в стерильных условиях. Каждый флакон для инъекций содержал 5 мг активного ингредиента.

(B) Суппозитории: Смесь 20 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению расплавляли с 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, наливали в формы и оставляли охлаждаться. Каждый суппозиторий содержал 20 мг активного ингредиента.

(C) Раствор: Раствор получали из 1 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г бензалкония хлорида в 940 мл бидистиллированной воды. Доводили значение pH до 6,8, и доводили объем раствора до 1 л и стерилизовали полученный раствор путем облучения. Такой раствор можно использовать в форме глазных капель.

(D) Мазь: 500 мг активного ингредиента согласно настоящему изобретению смешивали с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

(E) Таблетки: Смесь, содержащую 1 кг активного ингредиента согласно настоящему изобретению, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния, прессовали с получением таблеток традиционным образом с тем, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного ингредиента.

(F) Таблетки с покрытием: Таблетки прессовали аналогично тому, как это делали в (E), и далее традиционным образом наносили покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, трагаканта и красителя.

(G) Капсулы: 2 кг активного ингредиента согласно настоящему изобретению вводили в состав твердых желатиновых капсул традиционным образом с тем, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного ингредиента.

(H) Ампулы: Раствор 1 кг активного ингредиента согласно настоящему изобретению в 60 л бидистиллированной воды стерильно фильтровали, переносили в ампулы, лиофилизировали в стерильных условиях и запаивали в стерильных условиях. Каждая ампула содержала 10 мг активного ингредиента.

(I) Спрей для ингаляций: 14 г активного ингредиента согласно настоящему изобретению растворяли в 10 л изотонического раствора NaCl и полученный раствор переносили в коммерчески доступные контейнеры для распыления с помощью насосного механизма. Раствор можно ввести в рот или нос путем впрыскивания. Одно впрыскивание (примерно 0,1 мл) соответствует дозе примерно 0,14 мг.

Пример C01: Способы определения физических свойств

Порошковая рентгеновская дифракция (ПРД)

Приблизительно от 5 до 10 мг образца аккуратно прессовали на держателе образцов для ПРД с нулевым фоном косо срезанного кристалла диоксида кремния. Затем образец помещали в дифрактометр Philips X-Pert PRO и анализировали, используя следующие условия эксперимента.

Трубчатый анод: Cu

Напряжение генератора: 40 кВ

Ток в трубке: 40 мА

Длина волны альфа1: 1,5406 Å

Длина волны альфа2: 1,5444 Å

Начальный угол [2-тета]: 5

Конечный угол [2-тета]: 50

Непрерывное сканирование

Для предполагаемых новых солей также использовали более медленную скорость сканирования в диапазоне от 4 до 40 °2θ.

Рамановская спектроскопия

Образцы анализировали на дисперсионном рамановском микроскопе Nicolet Almega DXR с получением рамановского спектра при следующих условиях:

Время экспозиции: 1,0 с

Количество шагов: 10

Апертура спектрографа: пинхол 50 мкм

Решетка: 600 линий/мм

Лазер: He-Ne 633 нм 100% мощность

Затем измеренные рамановские спектры корректировали путем вычитания базовой линии с помощью программного обеспечения OMNIC™ версии 9.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)

Соединения растворяли в дейтерированном ДМСО при концентрации 7 мг/мл. Спектры ¹H ЯМР были получены на приборе Bruker Avance 400 (Bruker, Ковентри, Великобритания). Файлы FID обрабатывали с помощью программного обеспечения для ЯМР MestReNova версии 8.0. Были проанализированы химические сдвиги и интегралы пиков.

Синхронный термический анализ (СТА)

Аккуратно взвешивали примерно 5 мг образца в керамическом тигле и помещали их в камеру анализатора для ТГА/ДТА Perkin-Elmer STA 6000 при температуре окружающей среды. Затем образец нагревали со скоростью 10 °С/мин, как правило от 30 °С до 300 °С,

при этом во время нагревания контролировали изменение массы, а также сигнал ДТА. В качестве продувочного газа использовали азот со скоростью потока 20 см³/мин.

Гравиметрическая сорбция паров (ГСП)

Примерно 10 мг образца помещали в чашу паросорбционных весов, изготовленную из проволочной сетки, и загружали в паросорбционные весы IgaSorp (Hiden Analytical Instruments). Затем образец высушивали путем поддержания влажности окружающей среды 0% до прекращения регистрации дальнейшего изменения массы. После этого образец подвергали линейному изменению профиля относительной влажности от 0 до 90% при 10% приращении относительной влажности, выдерживая образец на каждой стадии до достижения равновесия (завершения стадии на 99%). При достижении равновесия процент относительной влажности в приборе увеличивали до следующей стадии и процедуру установления равновесия повторяли. После завершения цикла сорбции образец высушивали с применением такой же процедуры. Если образец изменялся во время первого цикла, цикл адсорбции/десорбции обычно повторяли второй раз. Одновременно контролировали изменение массы во время циклов сорбции/десорбции, что позволяло определить гигроскопичность образца.

Пример С02: Способ получения сукцинатной соли примера 35.

Предпочтительный способ получения такой сукцинатной соли был следующим:

Соединение согласно примеру 35 (3,0 г) и янтарную кислоту (0,97 г) взвешивали в стеклянном флаконе объемом 20 мл и добавляли к полученной физической твердой смеси этанол (10 мл). Полученную суспензию нагревали до образования прозрачного раствора, который затем подвергали циклическому изменению температуры в диапазоне от 40 °С до температуры окружающей среды на протяжении 18 часов в течение ночи. В течение этого времени кристаллы осаждались и накапливались. Для обеспечения подвижности добавляли дополнительное количество этанола (2 мл) и полученный продукт отфильтровывали при температуре окружающей среды, промывали этанолом (2 × 5 мл) и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 50 °С в течение 24 часов до постоянной массы. (Выход 3,1 г).

Пример С03: Визуальная оценка растворимости в воде

Сукцинатную соль взвешивали в стеклянных флаконах и добавляли воду порциями по 100 мкл до 1 мл, а затем порциями по 0,5 мл. Сукцинатная соль имела хорошую растворимость и полностью растворялась в 0,8 мл воды (> 12,5 мг/мл).

Характеристики сукцинатной соли приведены ниже:

- Дифрактограмма ПРД показана на фигуре 1.
- Данные ЯМР соответствовали стехиометрической моносольи (фигура 2).
- Результаты СТА не показали потерю массы, что привело к плавлению с началом при ~ 125,5 °С. Образец не был гидратирован или сольватирован (фигура 3).
- Результаты ГСП показали, что образец был гигроскопичным лишь в небольшой степени с обратимым приростом массы в диапазоне относительной влажности от 1,8% до 80%.
- Не наблюдалось изменение ПРД после суспендирования в воде при 10 мг/200 мкл.
- Не наблюдалось изменение рентгенограммы после суспендирования в ИПС/воде.
- Указанная соль имела очень хорошую растворимость в воде, оцениваемую визуально на уровне ~ 12,5 мг/мл.
- Данные о наличии склонности к образованию гидратов отсутствуют.
- Такие комбинированные наблюдения делают сукцинатную соль соединения согласно примеру 35 подходящим кандидатом для дальнейшего изучения и разработки.

Пример С04: Фумаратная соль соединения согласно примеру 35

Соединение согласно примеру 35 (300 мг) нагревали в этаноле (2 мл) для растворения твердого вещества. К теплomu раствору добавляли фумаровую кислоту (95 мг) и смесь эффективно перемешивали. Добавляли дополнительное количество этанола (1 мл). Вначале наблюдался прозрачный раствор, но по мере охлаждения смеси до температуры окружающей среды постепенно осаждалось твердое вещество. Полученную суспензию подвергали циклическому изменению температуры в диапазоне от 40 °С до температуры окружающей среды в течение ночи (от 18 до 24 часов). Полученный продукт отфильтровывали, промывали этанолом (2 × 1 мл) и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45 °С до постоянной массы (выход 350 мг, 91%).

Пример С05: Визуальная оценка растворимости в воде

Фумаратную соль взвешивали в стеклянных флаконах и добавляли воду порциями по 100 мкл до 1 мл, а затем порциями по 0,5 мл. Фумарат полностью растворялся в 3 мл воды (> 3,3 мг/мл).

