

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 041208

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.27

(51) Int. Cl. C07D 413/04 (2006.01)
C07D 271/08 (2006.01)

(21) Номер заявки
201890183

(22) Дата подачи заявки
2009.07.07

(54) 1,2,5-ОКСАДИАЗОЛЫ

(31) 61/078,876; 61/150,873

(56) WO-A2-2007075598
US-A1-20060258719

(32) 2008.07.08; 2009.02.09

(33) US

(43) 2019.12.30

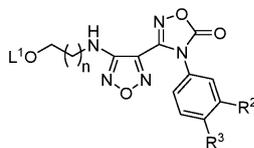
(62) 201500530; 2009.07.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ ХОЛДИНГС
КОРПОРЕЙШН (US)

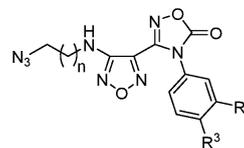
(72) Изобретатель:
Комбс Эндрю П., Юэ Эдди В., Спаркс
Ричард Б., Чжу Вэньюй, Чжоу Цзячэн,
Ли Цяннь, Вен Линкай, Юэ Тай-
Юйэнь, Лю Пинли (US)

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

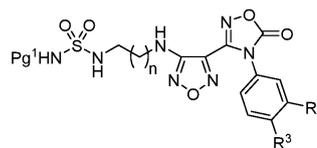
(57) Данное изобретение направлено на производные 1,2,5-оксадиазола формулы F10, F11 и F13, которые являются промежуточными соединениями для получения производных 1,2,5-оксадиазола, являющихся ингибиторами индоламин-2,3-диоксигеназы.



F10



F11



F13

B1

041208

041208 B1

Область изобретения

Данное изобретение относится к производным 1,2,5-оксадиазола, которые являются промежуточными соединениями для получения ингибитора индоламин-2,3-диоксигеназы.

Уровень техники

Триптофан (Trp) представляет собой неотъемлемую аминокислоту, необходимую для биосинтеза белков, ниацина и нейромедиатора 5-гидрокситриптамина (серотонин). Фермент индоламин-2,3-диоксигеназа (также известный как INDO или IDO) катализирует первую, ограничивающую скорость стадию разложения L-триптофана до N-формил-кинуренина. В человеческих клетках, истощение Trp в результате действия IDO - это очевидный противомикробный эффекторный механизм, индуцируемый гамма-интерфероном (IFN- γ). Стимуляция IFN- γ индуцирует активацию IDO, что ведет к истощению Trp, таким образом останавливая рост Trp-зависимых внутриклеточных патогенов, таких как *Toxoplasma gondii* и *Chlamydia trachomatis*. Активность IDO также включает антипролиферативное действие на многочисленные опухолевые клетки, и индукция IDO наблюдается *in vivo* в ходе отторжения аллогенных опухолей, указывая на возможную роль данного фермента в процессе отторжения опухоли (Daubener, et al., 1999, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 467: 517-24; Taylor, et al., 1991, *FASEB J.*, 5: 2516-22).

Наблюдалось, что клетки HeLa, культивируемые совместно с лимфоцитами периферической крови (PBLs), приобретают ингибирующий иммунитет фенотип путем регуляции активности IDO. Считается, что уменьшение пролиферации PBL при обработке интерлейкином-2 (IL2) является результатом высвобождения IDO клетками опухоли в ответ на секрецию IFN γ PBL. Данный эффект изменяли обработкой 1-метил-триптофаном (1MT) - специфическим ингибитором IDO. Допускается, что активность IDO в клетках опухоли может служить цели ослабления противоопухолевых реакций (Logan, et al., 2002, *Immunology*, 105: 478-87).

В последнее время больше внимания уделяется иммунорегулирующей роли истощения Trp. Несколько линий доказательств свидетельствуют, что IDO вовлечен в индукцию иммунной толерантности. Исследования беременности, резистентности опухоли, хронических инфекций и аутоиммунных заболеваний у млекопитающих показали, что клетки, которые экспрессируют IDO, могут подавлять реакции T-клеток и способствовать толерантности. Ускоренный катаболизм наблюдается при заболеваниях и расстройствах, связанных с иммунной активацией клеток, например, инфекция, злокачественное новообразование, аутоиммунные заболевания и СПИД, а также в ходе беременности. Например, повышенные уровни интерферонов и повышенные уровни метаболитов Trp в моче наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях; был выдвинут постулат, что системное или местное истощение Trp, которое возникает при аутоиммунных заболеваниях, возможно, связано с дегенерацией и симптомами истощения при этих заболеваниях. В подтверждение данной гипотезы, высокие уровни IDO наблюдались в клетках, выделенных из синовия артритных суставов. Уровни интерферонов также повышаются у людей, инфицированных вирусом иммунодефицита (ВИЧ), и повышение уровней интерферона связано с прогнозом ухудшения. Таким образом, допускается, что IDO индуцируется хронической ВИЧ-инфекцией, и, кроме того, его содержание увеличивается при оппортунистических инфекциях, и что хроническая потеря Trp иницирует механизмы, ответственные за кахексию, слабумие, понос и, возможно, иммуносупрессию у больных СПИДом (Brown, et al., 1991, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 294: 425-35). С этой точки зрения недавно было продемонстрировано, что ингибирование IDO может увеличивать уровни специфических по отношению к вирусу T-клеток и одновременно уменьшать количество инфицированных вирусом макрофагов на модели ВИЧ у мышей (Portula et al., 2005, *Blood*, 106: 2382-90).

Считается, что IDO играет роль в процессах угнетения иммунитета, которые предупреждают отторжение эмбриона в матке. Более 40 лет назад наблюдали, что в ходе беременности генетически незрелое оплодотворенное яйцо млекопитающих выживает, невзирая на прогноз иммунологии пересадки ткани (Medawar, 1953, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 7: 320-38). Анатомический отсек матери и утробного плода и антигенная незрелость утробного плода не могут полностью объяснить выживания аллотрансплантированного эмбриона. В последнее время внимание сосредоточено на иммунологической толерантности матери. Поскольку IDO экспрессируется человеческими синцитиотрофобластными клетками, и системная концентрация триптофана снижается на протяжении нормальной беременности, выдвинута гипотеза, что экспрессия IDO в материнско-эмбрионном интерфейсе необходима для предупреждения иммунологического отторжения эмбрионного аллотрансплантата. Чтобы проверить данную гипотезу, беременных мышей (с сингенными или аллогенными утробными плодами) подвергали действию 1MT, и наблюдалось быстрое, индуцируемое T-клетками отторжение всех аллогенных оплодотворенных яиц. Таким образом, по-видимому, путем катаболизма триптофана оплодотворенное яйцо млекопитающих подавляет активность T-клеток и защищает себя от отторжения, а блокирование катаболизма триптофана в ходе мышинной беременности позволяет материнским T-клеткам провоцировать отторжение аллотрансплантированного эмбриона (Munn, et al., 1998, *Science*, 281: 1191-3).

Последующие доказательства механизма иммунорезистентности опухолей, основанной на разложении триптофана под действием IDO, полученные в результате наблюдения, что большинство человеческих опухолей конститутивно экспрессируют IDO, и что экспрессия IDO клетками иммуногенной опухоли мыши предупреждает их отторжение предварительно иммунизированными мышами. Такое влияние

сопровождается отсутствием аккумуляции специфических Т-клеток в месте опухоли и может быть частично обращено системным лечением мышей ингибитором IDO, при отсутствии заметной токсичности. Таким образом, это наводит на мысль, что эффективность терапевтической вакцинации больных раком может быть повышена сопутствующим введением ингибитора IDO (Uyttenhove et al., 2003, *Nature Med.*, 9: 1269-74). Также продемонстрировано, что ингибитор IDO, 1-МТ, может осуществлять синергетическое действие с химиотерапевтическими средствами с целью уменьшения роста опухолей у мышей, указывая на то, что ингибирование IDO также может усиливать противоопухолевую активность обычной цитотоксической терапии (Muller et al., 2005, *Nature Med.*, 11: 312-9).

Один из механизмов, которые способствуют отсутствию иммунологической реакции против опухолей, может заключаться в презентации антигенов опухоли толерогенными хозяина APCs. Также описано подмножество экспрессирующих IDO человеческих антиген-презентирующих клеток (APCs), соэкспрессирующих CD123 (IL3RA) и CCR6 и подавляющих пролиферацию Т-клеток. Как зрелые, так и незрелые CD123-положительные дендритные клетки подавляли активность Т-клеток, и такая подавляющая IDO активность блокировалась 1MT (Munn, et al., 2002, *Science*, 297: 1867-70). Также продемонстрировано, что дренирующие опухоль лимфатические узлы у мышей (TDLNs) содержат подмножество плазмацитоидных дендритных клеток (pDC), которые конститутивно экспрессируют иммуносупрессивные уровни IDO. Несмотря на содержание только 0,5% клеток лимфатического узла, *in vitro* эти pDC мощно подавляют реакции Т-клеток на антигены, презентованные непосредственно pDC, а также доминирующим образом подавляют реакции Т-клеток на антигены третьей стороны, презентованные несупрессорными APCs. В пределах популяции pDC, большая часть опосредствованной функциональным IDO супрессорной активности отделена с новым подмножеством pDC, соэкспрессирующих маркер В-выстилки CD19. Таким образом, выдвинута гипотеза, что опосредствованное IDO угнетение pDCs в TDLNs создает местное микроокружение, которое мощно подавляет противоопухолевые реакции Т-клеток хозяина (Munn, et al., 2004, *J. Clin. Invest.*, 114 (2) : 280-90).

IDO разлагает индолный фрагмент триптофана, серотонина и мелатонина, и инициирует выработку нейроактивных и иммунорегулирующих метаболитов, коллективно известных как кинуренины. Путем локального истощения триптофана и увеличения проапоптотических кинуренинов IDO, экспрессирующийся дендритными клетками (DCs), может существенно поражать пролиферацию и выживание Т-клеток. Индукция IDO в DCs может быть распространенным механизмом делеционной толерантности, которой управляют регуляторные Т-клетки. Поскольку можно ожидать, что такие толерогенные реакции действуют при разнообразных физиопатологических состояниях, метаболизм триптофана и продуцирование кинуренина могут представлять критический интерфейс между иммунной и нервной системами (Grohmann, et al., 2003, *Trends Immunol.*, 24: 242-8). При состояниях постоянной иммунной активации, доступность свободного Trp в сыворотке уменьшается и, как результат сниженной выработки серотонина, серотонинергические функции также могут быть нарушены (Wirleitner, et al., 2003, *Curr. Med. Chem.*, 10: 1581-91).

Интересно, что при введении интерферона- α наблюдалась индукция нейропсихиатрических побочных эффектов, таких как депрессивные симптомы и изменения когнитивной функции. Прямое влияние на серотонинергическую нейромедиацию, возможно, способствует таким побочным эффектам. Кроме того, поскольку активация IDO приводит к снижению уровней триптофана, прекурсора серотонина (5-НТ), IDO может играть роль в развитии таких нейропсихиатрических побочных эффектов, уменьшая центральный синтез 5-НТ. К тому же, метаболиты кинуренинов, например, 3-гидрокскинуренин (3-OH-KYN) и хинолиновая кислота (QUIN) оказывают токсичное действие на функции мозга. 3-OH-KYN может вызывать окислительный стресс, увеличивая выработку реакционноспособных форм кислорода (ROS), и QUIN может вызывать избыточную стимуляцию рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) в гиппокампе, что приводит к апоптозу и атрофии гиппокампа. Как избыточная выработка ROS, так и атрофия гиппокампа, вызванная избыточной стимуляцией NMDA, связаны с депрессией (Wieners and Maes, 2004, *J. Psychiatry Neurosci.*, 29: 11-17). Таким образом, активность IDO может играть роль в механизме депрессии.

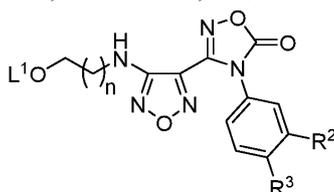
Созданы низкомолекулярные ингибиторы IDO для лечения или предупреждения связанных с IDO заболеваний, таких как описанные выше. Например, оксадиазол и другие гетероциклические ингибиторы IDO раскрыты в патенте США 2006/0258719 и патенте США 2007/0185165. В публикации PCT WO 99/29310 раскрыты способы изменения опосредствованного Т-клетками иммунитета, включающие изменение местных внеклеточных концентраций триптофана и метаболитов триптофана, с применением ингибитора IDO, такого как 1-метил-DL-триптофан, п-(3-бензофуранил)-DL-аланин, п-[3-бензо(b) тиенил]-DL-аланин и 6-нитро-L-триптофан (Munn, 1999). В WO 03/087347, также опубликованной как Европейский Патент 1501918, раскрыты способы получения антиген-презентирующих клеток для увеличения или уменьшения толерантности Т-клеток (Munn, 2003). Соединения, которые обладают ингибирующей индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) активностью, дополнительно раскрыты в WO 2004/094409; и публикация патентной заявки США № 2004/0234623 направлена на способы лечения субъекта с раком или инфекцией путем введения ингибитора индоламин-2,3-диоксигеназы в комбинации с другими схемами лечения.

В свете экспериментальных данных, которые указывают на роль IDO в угнетении иммунитета, ре-

зистентности и/или отторжении опухоли, хронических инфекциях, ВИЧ-инфекции, СПИДе (в частности, его проявлениях, таких как кахексия, слабоумие и понос), аутоиммунных заболеваниях или расстройствах (таких как ревматоидный артрит) и иммунологической толерантности и предотвращении отторжения эмбриона in utero, желательными являются терапевтические средства, направленные на угнетение разложения триптофана путем ингибирования активности IDO. Ингибиторы IDO могут применяться для активации Т-клеток и, таким образом, усиления активации Т-клеток, когда Т-клетки угнетены беременностью, злокачественным новообразованием или вирусом, например, ВИЧ. Ингибирование IDO может также быть важной стратегией лечения для пациентов с неврологическими или нейропсихиатрическими заболеваниями или расстройствами, такими как депрессия. Соединения и способы в данном описании помогают удовлетворить существующую потребность в модуляторах IDO.

Сущность изобретения

В данном изобретении предлагаются, в частности, соединения формулы F10



F10

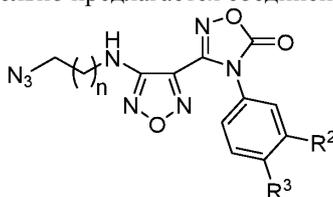
или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} -алкилсульфонил, C_{1-6} -галогеналкилсульфонил или (6-14-членный арил)-сульфонил;

R^2 представляет собой Cl, Br, CF_3 , CH_3 или CN;

R^3 представляет собой H или F;

n равно 1 или 2.

В данном изобретении дополнительно предлагается соединение формулы F11



F11

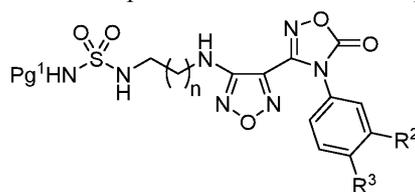
или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^2 представляет собой Cl, Br, CF_3 , CH_3 или CN;

R^3 представляет собой H или F;

n равно 1 или 2.

В данном изобретении дополнительно предлагается соединение формулы F13



F13

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Pg^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы;

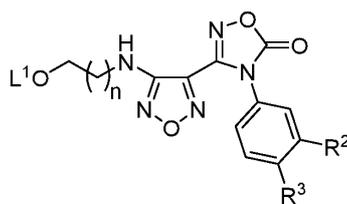
R^2 представляет собой Cl, Br, CF_3 , CH_3 или CN;

R^3 представляет собой H или F;

n равно 1 или 2.

Подробное описание изобретения

В данном изобретении предлагается соединение формулы F10



F10

или его фармацевтически приемлемая соль, где
L1 представляет собой C₁₋₆алкилсульфонил, C₁₋₆галогеналкилсульфонил или (6-14-членный арил)-сульфонил;

R² представляет собой Cl, Br, CF₃, CH₃ или CN;

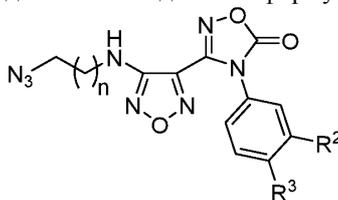
R³ представляет собой H или F;

n равно 1 или 2.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой Br, R³ представляет собой F и n равно 2.

В некоторых вариантах L¹ представляет собой метансульфонил.

Также в данном изобретении предлагается соединение формулы F11



F11

или его фармацевтически приемлемая соль, где

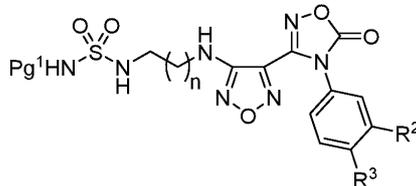
R² представляет собой Cl, Br, CF₃, CH₃ или CN;

R³ представляет собой H или F;

n равно 1 или 2.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой Br, R₃ представляет собой F и n равно 2.

Также в данном изобретении предлагается соединение формулы F13



F13

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Pg¹ представляет собой защитную группу для аминогруппы;

R² представляет собой Cl, Br, CF₃, CH₃ или CN;

R³ представляет собой H или F;

n равно 1 или 2.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой Br, R₃ представляет собой F и n равно 2.

В некоторых вариантах Pg¹ представляет собой (C₁₋₆алкил)-OC(O)-.

В некоторых вариантах Pg¹ представляет собой трет-бутоксикарбонил.

В некоторых вариантах соединения по изобретению и их соли являются в существенной мере выделенными. "В существенной мере выделенный" означает, что соединение по меньшей мере частично или в существенной мере выделено из окружения, в котором оно была образовано или найдено. Частичное выделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением по изобретению. Существенное выделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97%, или по меньшей мере приблизительно 99 мас.% соединения по изобретению или его соли. Способы выделения соединений и их солей шаблонно описаны в уровне техники.