Характеристики фумаратной соли приведены ниже:

- Дифрактограмма ПРД показана на фигуре 4. Полиморфная форма не была обнаружена.
- Данные ЯМР соответствовали стехиометрической моносольи (фигура 5).

- Результаты СТА не показали потерю массы, что привело к плавлению с началом ~ 169 °С. Образец не был гидратирован или сольватирован (фигура 6).

- Результаты ГСП показали, что образец был гигроскопичным лишь в небольшой степени с небольшим обратимым приростом массы в диапазоне относительной влажности от 2,1% до 80%.

- Не наблюдалось изменение ПРД после суспендирования в воде при 10 мг/200 мкл.
- Не наблюдалось изменение рентгенограммы после суспендирования в ИПС/воде.
- Растворимость фумарата в воде была измерена на уровне ~ 3,3 мг/мл.

Пример С06: Сравнительные примеры

Сравнительный пример С06-1: Получение формы 2 сукцинатной соли соединения согласно примеру 35.

Сукцинат примера 35 (200 мг), полученный в примере С02 (форма 1), суспендировали в 2-пропанол (2 мл) и нагревали до растворения. К теплomu раствору добавляли несколько кристаллов, полученных после медленной кристаллизации из 2-пропанола или тетрагидрофурана, при этом по мере охлаждения смеси до температуры окружающей среды кристаллы выпадали в осадок. Избыточное количество растворителя оставляли испаряться в токе азота и дополнительно высушивали полученный продукт при 50 °С под вакуумом в течение ~ 24 часов до постоянной массы.

- Дифрактограмма ПРД показана на фигуре 7.
- Данные ЯМР соответствовали стехиометрической моносоли (фигура 8).
- Результаты ГСП показали, что образец был гигроскопичным в небольшой степени с обратимым приростом массы в диапазоне относительной влажности от 1,25% до 80%. Кроме того, произошло частичное превращение в форму 1, видимое на рентгенограмме, полученной после ГСП. Такой результат свидетельствует о термодинамической нестабильности формы 2.

- Суспензии с формой 1 и формой 2 соответствующей соли в этаноле, 2-пропанол/воде 90/10, 2-пропанол и тетрагидрофуране все приводили к полному превращению в форму 1 при температуре окружающей среды и при 40 °С. Это снова свидетельствует о термодинамической нестабильности формы 2.

- Таким образом, форма 2 не будет соответствовать текущим нормативным требованиям к разработке лекарственных препаратов.

Сравнительный пример С06-2: Получение гидрохлоридной соли соединения согласно примеру 35.

Соединение согласно примеру 35 (300 мг) нагревали в ацетоне (3 мл) с тем, чтобы твердое вещество растворилось. К теплomu раствору добавляли соляную кислоту (5,825 М, 135 мкл), полученную путем разбавления концентрированной кислоты в два раза, и хорошо перемешивали. Вначале отделялось масло, которое отскребали с помощью шпателя, в результате чего получили продукт, затвердевающий в течение от 5 до 10 минут. Полученную суспензию подвергали циклическому изменению температуры в диапазоне от 40 °С до температуры окружающей среды в течение ночи (от 18 до 24 часов). Полученный продукт отфильтровывали, промывали ацетоном (2 × 1 мл) и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45 °С до постоянной массы. (Выход 194 мг, 57%).

Характеристики гидрохлоридной соли приведены ниже:

- Дифрактограмма ПРД показана на фигуре 9.
- Результаты СТА показали потерю массы ~ 3,6% в диапазоне от 50 °С до 150 °С. Это соответствовало теоретическому значению для гидратированной формы соли (фигура 10).
- Результаты ГСП также показали, что образец был явно гигроскопичным с обратимым приростом массы в диапазоне относительной влажности от 3,6% до 70% и от 4% до 80%.
- После суспендирования в воде соль превращалась в маслянистое вещество.
- Вследствие перечисленных выше отрицательных свойств такая гидрохлоридная соль не будет соответствовать текущим нормативным требованиям к разработке лекарственных препаратов.

Сравнительный пример С06-3: Бензоатная соль соединения согласно примеру 35

Соединение согласно примеру 35 (300 мг) нагревали с обратным холодильником в ацетоне (2 мл). Хотя твердое вещество не растворялось полностью, к теплой смеси добавляли бензойную кислоту (100 мг) и добавляли дополнительное количество ацетона (1 мл). Смесь снова нагревали с обратным холодильником и получали прозрачный раствор. Полученный раствор подвергали циклическому изменению температуры в диапазоне от 40 °С до температуры окружающей среды в течение ночи (18 часов), но он оставался прозрачным. Давали испариться приблизительно половине объема растворителя, при этом твердое вещество отделялось в течение ~ 24 часов. Полученный продукт отфильтровывали, промывали ацетоном (2 × 1 мл) и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45 °С до постоянной массы. (Выход 290 мг, 74%).

Характеристики бензоатной соли приведены ниже:

- Дифрактограмма ПРД показана на фигуре 11.
- Данные ЯМР соответствовали стехиометрической моносоли (фигура 12).
- Наблюдалось изменение ПРД после суспендирования в ИПС/воде, что указывает на то, что полиморфная форма такой соли не является термодинамически стабильной и, следовательно, не подходит для фармацевтической разработки.

Сравнительный пример С06-4: Мезилатная соль соединения согласно примеру 35

Соединение согласно примеру 35 (300 мг) нагревали в ацетоне (3 мл) с тем, чтобы твердое вещество растворилось. К теплой смеси добавляли метансульфоновую кислоту (27 мк), что приводило к начальному образованию маслянистого агломерата. Смесь обрабатывали ультразвуком в течение примерно 1 минуты, и, по-видимому, некоторое количество твердого вещества отделилось. Смесь подвергали циклическому изменению температуры в диапазоне от 40 °С до температуры окружающей среды в течение ночи (18 часов) и давали испариться примерно половине объема растворителя. Полученный твердый продукт отфильтровывали и высушивали в вакуумном сушильном шкафу при 45 °С до постоянной массы (выход 95 мг).

Характеристики мезилатной соли приведены ниже:

- Рентгенограмма полученного продукта соответствовала смеси исходного свободного основания и аморфной соли, что указывает на то, что мезилатную соль нельзя выделить воспроизводимым способом в виде твердой формы. Таким образом, мезилатная соль примера 35 не подходит для фармацевтической разработки.

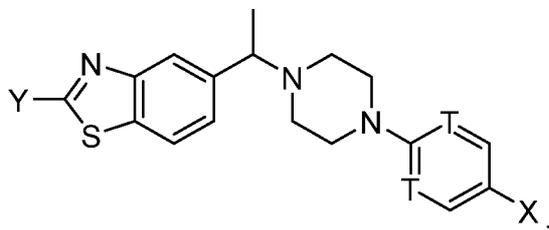
Сравнительный пример С06-5: Визуальная оценка сравнительной растворимости в воде с применением свободного основания примера 35

Свободное основание примера 35 (10 мг) взвешивали в стеклянных флаконах и добавляли воду порциями по 100 мкл до 1 мл, а затем порциями по 0,5 мл. Растворимость оценивали визуально после короткого периода установления равновесия. Свободное основание не проявляло никакого признака, что оно вообще растворимо в 8 мл воды (<< 1,25 мг/мл).

Соли соединений формулы I с различными кислотами, отличными от янтарной кислоты и фумаровой кислоты, не обладали подходящими фармацевтическими свойствами, т.е. не были растворимыми, стабильными или твердыми, или имели другие свойства, не подходящие для фармацевтической разработки, в частности, для твердых пероральных лекарственных форм, таких как таблетки, например, прессованные таблетки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кислотно-аддитивная соль янтарной кислоты или фумаровой кислоты с соединением формулы I



(I)

где

Y обозначает H или CH₃,

T обозначает N или CH,

X обозначает одну из следующих сульфоксиминных групп:

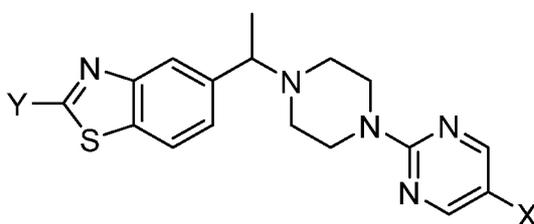
S(O)(NR^{3'})CH₃, S(O)(NR^{3'})CH₂CH₃, S(O)(NR^{3'})CH₂CH₂OH или
S(O)(NR^{3'})CH₂CH₂OCH₃, NS(O)(R^{3'})CH₃, NS(O)(R^{3'})CH₂CH₃, NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OH или
NS(O)(R^{3'})CH₂CH₂OCH₃,

и

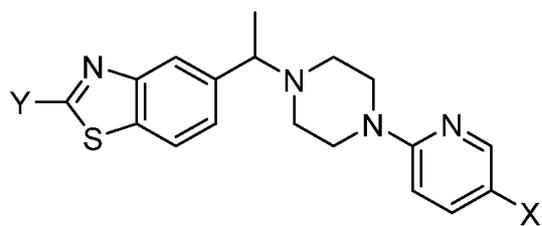
R^{3'} обозначает H или линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 12 атомов углерода, где от 1 до 3 CH₂-групп могут быть заменены на группу, выбранную из SO₂, CO и O, и где от 1 до 5 атомов водорода могут быть заменены на F, Cl, Br или I,

а также ее стереоизомеры и твердые формы.