Данное изобретение также включает соли соединений, описанных в данном описании. В данном описании "соли" обозначают производные раскрытых соединений, где начальное соединение модифицировано путем превращения существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры солей включают, не ограничиваясь ими, соли минеральных кислот (например, HCl, HBr, H₂SO₄) или органических кислот (например, уксусная кислота, бензойная кислота, трифторуксусная ки-

слота) и основных остатков, таких как амины; соли щелочного металла (например, Li, Na, K, Mg, Ca) или органического основания (например, триалкиламмоний) и кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Соли по данному изобретению могут быть синтезированы из начального соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, традиционными химическими способами. В целом, такие соли могут быть получены реакцией свободной кислоты или основания указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси двух растворителей; в целом, неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил (ACN), являются предпочтительными.

"Фармацевтически приемлемые соли" по данному изобретению включают подмножество "солей", описанных выше, которые представляют собой традиционные нетоксичные соли начального соединения, образованные, например, с нетоксичными неорганическими или органическими кислотами. Перечни пригодных солей можно найти у Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых включена в данное описание путем ссылки во всей ее полноте. Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в данном описании для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые являются, в пределах контекста звукового медицинского диагноза, пригодными для применения в контакте с тканями человеческого существа и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, с рациональным соотношением пользы/риска. Методы синтеза Соединения по данному изобретению могут быть получены различными путями, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по данному изобретению могут быть синтезированы с применением описанных ниже способов, вместе с синтетическими методами, известными из уровня техники в области синтетической органической химии или их вариаций, как будет понятно специалистам в данной области.

Соединения по данному изобретению могут быть получены из легко доступных начальных материалов, с использованием следующих общих способов и методик. Следует понимать, что в случае указания типичных или предпочтительных условий (т.е. температура реакции, длительность реакции, молярное соотношение реагентов, растворители, давление и т.п.) способа получения, могут также быть использованы другие условия процесса, если не указано противоположное. Оптимальные условия реакции могут варьировать для конкретных используемых реагентов или растворителей, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области шаблонными методами оптимизации.

Контроль процессов, описанных в данном описании, может быть осуществлен в соответствии с любым пригодным способом, известным из уровня техники. Например, образование продукта может контролироваться спектроскопическими средствами, например, спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), спектроскопия в инфракрасной области, спектрофотометрия (например, в видимой или УФ-области) или масс-спектрометрия; или хроматографическими методами, например, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография. Соединения, полученные в ходе реакций, могут быть очищены любым пригодным способом, известным из уровня техники. Например, хроматография ВЭЖХ (среднее давление) на подходящем адсорбенте (например, силикагель, кремния диоксид и т.п.), или препаративная тонкослойная хроматография; дистилляция; сублимация, растирание или перекристаллизация.

Получение соединений может включать введение и удаление защитных групп для различных химических групп. Потребность во введении и удалении защитной группы, а также выбор соответствующих защитных групп может быть легко осуществлен специалистом в данной области. Химия защитных групп описана, например, в Wuts and Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006, которая включена в данное описание путем ссылки во всей ее полноте.

Реакции способов, описанных в данном описании, могут осуществляться в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут в существенной мере не реагировать с начальными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых осуществляются реакции, т.е. температурах, которые могут варьировать от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Реакция получения может быть осуществлена в растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от стадии реакции, может быть выбран подходящий растворитель(и) для конкретной указанной стадии реакции. Подходящие растворители включают воду, алканы (например, пентан, гексан, гептан, циклогексан и т.п., или смесь указанных растворителей), ароматические растворители (например, бензол, толуол, ксилен и т.п.), спирты (например, метанол, этанол, изопропанол и т.п.), эфиры (например, диалкиловые эфиры, трет-бутилметилэфир (МТБЭ), тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан и т.п.), сложные эфиры (например, этилацетат, бутилацетат и т.п.), галогенированные растворители (например, дихлорметан (ДХМ), хлороформ, дихлорэтан, тетрахлорэтан), диметилформамид (ДМФА), диметилсульфоксид (ДМСО), ацетон, ацетонитрил (ACN), гексаметилфосфорамид (ГМФА) и N-метилпирролидон (NMP). Такие растворители могут применяться в водных или безводных формах.

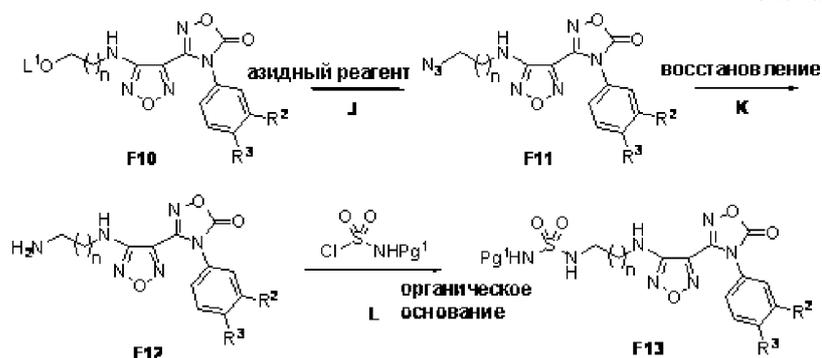
Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено любым из многочисленных

способов, известных из уровня техники. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию, с использованием "хиральной разделяющей кислоты", которая представляет собой оптически активную органическую кислоту, образующую соль. Подходящие разделяющие агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, например, формы D- и L-винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных сульфокамфорных кислот. Разделение рацемических смесей может также быть осуществлено элюацией на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав смеси растворителей для элюации может быть определен специалистом в данной области.

Соединения по изобретению могут быть получены, например, с использованием реакционных путей и способов, описанных ниже.

Способы и промежуточные соединения по данному изобретению пригодны для получения ингибиторов IDO. Общая схема получения соединений F15 по изобретению показана на схеме 1.

Схема 1



Обращаясь к схеме 1, в изобретении предлагается способ получения соединений формулы F10, F11, F13 или ее солей, где Pg¹ представляет собой защитную группу для аминогруппы.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой Br, R₃ представляет собой F, и n равно 1.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой Br, R₃ представляет собой F, и n равно 2.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой Cl, R₃ представляет собой F, и n равно 1.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой Cl, R₃ представляет собой F, и n равно 2.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой CF₃, R₃ представляет собой F, и n равно 1.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой CF₃, R₃ представляет собой F, и n равно 2.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой CF₃, R₃ представляет собой H, и n равно 1.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой CF₃, R₃ представляет собой H, и n равно 2.

В некоторых вариантах R₂ представляет собой CN, R₃ представляет собой F, и n равно 1.

Защитные группы для аминогруппы регулярно применяются в органическом синтезе для предупреждения нежелательных реакций аминогруппы при осуществлении целевого превращения. Защитные группы для аминогруппы позволяют легко осуществить ковалентное присоединение к атому азота, а также селективное отщепление от атома азота. Разнообразные защитные группы для аминогруппы, широко классифицированные как алкоксикарбонил (например, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc) и т.п.), ацил (например, ацетил (Ac), бензоил (Bz) и т.п.), сульфонил (например, метансульфонил, трифторметансульфонил и т.п.), арилалкил (например, бензил, дифенилметил, трифенилметил (тритил) и т.п.), алкенилалкил (например, аллил, пренил и т.п.), диарилметиленил (например, (C₆H₅)₂C=N и т.п.), и силил (например, трет-бутилдиметилсилил, триизопропилсилил и т.п.), известные специалисту в данной области. Химия защитных групп для аминогруппы описана в Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., pp 696-926, John Wiley & Sons: New York, 2006. В некоторых вариантах Pg¹ может представлять собой алкоксикарбонил (например, трет-бутоксикарбонил).

Защитные группы для аминогруппы, описанные выше, могут быть подходящим образом удалены с использованием многочисленных доступных реагентов для удаления защитной группы с аминогруппы, которые являются специфическими для разных групп, упомянутых выше, без воздействия на другие целевые фрагменты соединения.

Группа трет-бутоксикарбонил может быть отщеплена (например, гидролизом) от атома азота, например, обработкой кислотой (например, трифторуксусной кислотой, толуолсульфоновой кислотой, хлористоводородной кислотой и т.п.); комбинацией реагентов (например, смесь хлорангидрида уксусной кислоты и метанола), которая, как известно, образует кислоту; или кислотой Льюиса (например, BF₃·Et₂O). Группа бензилоксикарбонил может быть отщеплена (например, гидрогенолизом) от атома азота, например, обработкой водородом и катализатором (например, палладий на угле). В некоторых вариантах реагент для удаления защитной группы с аминогруппы может быть трифторуксусной кислотой. В некоторых вариантах реагент для удаления защитной группы с аминогруппы содержит трифторуксусную

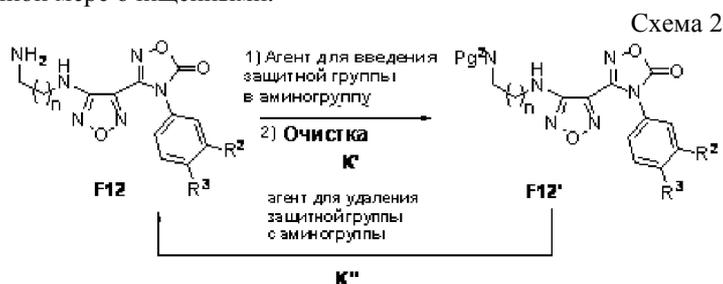
кислоту и >0,5%, об. воды, например, >1,0%, об. воды, >1,5%, об. воды, >2,0%, об. воды, от приблизительно 2% до приблизительно 10%, об. воды, от приблизительно 10% до приблизительно 20%, об. воды или от приблизительно 20% до приблизительно 50%, об. воды. В некоторых вариантах реагент для удаления защитной группы с аминогруппы может быть смесью трифторуксусной кислоты и воды в объемном соотношении приблизительно 98:2. В некоторых вариантах реагент для удаления защитной группы с аминогруппы может быть хлористоводородной кислотой, необязательно в растворителе (например, вода, ТГФ или диоксан). В таких вариантах хлористоводородная кислота может быть прибавлена в концентрации приблизительно 4н, например, приблизительно 1н, приблизительно 2н, приблизительно 3н, приблизительно 5н, приблизительно 6 н, приблизительно 7н, приблизительно 8н, приблизительно 9н или приблизительно 10н. В некоторых вариантах удаление защитной группы можно осуществлять в спирте (например, изопропанол). В некоторых вариантах стадию М (схема 1) можно осуществлять при температуре от приблизительно -10°C до приблизительно 60°C, например, от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C, от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C, от приблизительно 25°C до приблизительно 45°C или от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C.

На стадии L (схема 1), соединение формулы F13 может быть получено путем обработки соединения формулы F12 или его соли Pg^1-NH -сульфонилхлоридом, необязательно в растворителе, с последующей обработкой полученной смеси органическим основанием, с получением соединения формулы F13. В ходе указанной стадии L (схема 1) первичный амин F12 превращается в сульфонилмочевину F13 с использованием защищенного амино-сульфонилхлорида ($Pg^1-NH-SO_2Cl$). Защищенный амино-сульфонилхлорид может быть получен и немедленно использован в реакции с F12. Защитная группа может быть выбрана как любая из защитных групп, известных из уровня техники для защиты аминов или сульфонамидов (выше). В некоторых вариантах Pg^1 может быть алкоксикарбонильной группой (например, трет-бутоксикарбонил). В таких вариантах алкоксикарбонил NH -сульфонилхлорид может быть получен реакцией спирта (например, этанол, трет-бутиловый спирт и т.п.) с хлорсульфоилизоцианатом ($ClS(O)_2NCO$). Подходящие растворители для этой реакции включают, не ограничиваясь ими, галогенированные растворители, например, дихлорметан и т.п. Органическое основание может быть любым основанием, которое служит для нейтрализации HCl , образованного в ходе реакции первичного амина, например, F12, и защищенного амино-сульфонилхлорида. Органическое основание может включать ациклические третичные амины, например, три(C_{1-6})алкиламин (например, триэтиламин, диизопропилэтиламин (ДИПЭА) и т.п.), циклические третичные амины (например, N -метилпиперидин, 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан (ДАБЦО) и т.п.). В некоторых вариантах органическим основанием может быть триэтиламин. В некоторых вариантах данную стадию можно осуществлять при температуре от приблизительно -10°C до приблизительно 60°C, например, от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C, от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C, от приблизительно 25°C до приблизительно 45°C или от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C.

Органические соединения могут быть восстановлены до низшей степени окисления с использованием восстанавливающих агентов. Восстановление обычно включает добавление атомов водорода или удаление атомов кислорода из группы. Органические азиды, например F11, могут быть восстановлены до аминов, например, F12 (стадия К, схема 1) добавлением водорода, в форме элементарного водорода или с использованием гидридного реагента (например, $NaBH_4$, $LiAlH_4$ и т.п.); с использованием трифенилфосфина; или с использованием комбинации натрия йодида, хлортриметилсилана и метанола. В некоторых вариантах соединение формулы F12 может быть получено восстановлением соединения формулы F11 или его соли. В некоторых вариантах восстановление можно осуществлять в присутствии йодида натрия, хлортриметилсилана и метанола. В некоторых вариантах молярное соотношение йодида натрия и хлортриметилсилана может составлять приблизительно 1,0, например, приблизительно 0,9, приблизительно 0,95, приблизительно 1,0, приблизительно 1,05 или приблизительно 1,1. В некоторых вариантах хлортриметилсилан может быть прибавлен к смеси F11, йодида натрия и метанола как раствор в метаноле. В некоторых вариантах стадию К (схема 1) можно осуществлять при приблизительно комнатной температуре, например, от приблизительно 10°C до приблизительно 50°C, от приблизительно 15°C до приблизительно 40°C, от приблизительно 20°C до приблизительно 30°C или от приблизительно 25°C до приблизительно 30°C.

Аминные соединения F12 в некоторых случаях может быть сложно получить в существенной мере чистой форме по данным ВЭЖХ или ЯМР-спектроскопии и т.п. Без намерения связываться с теорией, считается, что некоторые из указанных аминов, возможно, сложно очищать хроматографией на силикагеле из-за увеличения высокого сродства по отношению к силикагелю или из-за нежелательного разложения в ходе очистки. В таких вариантах обращаясь к схеме 2, соединение формулы F12 может быть очищено путем реакции соединения формулы F12 с защитным агентом для аминогруппы, с получением соединения формулы F12' или его соли, где Pg^2N представляет собой защищенный амин. За введением защиты (стадия К') может следовать очистка соединения формулы F12', с получением очищенного соединения формулы F12', и реакция очищенного соединения формулы F12' с агентом для удаления защитной группы с аминогруппы (стадия К''), с получением очищенного соединения формулы F12. Защитные

агенты для аминогруппы и агенты для удаления защитной группы с аминогруппы известны специалисту в данной области, например, из Wuts и Greene (там же). В некоторых вариантах защитный агент для аминогруппы представляет собой ди-трет-бутилкарбонат (Boc_2O). В таких вариантах Pg^2N представляет собой трет-бутоксикарбонил-NH. В таких вариантах реагент для удаления защитной группы с аминогруппы представляет собой реагент, пригодный для удаления защитной группы Boc (выше). В таких вариантах реагент для удаления защитной группы с аминогруппы представляет собой кислоту (например, хлористоводородная кислота, трифторуксусная кислота т.п.), необязательно в растворителе (например, вода, ТГФ или диоксан). В некоторых вариантах хлористоводородная кислота может быть прибавлена в концентрации приблизительно 4 н, например, приблизительно 1 н, приблизительно 2 н, приблизительно 3 н, приблизительно 5 н, приблизительно 6 н, приблизительно 7 н, приблизительно 8 н, приблизительно 9 н или приблизительно 10 н. В некоторых вариантах снятия защиты можно осуществлять в спирте (например, изопропанол). В некоторых вариантах стадию К' или К" можно осуществлять при температуре от приблизительно -10°C до приблизительно 60°C , например, от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C , от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C , от приблизительно 25°C до приблизительно 45°C или от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C . Подходящие способы очистки известны специалисту в данной области и могут включать хроматографию, кристаллизацию, сублимацию и т.п. В некоторых вариантах очистку можно осуществлять хроматографией на силикагеле. В целом, чистоту соединений определяют физическими способами, например, измерением температуры плавления (в случае твердого вещества), получения ЯМР-спектра или разделения методом ВЭЖХ. Если температура плавления снижается, если нежелательные сигналы в ЯМР-спектре уменьшены или если внешние пики на хроматограмму ВЭЖХ удалены, соединение можно назвать очищенным. В некоторых вариантах соединения являются в существенной мере очищенными.