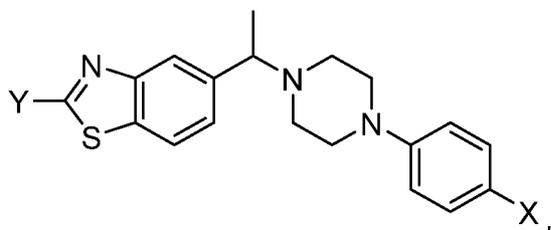
2. Кислотно-аддитивная соль янтарной кислоты или фумаровой кислоты с соединениями формулы II, I2 или I3:



(II)



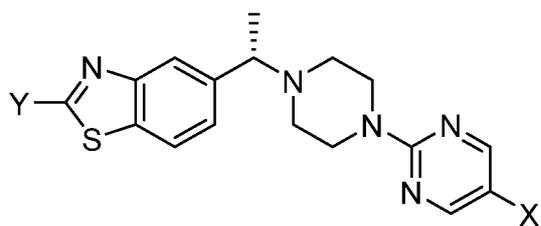
(12)



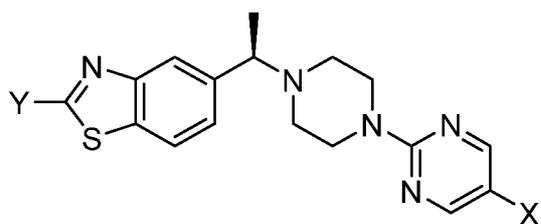
(13)

где X, Y и T имеют значения, приведенные в п. 1, и ее твердые формы.

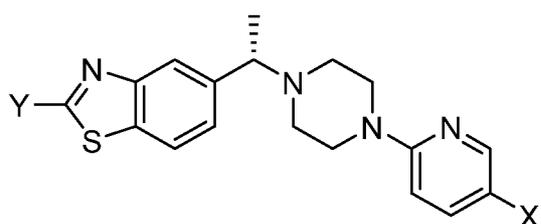
3. Кислотно-аддитивная соль янтарной кислоты или фумаровой кислоты с соединениями формулы I1a, I1b, I2a, I2b, I3a или I3b:



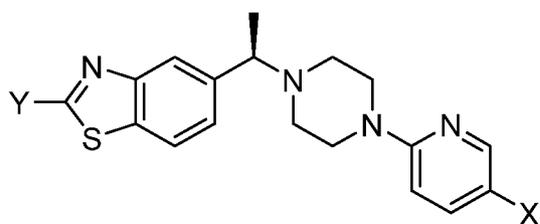
(I1a)



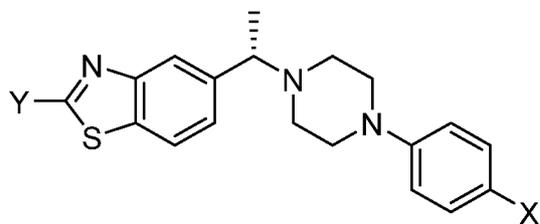
(I1b)



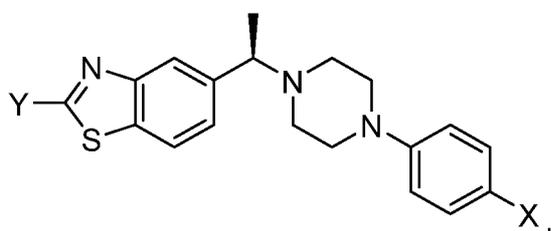
(I2a)



(12b)



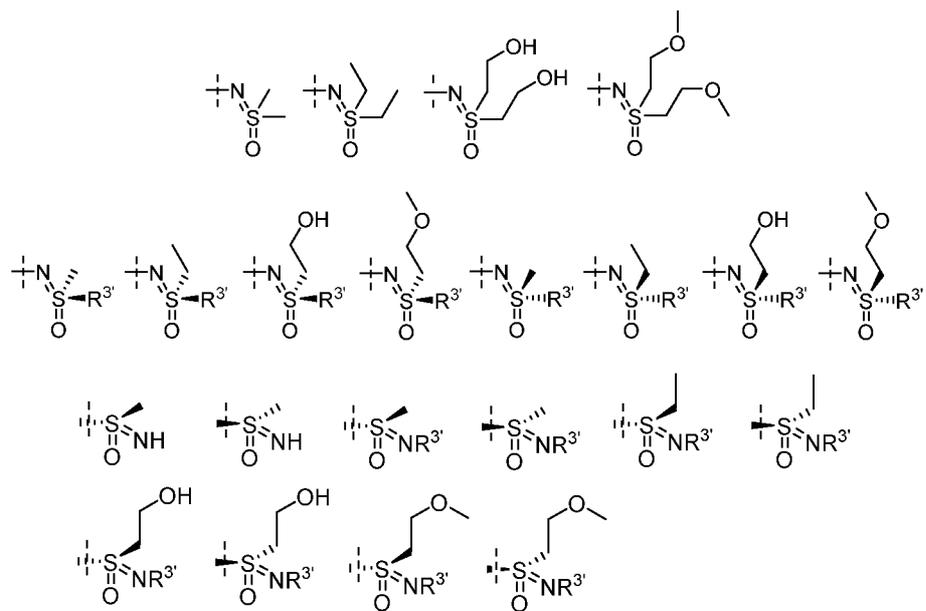
(13a)



(13b)

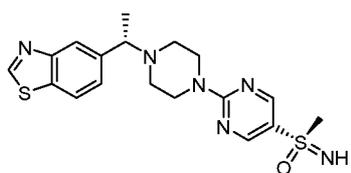
где X и Y имеют значения, приведенные в п. 1, и ее твердые формы.

4. Кислотно-аддитивная соль по п.п. 1-3, в которой X выбран из группы

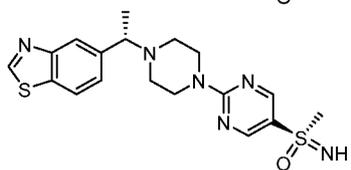


и в которой R^{3'} имеет значение, приведенное в п. 1.

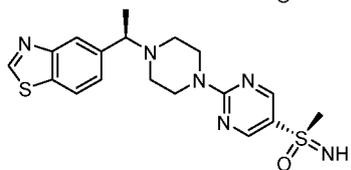
5. Кислотно-аддитивная соль янтарной кислоты или фумаровой кислоты с соединением формулы Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik или Il:



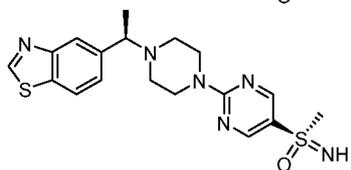
(Ia)



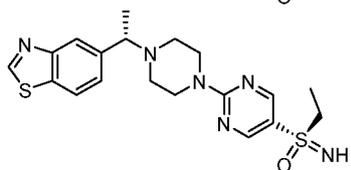
(Ib)



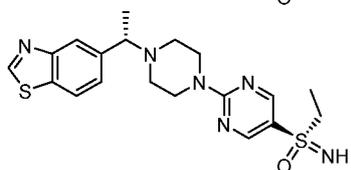
(Ic)



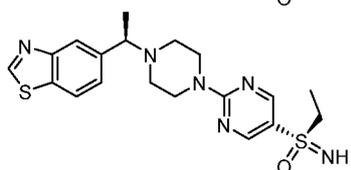
(Id)