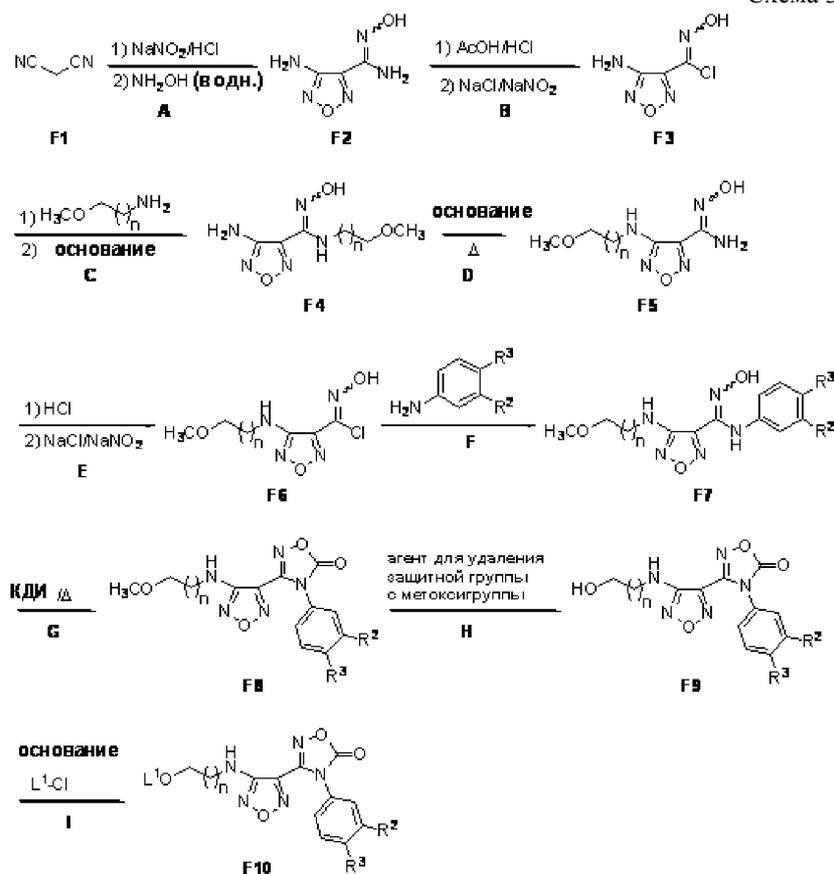


В некоторых вариантах соединение формулы F11 (схема 1) может быть получено путем обработки соединения формулы F10 или его соли, где L1 может быть выбран из алкилсульфонил (например, метансульфонил), галогеналкилсульфонил (например, трифторметансульфонил), арилсульфонил (например, толуолсульфонил) и т.п.; с азидным реагентом, с получением соединения формулы F11 (стадия J). В некоторых вариантах L1 представляет собой алкилсульфонил. Азидные реагенты включают любой реагент, способный к продуцированию нуклеофильного иона азиды. Примеры азидных реагентов включают азиды щелочных металлов (например, азид натрия, азид калия и т.п.). В некоторых необязательных вариантах, азидный реагент, например, азид натрия может использоваться в комбинации с йодидом натрия. Пригодными растворителями для такого превращения являются полярные растворители, в том числе ДМФА, ДМСО, NMP и т.п. В некоторых вариантах Стадию J можно осуществлять в ДМФА. Стадию J можно осуществлять при повышенной температуре, например, от приблизительно 40°C до приблизительно 100°C , от приблизительно 50°C до приблизительно 90°C или от приблизительно 60°C до приблизительно 80°C . В некоторых вариантах Стадию J можно осуществлять приблизительно при 50°C . В некоторых вариантах Стадию J можно осуществлять приблизительно при 85°C .

Соединение формулы F10 или его соль может быть получено в результате последовательности стадий, показанных на схеме 3. Получение промежуточного соединения, 4-амино-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида F2 описано в J. Heterocycl. Chem. (1965), 2, 253, которая включена в данное описание путем ссылки во всей ее полноте, и его превращение в хлороксим F3 описано в Synth. Commun. (1988), 18, 1427, которая включена в данное описание путем ссылки во всей ее полноте. Амины (например, первичные или вторичные амины, в том числе амины, которые содержат защищенную функциональную группу, например, этиламин, 2-метоксиэтиламин или диметиламин) могут сочетаться с хлороксимом F3, необязательно в растворителе (например, этилацетате), со следующим добавлением органического основания (например, триэтиламина или ДИПЭА, для гашения HCl, образующегося в ходе реакции), с получением амидоксима соединения F4. Реорганизация таких соединений, как F4, с целью перемещения аминогруппы на кольцевой атом углерода и аминогруппы на атом углерода оксима, с получением соединений F5, может быть осуществлена обработкой F4 основанием (например, KOH, NaOH, LiOH, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, $\text{Al}(\text{OH})_3$ и т.п.), необязательно в растворителе (например, вода, этанол, этиленгликоль и т.п.), и кипячением реакционной смеси с обратным холодильником при повышенной температуре например, приблизительно 70°C , приблизительно 80°C , приблизительно 90°C , приблизительно 100°C , приблизительно 110°C , приблизительно 120°C , приблизительно 130°C , приблизительно 140°C , приблизи-

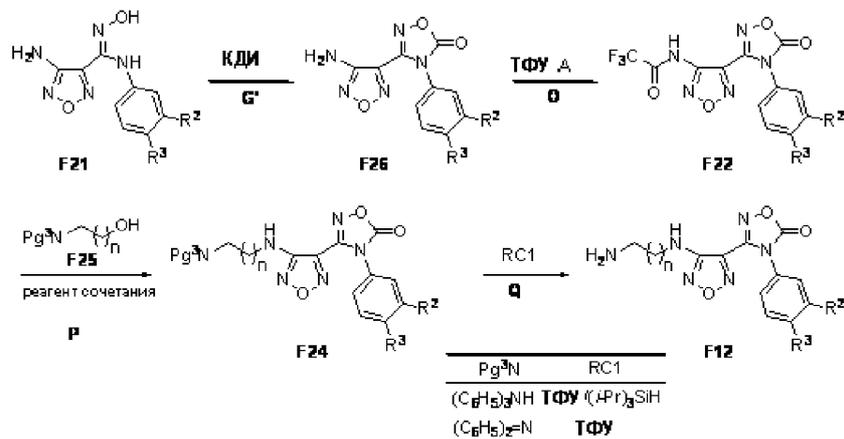
тельно 150°C, приблизительно 160°C, приблизительно 170°C, приблизительно 180°C, приблизительно 190°C или приблизительно 200°C. Амидоксим F5 может быть активирован снова как хлороксим F6 добавлением F5 к кислой водной смеси, содержащей хлористоводородную кислоту и, необязательно, уксусную кислоту. В этом способе превращения F5 на F6, кислая смесь F5 может быть нагрета до температуры приблизительно 45°C, например, приблизительно 30°C, приблизительно 40°C, приблизительно 50°C или приблизительно 60°C, для растворения. Хлорид натрия может быть прибавлен к полученному раствору, а затем обработан нитритным реагентом, который может необязательно присутствовать как водный раствор, при температуре ниже приблизительно 0°C, например, ниже приблизительно -10°C, ниже приблизительно -5°C, ниже приблизительно 5°C или ниже приблизительно 10°C. Нитритный реагент способен образовывать нитрит-анион. Нитритные реагенты включают нитрит щелочного металла (например, нитрит натрия, нитрит калия и т.п.) и органический нитрит (например, тетраэтиламмония нитрит), который включает органический катион. В некоторых вариантах этилацетат, ТГФ или диоксан может использоваться как соразтворитель. Хлороксим F6 может сочетаться с ароматическими аминами, например, производными анилина, необязательно в полярном растворителе (например, метанол, вода, этанол и т.п.) при повышенной температуре, например, приблизительно 50°C, приблизительно 60°C, приблизительно 70°C, приблизительно 80°C, приблизительно 90°C, приблизительно 100°C, приблизительно 110°C или приблизительно 120°C, необязательно в присутствии неорганического основания (например, KHCO_3 , NaHCO_3), с получением ариламидоксима F7. В некоторых вариантах неорганическое основание может присутствовать в форме водного раствора. В некоторых вариантах неорганическое основание может быть прибавлено к реакционной смеси при повышенной температуре. Функциональная группа амидоксим F7 далее может быть защищена как оксадиазолон с использованием 1,1'-карбонилдимидазолов (КДИ) в растворителе (например, этилацетат, диоксан, ТГФ и т.п.) при повышенной температуре, например, приблизительно 50°C, приблизительно 60°C, приблизительно 70°C, приблизительно 80°C, приблизительно 90°C или приблизительно 100°C. Метоксигруппа F8 далее может быть преобразована в гидроксильную группу в F9 с использованием агента для удаления защитной группы с метоксигруппы, известного специалисту в данной области, например, см. Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., pp 24-30, John Wiley & Sons: New York, 2006. Например, добавлением трибромида бора к холодному (например, от приблизительно -78°C до приблизительно 25°C, например, от приблизительно -78°C до приблизительно 10°C, от приблизительно -78°C до приблизительно 0°C, от приблизительно -78°C до приблизительно -10°C, от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C или от приблизительно 0°C до приблизительно 10°C) раствору F8, необязательно в растворителе, например, галогенированном растворителе (например, ДХМ, хлороформ и т.п.) или этилацетате. Первичная гидроксильная группа в F9 далее может быть активирована как группа L1O- (см. F10), которая уходит, последовательной обработкой L1Cl, необязательно в растворителе (например, этилацетат или ДХМ), и органическим основанием, чтобы нейтрализовать образованный HCl (например, триэтиламин или ДИПЭА). L1, например, может быть выбран из алкилсульфонила (например, метансульфонил), галогеналкилсульфонила (например, трифторметансульфонил), арилсульфонила (например, толуолсульфонил) и т.п. Соединение F10 далее может быть обработано каким-либо нуклеофилом для вытеснения (например, по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$) группы L¹O, которая уходит.

Схема 3



Альтернативно, соединение формулы F12 может быть получено в результате последовательности стадий, изображенных на схеме 4.

Схема 4

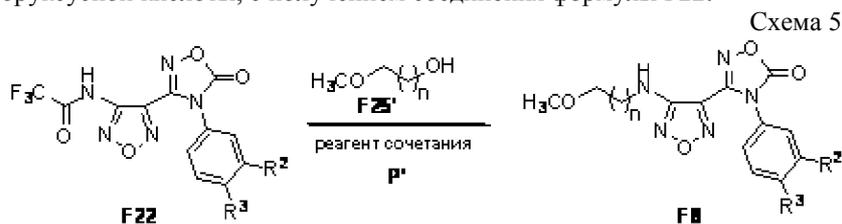


Обращаясь к схеме 4, в некоторых вариантах соединение формулы F12 может быть получено путем реакции соединения формулы F24 или его соли, где Pg^3N представляет собой защищенный амин (например, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C-NH}$, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C=N}$ и т.п.); с агентом для удаления защитной группы с аминогруппы, с получением соединения формулы F12. Обработка соединения F24 с целью замены Pg^3N на NH_2 (стадия Q) может быть осуществлена способами удаления защитной группы с конкретного амина, известными специалисту в данной области, например, описанными в Wuts and Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., pp 696-926, John Wiley & Sons: New York, 2006. В некоторых вариантах если Pg^3N представляет собой $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{C=N}$, агент для удаления защитной группы может представлять собой: кислоту, например, органическую кислоту (например, трифторуксусная кислота, метансульфоновая кислота и т.п.) или неорганическую кислоту (например, хлористоводородная кислота); водород и палладий; или кислотный гидроксилламин (NH_2OH). В некоторых вариантах если Pg^3N представляет собой $-(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C-CN}$, агент для удаления защитной группы может включать органическую кислоту (например, метансульфоновая кислота, трифторуксусная кислота и т.п.) и необязательно органическое соединение силана; водород и палладий; или натрий в нашатырном спирте. Органические соединения силана представляют

собой соединения, которые содержат по меньшей мере одну связь Si-H, и остальные группы, присоединенные к кремнию, представляют собой алкил, арил или их комбинацию. Примеры органических соединений силана включают триалкилсилан (например, три(изопропил)силан), триарилсилан (например, трифенилсилан) или дифенилметилсилан. Стадию Q можно осуществлять при температуре от приблизительно -10°C до приблизительно 60°C , например, от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C , от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C , от приблизительно 25°C до приблизительно 45°C или от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C .

Соединения F24, которые представляют собой защищенные вторичные амины, могут быть получены реакцией Мицунобу спиртов F25 с защищенными первичными аминами F22 в присутствии реагента сочетания (стадия P). Реагент сочетания может быть комбинацией третичного фосфина, такого как триарилфосфин (например, трифенилфосфин) или триалкилфосфина (например, трибутилфосфин) и диалкилазодикарбоксилата. Диалкилазодикарбоксилаты имеют общую структуру: ROOC-N=N-COOR , где R может быть алкильной группой (например, диизопропилазодикарбоксилат, диэтилазодикарбоксилат или ди-п-хлорбензилазодикарбоксилат). Без намерения связываться с теорией, считается, что защита аминогруппы с помощью трифторацетильного фрагмента (например, в F22) предупреждает побочные реакции и улучшает выход вторичного амина F24. Гидроксильная группа спиртов, например, F25 может быть активирована в присутствии реагента сочетания. Аминный нуклеофил может вытеснить активированную гидроксильную группу с образованием вторичного амина. Реакцию Мицунобу можно осуществлять в растворителе, например, эфире, таком как ТГФ, диоксан, диалкиловый эфир и т.п.; галогенированных растворителях, например, дихлорметане, хлороформе и т.п.; неполярных растворителях, например, бензоле, толуоле и т.п.; полярных апротонных растворителях, например, ДМФА, ГМФА и т.п. В некоторых вариантах соединения формулы F24 может быть получено путем обработки соединения формулы F22 или его соли соединением формулы F25 или его солью и реагентом сочетания с получением соединения формулы F24. В некоторых вариантах эту стадию можно осуществлять при температуре от приблизительно -10°C до приблизительно 60°C , например, от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C , от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C , от приблизительно 25°C до приблизительно 45°C или от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C .

Соединения F22 могут быть получены в ходе двухстадийного способа (стадии G' и O) из соединений F21. Соединения F21 могут быть обработаны 1,1'-карбонилдиимидазолом (КДИ), необязательно в растворителе (например, этилацетате или ТГФ), при повышенной температуре, например, приблизительно 50°C , например, приблизительно 60°C , приблизительно 65°C , приблизительно 70°C , приблизительно 80°C или приблизительно 90°C , для превращения амидоксима в соединениях F21 в оксадиазолон, присутствующий в соединениях F26. Указанные соединения F26, в свою очередь, могут быть обработаны ангидридом трифторуксусной кислоты, необязательно в растворителе (например, ДХМ, ТГФ, диоксане или этилацетате) в присутствии органического основания (например, пиридин, триэтиламин, ДИПЭА и т.п.), с получением соединений F22. В некоторых вариантах соединения формулы F22 может быть получено путем обработки соединения формулы F21 или его соли карбонилдиимидазолом (КДИ) с образованием соединения формулы F26 или его соли, с последующей обработкой соединения формулы F26 ангидридом трифторуксусной кислоты, с получением соединения формулы F22.



Обращаясь к схеме 5 (стадия P') и базируясь на упомянутом выше описании реакции Мицунобу, в другом аспекте изобретения предлагается способ получения соединений формулы F8 или их солей, где R_2 , R_3 и n определены в данном описании, который включает реакцию соединения формулы F22 или его соли и соединения формулы F25' или его соли с реагентом сочетания, необязательно в растворителе (например, ТГФ, диалкиловый эфир или дихлорметан) с образованием соединения формулы F8. В некоторых вариантах эту стадию можно осуществлять при температуре от приблизительно -10°C до приблизительно 60°C , например, от приблизительно -10°C до приблизительно 0°C , от приблизительно 0°C до приблизительно 25°C , от приблизительно 25°C до приблизительно 45°C или от приблизительно 45°C до приблизительно 60°C .

В данном описании термин "алкил", при использовании отдельно или вместе с дополнительными терминами, которые обозначают фрагменты, обозначает насыщенную углеводородную, линейную или разветвленную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и т.п.

В данном описании термин "арил" обозначает ароматическую углеводородную группу, которая может быть моно- или полициклической и содержит от 6 до 14 атомов углерода. Примеры арильной группы включают фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и т.п.

В данном описании термин "алкилсульфонил" обозначает сульфонильную группу, замещенную алкильной группой: алкил-S(O)₂-. Примеры алкилсульфонильных групп включают метансульфонил, этансульфонил и т.п.

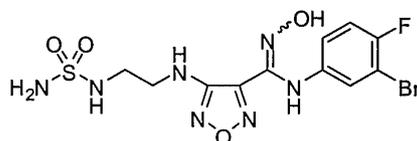
В данном описании термин "галогеналкилсульфонил" обозначает сульфонильную группу, замещенную галогеналкильной группой. Примеры галогеналкилсульфонильных групп включают трифторметансульфонил, 1,1,1-трифторэтансульфонил и т.п.

В данном описании термин "арилсульфонил" обозначает сульфонильную группу, замещенную арильной группой или замещенной арильной группой, где заместители в арильной группе выбраны из галогена, нитро, C₁₋₄алкила и C₁₋₄галогеналкила.

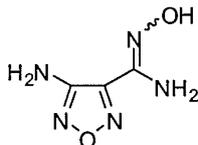
Изобретение будет описано более подробно с помощью конкретных примеров. Следующие примеры приведены для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Для специалистов в данной области будут очевидными различные некритические параметры, которые могут быть изменены или модифицированы с получением по существу таких же результатов. Обнаружено, что соединения из примеров являются ингибиторами IDO по результатам одного или больше анализов, описанных в данном описании.

Примеры

Пример 1

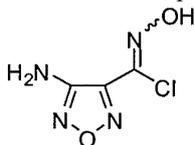


Стадия А. 4-Амино-N'-гидрокси-1,2, 5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.



Малонитрил (Aldrich, продукт № M1407) (320,5 г, 5 моль) добавляют к воде (7 л) нагревают до 45°C и перемешивают в течение 5 мин. Полученный раствор охлаждают на ледяной бане и добавляют натрия нитрит (380 г, 5,5 моль). Когда температура достигает 10°C, добавляют 6 н раствор хлористоводородной кислоты (55 мл). Происходит умеренно экзотермическая реакция, и температура достигает 16°C. После 15 мин охлаждающую баню удаляют и реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 16-18°C. Реакционную смесь охлаждают до 13°C и добавляют 50% водный раствор гидроксиламина (990 г, 15 моль) в виде одной порции. Температуру увеличивают до 26°C. После окончания экзотермической реакции охлаждающую баню удаляют и перемешивание продолжают в течение 1 ч при 26-27°C, затем реакционную смесь медленно нагревают до кипения с обратным холодильником. Кипячение с обратным холодильником продолжают в течение 2 ч и затем реакционную смесь охлаждают в течение ночи. Реакционную смесь перемешивают на ледяной бане и добавляют порциями 6 н раствор хлористоводородной кислоты (800 мл) в течение 40 мин до достижения pH 7,0. Перемешивание продолжают на ледяной бане при 5°C. Остаток собирают фильтрованием, тщательно промывают водой и сушат под вакуумом (50°C) с получением целевого продукта (644 г, 90%). ЖХМС для C₃H₆N₅O₂ (M+H)⁺: соотношение массы к заряду = 144,0. ¹³C ЯМР (75 МГц, CD₃OD): δ 156,0, 145,9, 141,3.