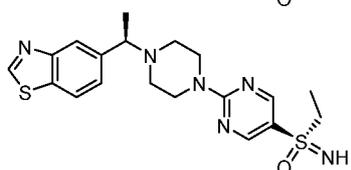
(Ie)



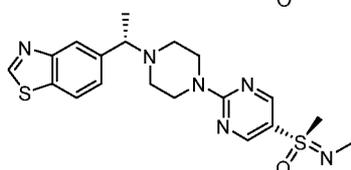
(If)



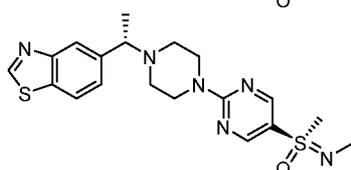
(Ig)



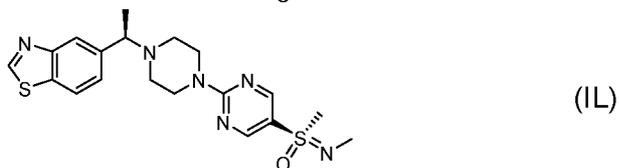
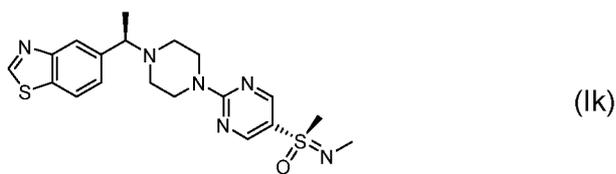
(Ih)



(Ii)



(Ij)



и ее твердые формы.

6. Кислотно-аддитивная соль янтарной кислоты или фумаровой кислоты по любому из п.п. 1-5 при молярном отношении соединения формулы I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, I1a, I1b, I2a, I2b, I3a, I3b, I1, I2 или I3 к кислоте 1:1.

7. Моносолевая янтарной кислоты одного из соединений Ia, Ib, Ic, Id по п. 5 в твердой форме, имеющая характеристическую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, показанную на фигуре 1.

8. Моносолевая фумаровой кислоты одного из соединений Ia, Ib, Ic, Id по п. 5 в твердой форме, имеющая характеристическую порошковую рентгеновскую дифрактограмму, показанную на фигуре 4.

9. Способ получения кислотно-аддитивной соли янтарной кислоты или фумаровой кислоты с соединениями формулы I и их стереоизомерами, включающий следующие стадии:

а) суспендирование или растворение выбранного соединения формулы I и соответствующей кислоты в подходящем растворителе или смеси растворителей;

б) нагревание смеси, полученной на стадии а), до температуры от примерно 30°C до примерно температуры кипения выбранного растворителя или смеси растворителей, и охлаждение указанной смеси до комнатной температуры;

с) необязательно повторение стадии б) несколько раз;

д) отделение и сушка полученного таким образом твердого вещества.

10. Твердая пероральная лекарственная форма, содержащая кислотно-аддитивную соль янтарной кислоты или кислотно-аддитивную соль фумаровой кислоты по любому из п.п. 1-8.

11. Кислотно-аддитивная соль янтарной кислоты или кислотно-аддитивная соль фумаровой кислоты по любому из п.п. 1-8 для применения в качестве лекарственного средства.

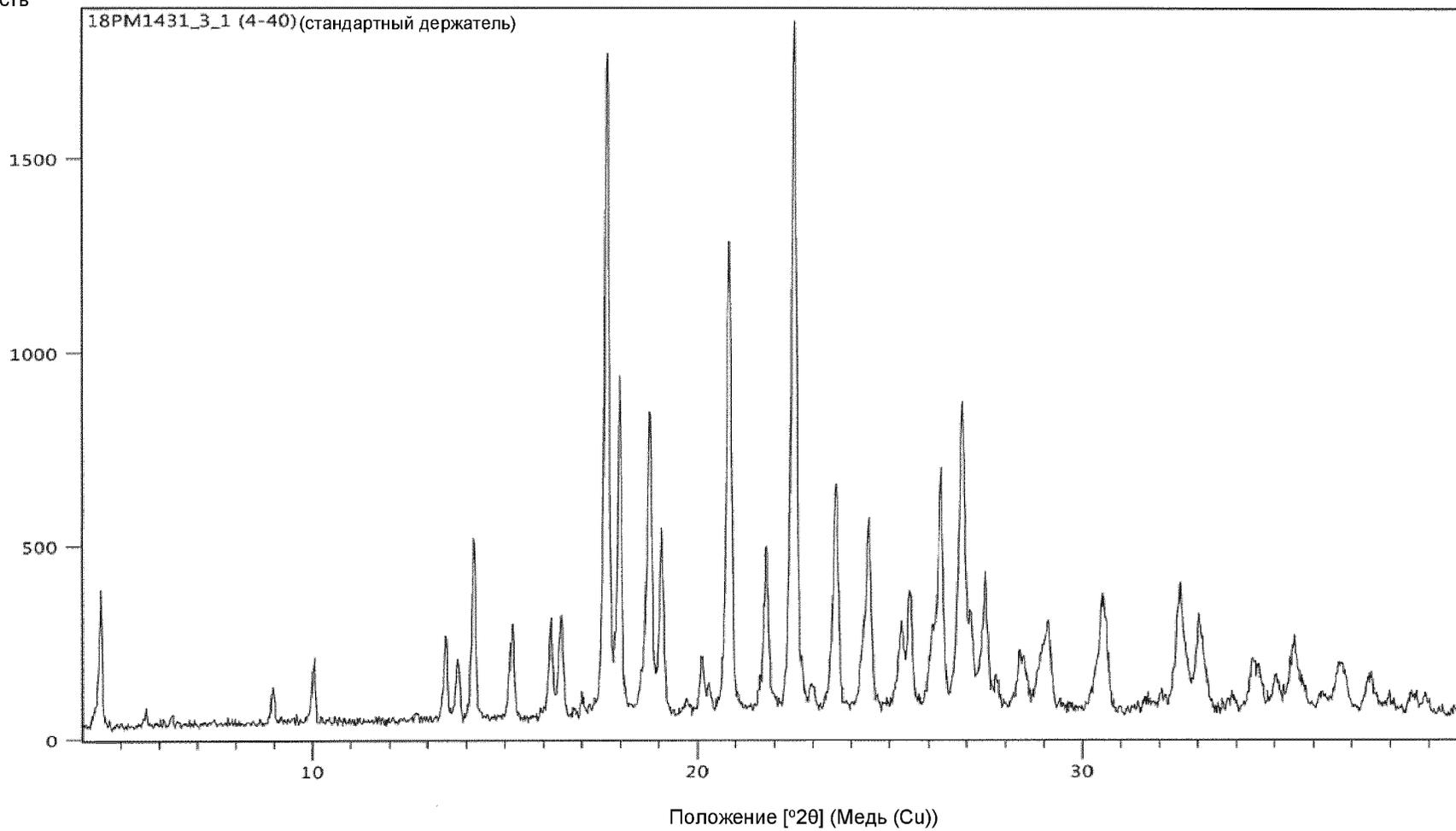
12. Кислотно-аддитивная соль янтарной кислоты или кислотно-аддитивная соль фумаровой кислоты по любому из п.п. 1-8 для применения в способе лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из нейродегенеративных заболеваний, диабета, рака, сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта.