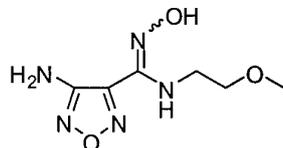
Стадия В. 4-Амино-N-гидрокси-1,2, 5-оксадиазол-3-карбоксимидоила хлорид.



4-Амино-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид (422 г, 2,95 моль) добавляют к смеси воды (5,9 л), уксусной кислоты (3 л) и 6 н раствору хлористоводородной кислоты (1,475 л, 3 экв.) и суспензию перемешивают при 42-45°C до полного растворения. Добавляют натрия хлорид (518 г, 3 экв.) и раствор перемешивают на бане, которая содержит смесь лед/вода/метанол. Добавляют раствор натрия нитрита (199,5 г, 0,98 экв.) в воде (700 мл) в течение 3,5 ч, поддерживая температуру ниже 0°C. После окончания добавления перемешивание продолжают на ледяной бане в течение 1,5 ч и затем реакционную смесь нагревают до 15°C. Осадок собирают фильтрованием, тщательно промывают водой, помещают в этилацетат (3,4 л), обрабатывают безводным натрия сульфатом (500 г) и перемешивают в течение 1 ч. Суспензию

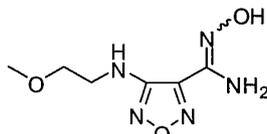
пензию фильтруют сквозь натрия сульфат (200 г) и фильтрат упаривают на роторном вращающемся испарителе. Остаток растворяют в метил трет-бутиловом эфире (5,5 л), обрабатывают углем (40 г), перемешивают в течение 40 мин и фильтруют сквозь бромиллерит. Растворитель удаляют с помощью роторного испарителя, и полученный продукт сушат под вакуумом (45°C) с получением целевого продукта (256 г, 53,4%). ЖХМС для $C_7H_9ClN_4O_2$ (M+H)⁺: соотношение массы к заряду = 162,9. ¹³C ЯМР (100 МГц, CD₃OD): δ 155,8, 143,4, 129,7.

Стадия С. 4-Амино-N'-гидрокси-N'-(2-метоксиэтил)-1, 2, 5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.



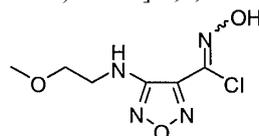
4-Амино-N-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидоилхлорид (200,0 г, 1,23 моль) смешивают с этилацетатом (1,2 л). При 0-5°C 2-метоксиэтиламин (Aldrich, продукт № 143693) (119,0 мл, 1,35 моль) добавляют в виде одной порции при перемешивании. Температуру реакционной смеси увеличивают до 41°C. Реакционную смесь охлаждают до 0-5°C. Добавляют триэтиламин (258 мл, 1,84 моль). После перемешивания в течение 5 мин, ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь промывают водой (500 мл) и рассолом (500 мл), сушат над натрия сульфатом и упаривают с получением целевого продукта (294 г, 119%) в виде темного неочищенного масла. ЖХМС для $C_6H_{12}N_5O_3$ (M+H)⁺: соотношение массы к заряду = 202,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,65 (с, 1H), 6,27 (с, 2H), 6,10 (т, J=6,5 Гц, 1H), 3,50 (м, 2H), 3,35 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,08 (с, 3H).

Стадия D. N'-Гидрокси-4-[(2-метоксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.



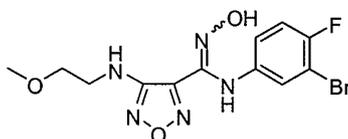
4-Амино-N'-гидрокси-N-(2-метоксиэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид (248,0 г, 1,23 моль) смешивают с водой (1 л). Добавляют калия гидроксид (210 г, 3,7 моль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником при 100°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи (15 ч). Данные ТСХ с использованием 50% раствора этилацетата (содержащего 1% аммония гидроксида) в гексане показывают завершение реакции (для продукта Rf=0,6, для исходного материала Rf=0,5). ЖХМС также показывает завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют этилацетатом (3×1 л). Объединенные растворы этилацетата сушат над натрия сульфатом и упаривают с получением целевого продукта (201 г, 81%) в виде неочищенного твердого вещества практически белого цвета. ЖХМС для $C_6H_{12}N_5O_3$ (M+H)⁺: соотношение массы к заряду = 202,3 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 10,54 (с, 1H), 6,22 (с, 2H), 6,15 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,45 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,35 (м, 2H), 3,22 (с, 3H).

Стадия E. N-Гидрокси-4-[(2-метоксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидоила хлорид.



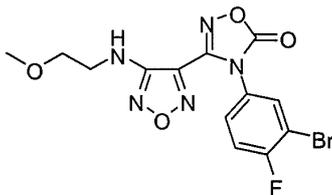
При комнатной температуре N'-гидрокси-4-[(2-метоксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид (50,0 г, 0,226 моль) растворяют в 6,0 М водном растворе хлористоводородной кислоты (250 мл, 1,5 моль). Добавляют натрия хлорид (39,5 г, 0,676 моль) с последующим добавлением воды (250 мл) и этилацетата (250 мл). При 3-5°C предварительно подготовленный водный раствор (100 мл) натрия нитрита (15,0 г, 0,217 моль) медленно добавляют в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивают при 3-8°C, выдерживая при этой температуре в течение 2 ч и затем при комнатной температуре в течение уик-энда. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2×200 мл). Объединенные растворы этилацетата сушат над натрия сульфатом и упаривают с получением целевого продукта (49,9 г, 126%) в виде неочищенного твердого вещества белого цвета. ЖХМС для $C_6H_{10}ClN_4O_3$ (M+H)⁺: соотношение массы к заряду = 221,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,43 (с, 1H), 5,85 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,50 (т, J=5, 6 Гц, 2H), 3,37(дд, J=10,8, 5,6 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H).

Стадия F. N-(3-Бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(2-метоксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.



N-Гидрокси-4-[(2-метоксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидоилхлорид (46,0 г, 0,208 моль) смешивают с водой (300 мл). Смесь нагревают до 60°C. Добавляют 3-бром-4-фторанилин (Oakwood products, продукт № 013091) (43,6 г, 0,229 моль) и перемешивают в течение 10 мин. Добавляют нагретый раствор (300 мл воды) натрия бикарбоната (26,3 г, 0,313 моль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 60°C, выдерживая при этой температуре в течение 20 мин. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют этилацетатом (2×300 мл). Объединенные растворы этилацетата сушат над натрия сульфатом и упаривают с получением целевого продукта (76,7 г, 98%) в виде неочищенного твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС для C₁₂H₁₄BrFN₅O₃ (M+H)⁺: соотношение массы к заряду = 374,0, 376,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) : δ 11,55 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,16 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=6,1, 2,7 Гц, 1H), 6,75 (м, 1H), 6,14 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,48 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,35 (дд, J=10,8, 5,6 Гц, 2H), 3,22 (с, 3H).

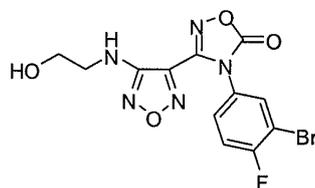
Стадия G. 4-(3-Бром-4-фторфенил)-3-{4-[(2-метоксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.



Смесь N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(2-метоксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида (76,5 г, 0,204 моль), 1,1'-карбонилдидиимдазола (49,7 г, 0,307 моль) и этилацетата (720 мл) нагревают до 60°C и перемешивают в течение 20 мин. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, промывают 1 н раствором HCl (2×750 мл), сушат над натрия сульфатом и упаривают с получением целевого продукта (80,4 г, 98%) в виде неочищенного твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС для C₁₃H₁₂BrFN₅O₄ (M+H)⁺: соотношение массы к заряду = 400,0, 402,0.

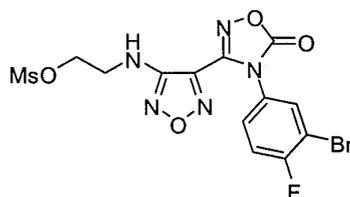
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) : δ 7,94 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=9,1, 2,3 Гц, 1H), 7,42 (м, 1H), 6,42 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,46 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,36 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H).

Стадия H. 4-(3-Бром-4-фторфенил)-3-{4-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.