13. Кислотно-аддитивная соль янтарной кислоты или кислотно-аддитивная соль фумаровой кислоты по любому из п.п. 1-8 для применения для лечения состояния по п. 12, где состояние выбрано из группы из одной или более таупатий и болезни Альцгеймера, деменции, бокового амиотрофического склероза (БАС), бокового амиотрофического склероза с когнитивными нарушениями (БАСкн), болезни аргирофильных зерен, поведенческого варианта лобно-височной деменции (пвЛВД), болезни Блюита, хронической травматической энцефалопатии, кортикобазальной дегенерации (КБД), деменции боксеров, диффузных нейрофибриллярных клубков с кальцинозом, синдрома Дауна, семейной деменции британского типа, семейной деменции датского типа, лобно-височной деменции с паркинсонизмом, связанной с хромосомой 17 (FTDP-17), лобно-височной лобарной дегенерации (FTLD), ганглиоглиомы, ганглиоцитомы, болезни Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, глобулярной глиальной таупатии, гваделупского паркинсонизма, болезни Галлервордена-Шпатца (нейродегенерации с отложением железа в мозге 1 типа), свинцовой энцефалопатии, липофусциноза, менингиоангиоматоза, множественной системной атрофии, миотонической дистрофии, болезни Ниманна-Пика (типа С), паллидо-понтон-нигральной дегенерации, паркинсонизм-деменционного комплекса Гуама, болезни Пика (PiD), деменции при болезни Паркинсона, постэнцефалитического паркинсонизма (ПЭП), первичной прогрессирующей афазии, прионных болезней (включая болезнь Крейтцфельдта-Якоба (БКЯ), прогрессирующую афазию со снижением беглости речи, вариантную болезнь Крейтцфельдта-Якоба (вБКЯ)), фатальную семейную бессонницу, куру, прогрессирующего субкортикального глиоза, прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП), семантической деменции, синдрома Стила-Ричардсона-Ольшевского, подострого склерозирующего панэнцефалита, деменции с преобладанием нейрофибриллярных клубков, туберозного склероза, болезни Гентингтона и болезни Паркинсона, предпочтительно одной или более таупатий и болезни Альцгеймера.

14. Способ лечения таупатии, в котором млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, вводят кислотно-аддитивную соль по любому из п.п. 1-8.

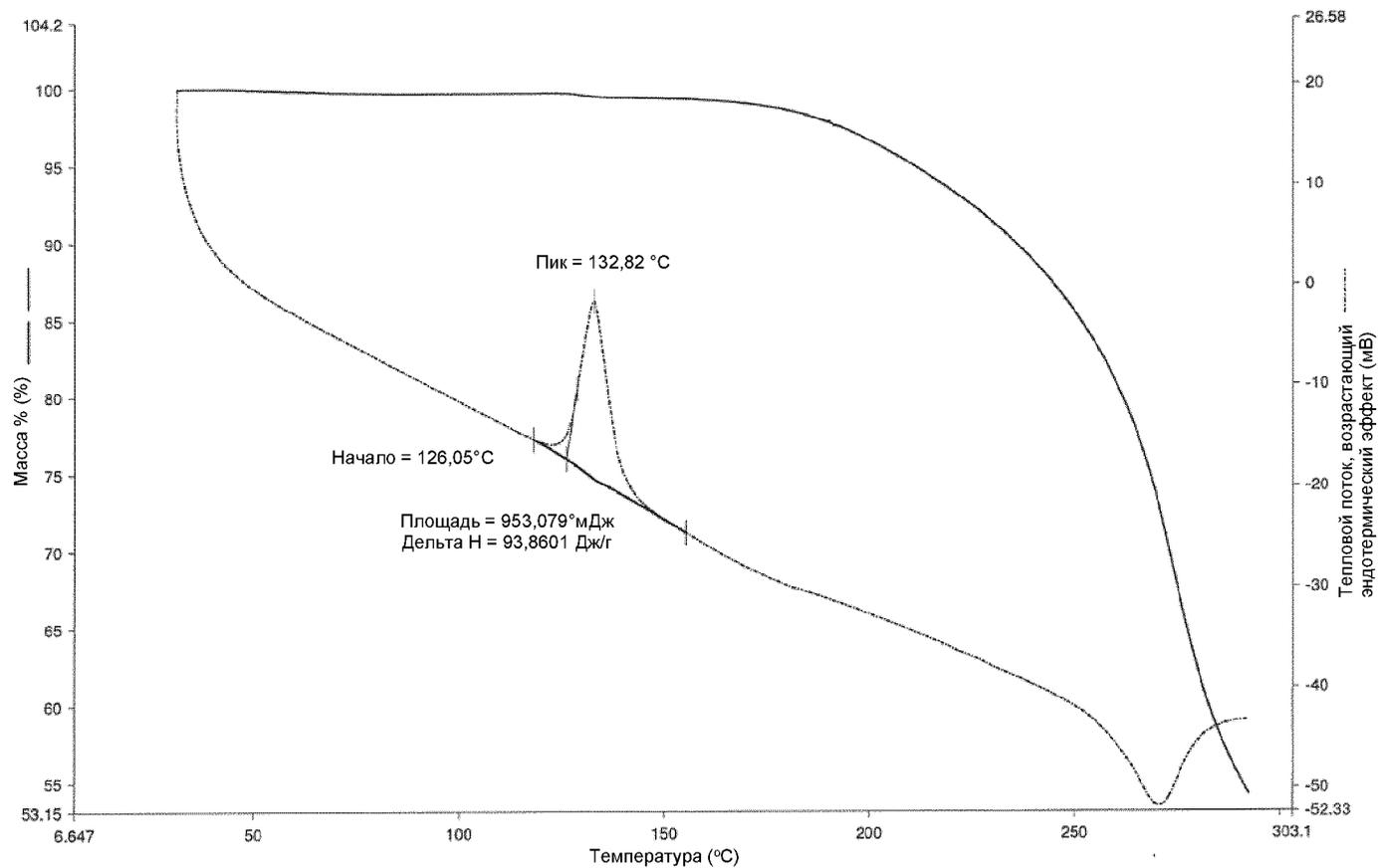
15. Способ ингибирования гликозидазы, в котором систему, экспрессирующую гликозидазу, приводят в контакт с кислотно-аддитивной солью по любому из п.п. 1-8 в условиях *in vitro*, в результате чего обеспечивается ингибирование гликозидазы.

Фигура 1
Интенсивность
пиков



Фигура 3

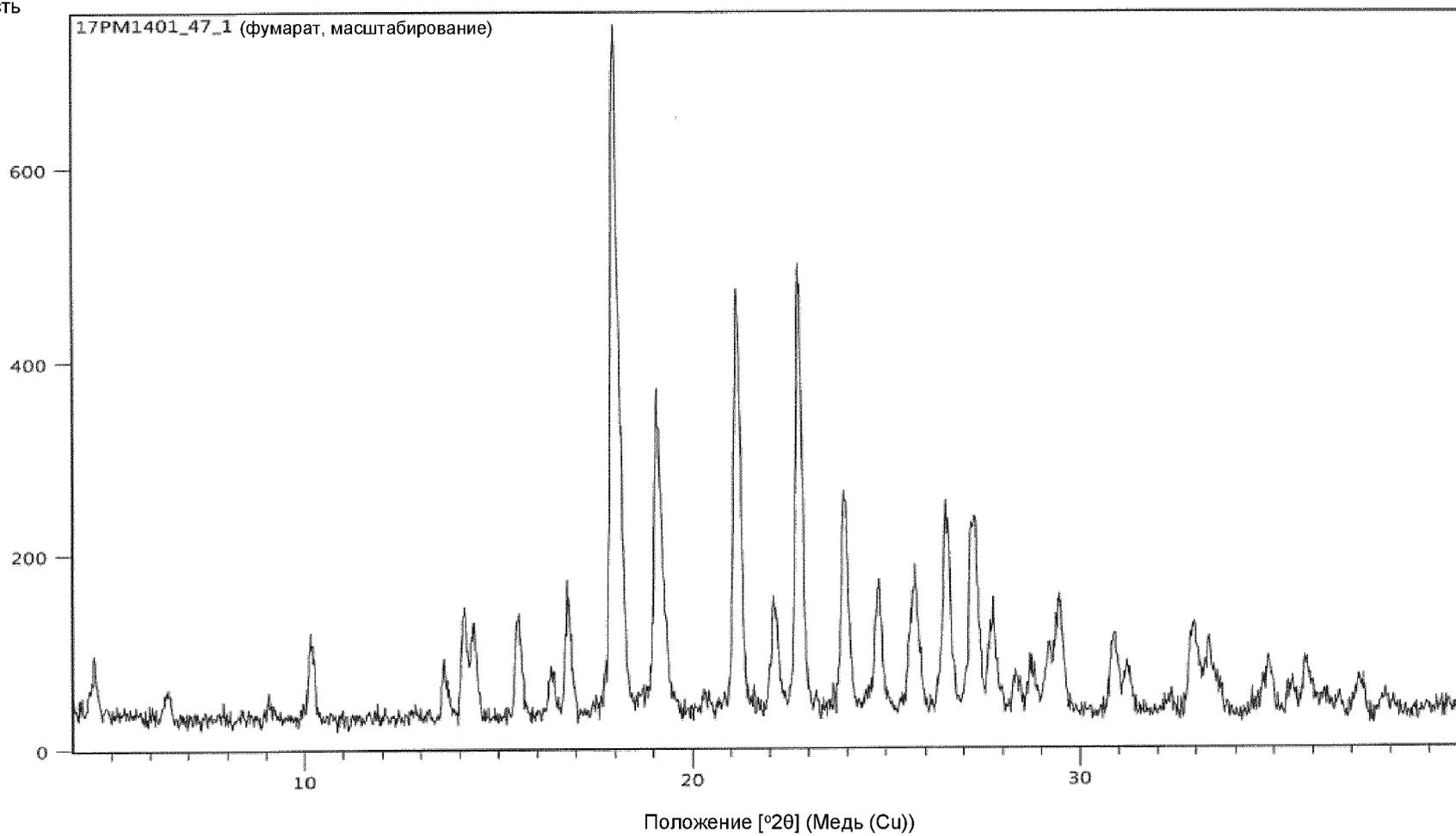
Название файла: X:\TGA002\DATA\A40202S\18PM1431_3_1.stad
 Оператор ID: DC
 Образец ID: 18PM1431_3_1
 Масса образца: 10,154 мг
 Комментарий:



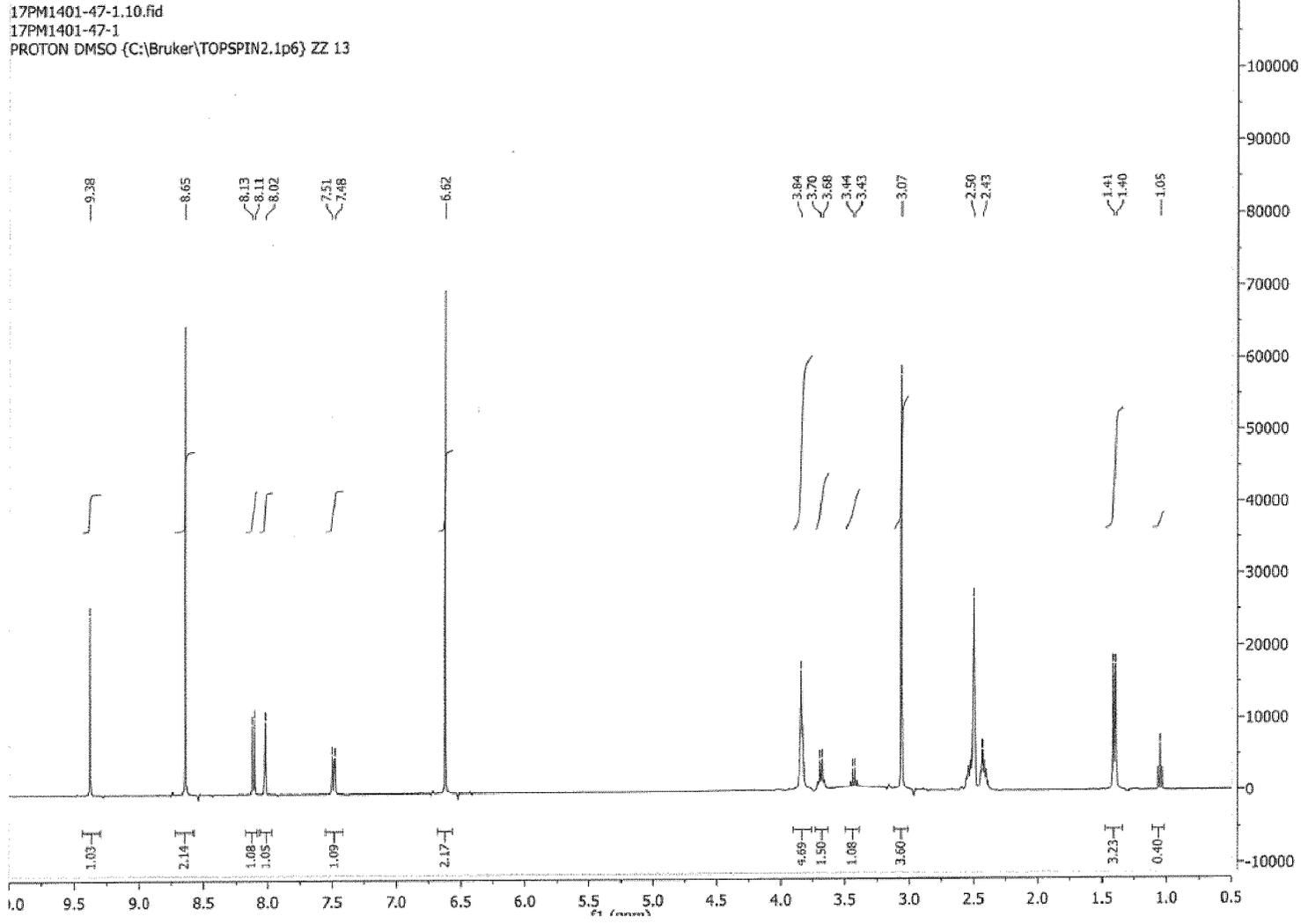
01/05/2018 18:32:33

1) Нагревание от 30,00 °C до 300,00 °C при 10,00 °C/мин

Фигура 4
Интенсивность
пиков

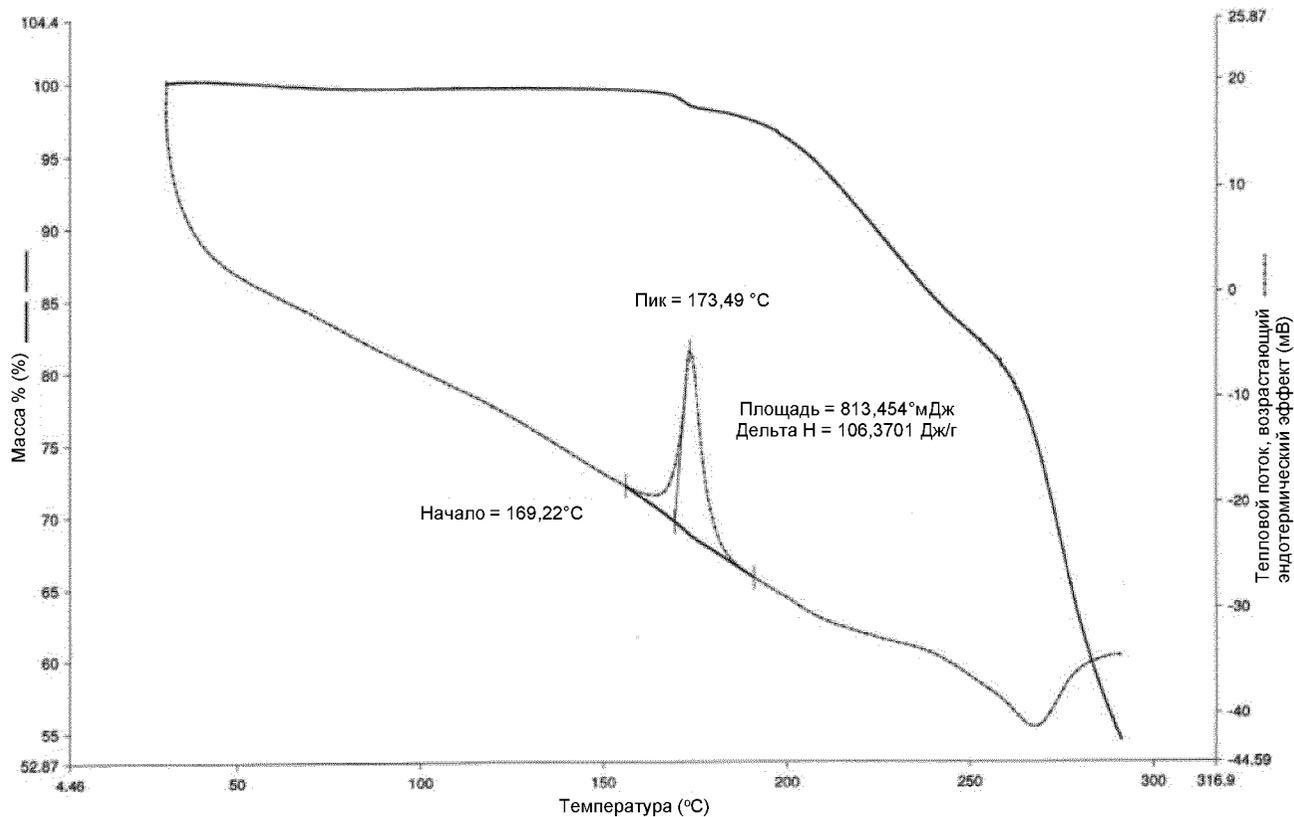


Фигура 5



Фигура 6

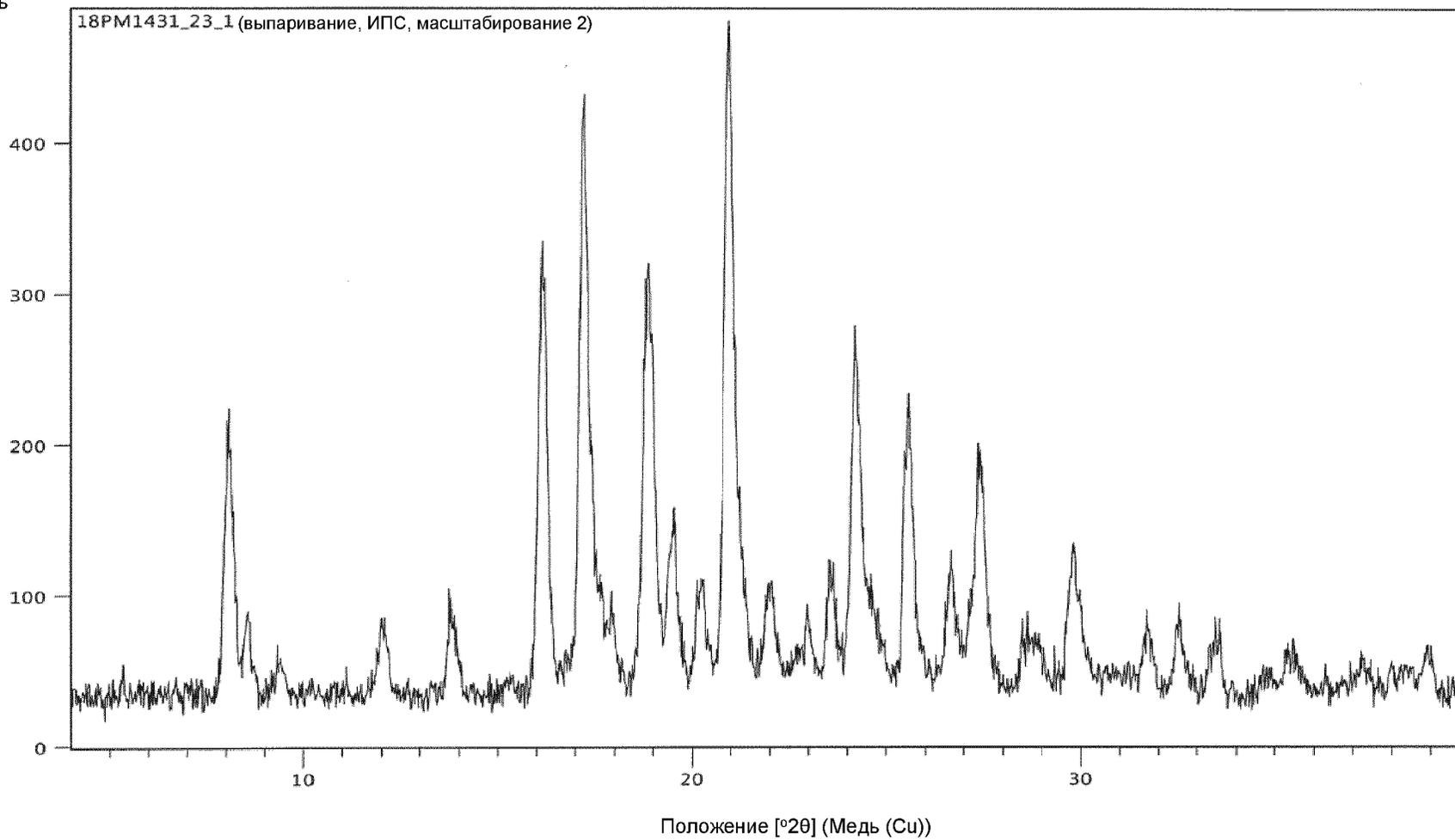
Название файла: ...01_47_1 (фумаратная соль, масштабирование)
 Оператор ID: DC
 Образец ID: 17PM1401_47_1 (фумаратная соль, масштабирование)
 Масса образца: 10,154 мг
 Комментарий:



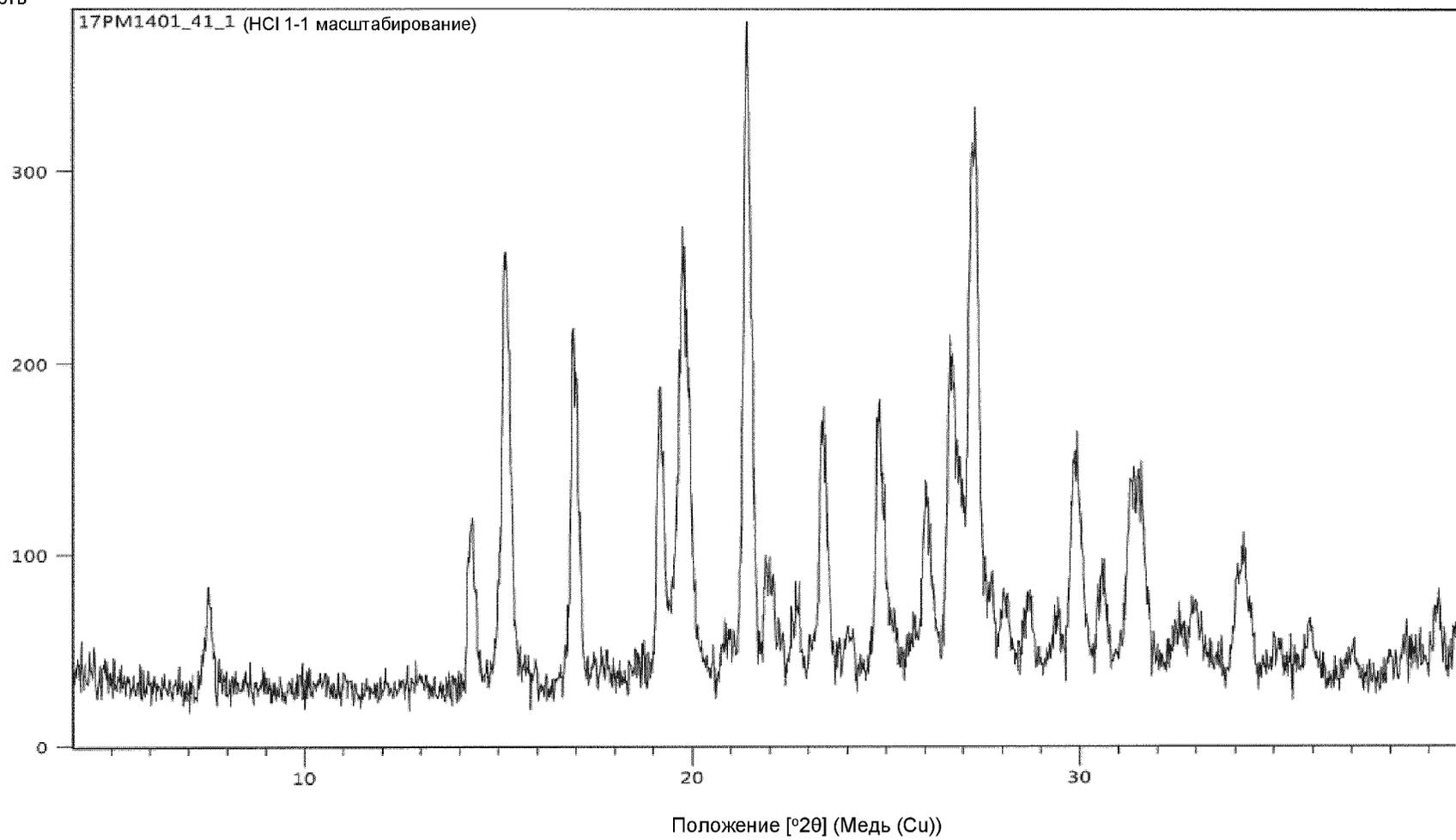
14/11/2017 13:10:56

1) Нагревание от 30,00 °C до 300,00 °C при 10,00 °C/мин

Фигура 7
Интенсивность
пиков

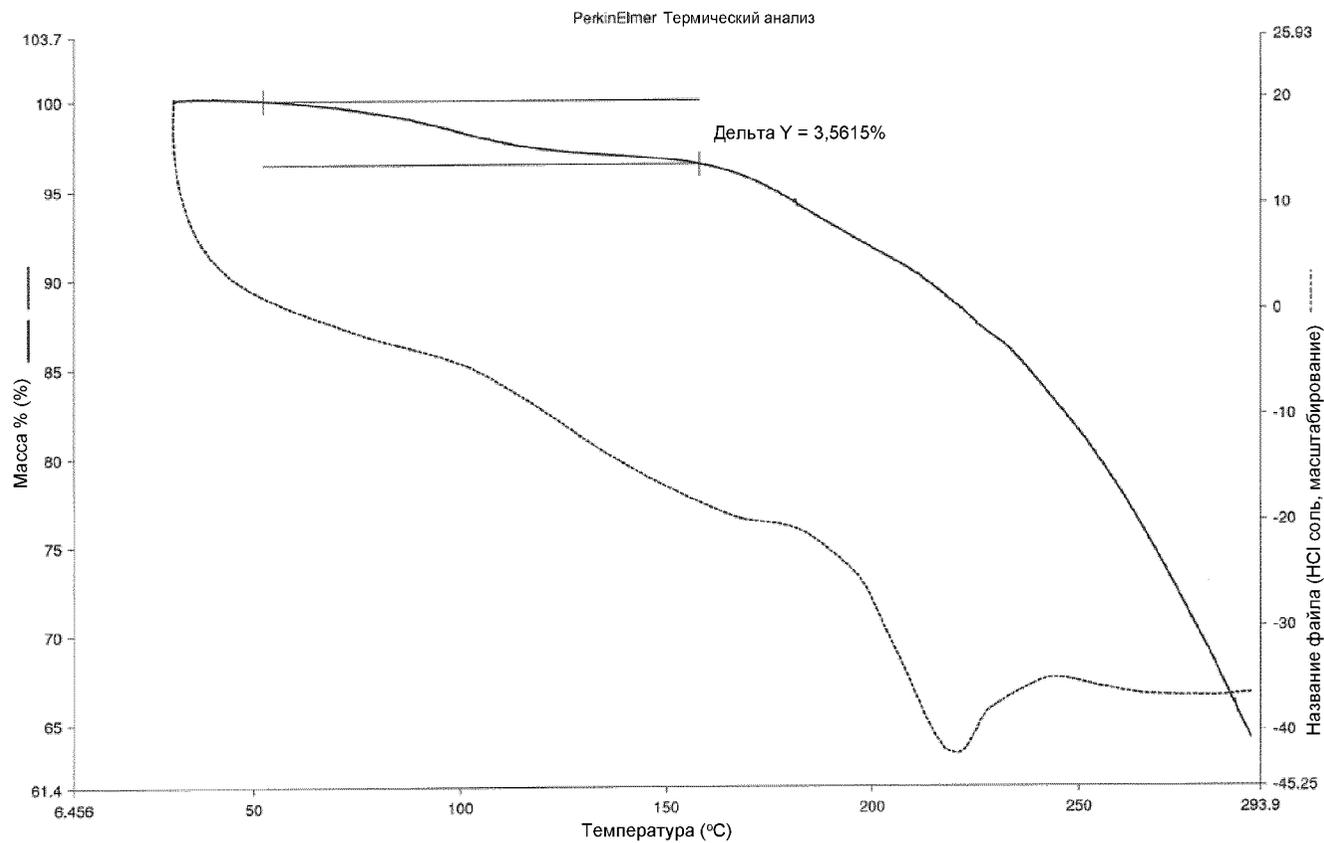


Фигура 9
Интенсивность
пиков



Фигура 10

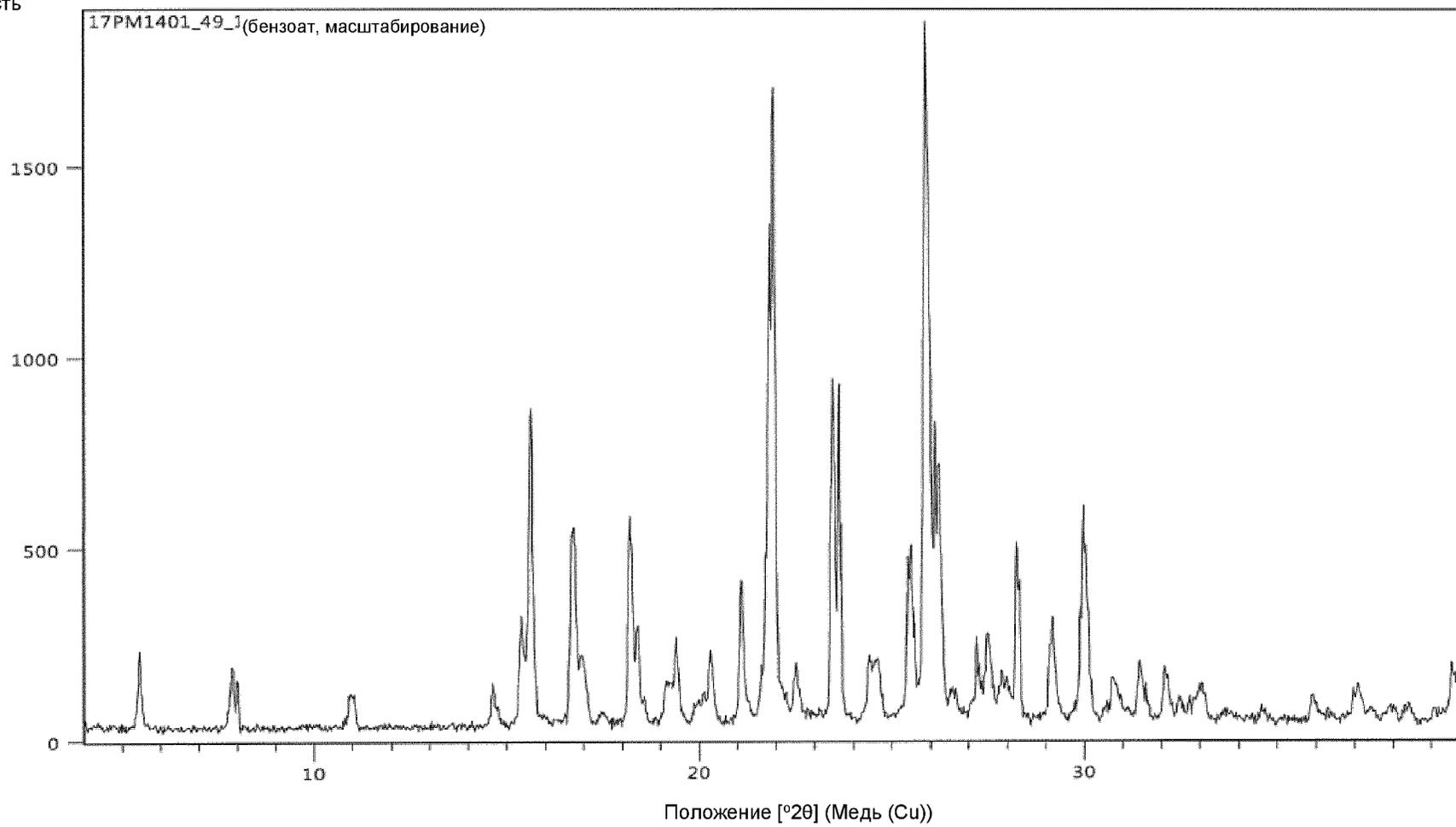
Название файла: X:\17PM1401_41_1 (HCl соль, масштабирование)
 Оператор ID: DC
 Образец ID: 17PM1401_41_1 (HCl соль, масштабирование)
 Масса образца: 7,503 мг
 Комментарий:



14/11/2017 12:05:41

1) Нагревание от 30,00 °C до 300,00 °C при 10,00 °C/мин

Фигура 11
Интенсивность
пиков



Фигура 12