4-(3-Бром-4-фторфенил)-3-{4-[(2-метоксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (78,4 г, 0,196 моль) растворяют в дихлорметане (600 мл). При -67°C добавляют бора трибромид (37 мл, 0,392 моль) в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревают до -10°C в течение 30 мин. ЖХМС показывает завершение реакции. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. При 0-5°C реакционную смесь медленно гасят насыщенным раствором натрия бикарбоната (1,5 л) в течение 30 мин. Температуру реакционной смеси повышают до 25°C. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2×500 мл, органическая фракция, которая экстрагируется первой, на дне, и органическая фракция, которая экстрагируется второй, вверху). Объединенные органические фракции сушат над натрия сульфатом и упаривают с получением целевого продукта (75 г, 99%) в виде неочищенного твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС для C₁₂H₁₀BrFN₅O₄ (M+H)⁺: соотношение массы к заряду = 386,0, 388,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) : δ 8,08 (дд, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,68 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,33 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,85 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=10,6, 5,6 Гц, 2H), 3,29 (дд, J=11,5, 5,9 Гц, 2H).

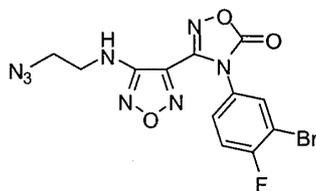
Стадия I. 2-({4-[(3-Бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}амино)этилметансульфонат.



К раствору 4-(3-бром-4-фторфенил)-3-{4-[(2-гидроксиэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (1,5 кг, 3,9 моль, содержит также некоторое количество бромсодержащего соединения) в этилацетате (12 л) добавляют метансульфонилхлорид (185 мл, 2,4 моль) по каплям в течение 1 ч

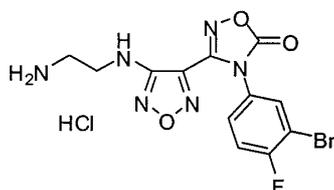
при комнатной температуре. Триэтиламин (325 мл, 2,3 моль) добавляют по каплям в течение 45 мин, во время чего температуру реакционной смеси повышают до 35°C. По прохождении 2 ч реакционную смесь промывают водой (5 л), раствором соли (1 л), сушат над натрия сульфатом, объединяют еще с тремя объемами такой же реакционной смеси и растворители удаляют под вакуумом с получением целевого продукта (7600 г, количественный выход) в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета. ЖХМС для $C_{13}H_{11}BrFN_5O_6SNa$ ($M+Na$)⁺: соотношение массы к заряду = 485,9, 487,9. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,08 (дд, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,58 (т, J=8, 7 Гц, 1H), 6,75 (т, J=5, 9 Гц, 1H), 4,36 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,58 (дд, J=11,2, 5,6 Гц, 2H), 3,18 (с, 3H).

Стадия J. 3-{4-[(2-Азидоэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он.



К раствору 2-({4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}амино)этил метансульфоната (2,13 кг, 4,6 моль, который содержит также некоторое количество бромсодержащего соединения) в диметилформамиде (4 л) при перемешивании в 22 л колбе добавляют натрия азид (380 г, 5,84 моль). Реакционную смесь нагревают до 50°C, выдерживая при этой температуре в течение 6 ч, выливают в смесь лед/вода (8л) и экстрагируют смесью этилацетат/гептан (20 л, 1:1). Органическую фракцию промывают водой (5 л) и раствором соли (5л) и растворители удаляют под вакуумом с получением целевого продукта (1464 г, 77%) в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета. ЖХМС для $C_{12}H_8BrFN_8O_3Na$ ($M+Na$)⁺: соотношение массы к заряду = 433,0, 435,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,08 (дд, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,58 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,75 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,54 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,45 (дд, J=11,1, 5,2 Гц, 2H).

Стадия K. 3-{4-[(2-Аминоэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он гидрохлорид.

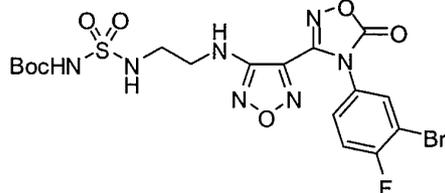


Натрия йодид (1080 г, 7,2 моль) добавляют к 3-{4-[(2-азидоэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (500 г, 1,22 моль) в метаноле (6 л). Смесь перемешивают в течение 30 мин, и в ходе этого периода происходит умеренное выделение тепла. Добавляют по каплям хлортриметилсилан (930 мл, 7,33 моль) в виде раствора в метаноле (1 л) с такой скоростью, чтобы температура не превышала 35°C, и реакционную смесь перемешивают в течение 3,5 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализуют 33 мас.% раствором натрия тиосульфата пентагидрата в воде (~1,5 л), разбавляют водой (4 л) и pH доводят до 9 осторожным добавлением твердого калия карбоната (250 г добавляют маленькими порциями: наблюдается образование пены). Добавляют ди-трет-бутилдикарбонат (318 г, 1,45 моль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Дополнительное количество калия карбоната (200 г) добавляют порциями по 50 г в течение 4 час, чтобы убедиться, что pH составляет приблизительно или выше 9. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, твердое вещество фильтруют, растирают с водой (2 л) и затем с МТБЭ (1,5 л). Всего осуществляют 11 таких циклов (5,5 кг, 13,38 моль). Объединенные твердые вещества растирают со смесью ТГФ/дихлорметан (24 л, 1:1, 4 цикла в колбе роторного испарителя объемом 20 л, 50°C, 1 ч), фильтруют и промывают дихлорметаном (по 3 л каждый цикл) с получением твердого вещества практически белого цвета. Неочищенный материал растворяют при 55°C тетрагидрофураном (5 мл/г), обрабатывают обесцвечивающим углем (2 мас.%) и силикагелем (2 мас.%) и фильтруют в горячем состоянии сквозь броунмиллерит с получением продукта в виде твердого вещества практически белого цвета (5122 г). Объединенные фильтраты МТБЭ, ТГФ и дихлорметан упаривают под вакуумом и хроматографируют (2 кг силикагеля, гептан с градиентом 0-100% этилацетата, 30 л) с получением дополнительной порции продукта (262 г). Объединенные твердые вещества сушат до получения требуемой массы в конвекционной печи (5385 г, 83%).

В колбу объемом 22 л помещают водорода хлорид (4 н раствор в 1,4-диоксане, 4 л, 16 моль). Добавляют порциями трет-бутил-[2-({4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}амино)этил]карбамат (2315 г, 4,77 моль) в виде твердого вещества в течение 10 мин. Суспензию перемешивают при комнатной температуре, и она постепенно превращается в густую

пасту, которую невозможно перемешивать. После стояния в течение ночи при комнатной температуре, пасту суспендируют в этилацетате (10 л), фильтруют, повторно суспендируют в этилацетате (5 л), фильтруют и сушат до получения требуемой массы, с получением целевого продукта в виде твердого вещества белого цвета (объединяют с продуктами других циклов, использовали 5 кг исходного материала, 4113 г, 95%). ЖХМС для $C_{12}H_{11}BrFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: соотношение массы к заряду = 384,9, 386,9. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) : δ 8,12 (м, 4H), 7,76 (м, 1 ч), 7,58 (т, J=8,7 Гц, 1 ч), 6,78 (т, J=6,1 Гц, 1 час), 3,51 (дд, J=11,8, 6,1 Гц, 2H), 3,02 (м, 2H).

Стадия L. трет-Бутил-({[2-(4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]амино)этил]амино}сульфонил)карбамат.



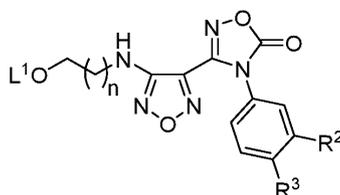
Круглодонную колбу объемом 5 л помещают хлорсульфонилоцианат (Aldrich, продукт № 142662) (149 мл, 1,72 моль) и дихлорметан (1,5 л) и охлаждают с использованием ледяной бани до 2°C. Добавляют по каплям трет-бутанол (162 мл, 1,73 моль) в дихлорметане (200 мл) с такой скоростью, чтобы температура не превысила 10°C. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30-60 мин с получением трет-бутил-[хлорсульфонил]карбамата.

В колбу объемом 22 л помещают 3-{4-[(2-аминоэтил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4R)-она гидрохлорид (661 г, 1,57 моль) и 8,5 л дихлорметана. После охлаждения до -15°C на бане лед/соль, добавляют раствор трет-бутил[хлорсульфонил]карбамата (полученный, как описано выше) с такой скоростью, чтобы температура не превысила -10°C (вреда добавления 7 мин). После перемешивания в течение 10 мин добавляют триэтиламин (1085 мл, 7,78 моль) с такой скоростью, чтобы температура не превысила -5°C (время добавления 10 мин). Охлаждающую баню удаляют, реакционную смесь нагревают до 10°C, делят на две порции и нейтрализуют 10% конц. раствором HCl (4,5 л каждая порция). Каждую порцию переносят в делительную лейку объемом 50 л и разбавляют этилацетатом до образования раствора твердого вещества белого цвета (~25 л). Слои разделяют и органическую фракцию промывают водой (5 л), раствором соли (5 л) и растворители удаляют под вакуумом с получением твердого вещества практически белого цвета. Твердое вещество растирают с МТБЭ (2×1,5 л) и сушат до получения требуемой массы с получением твердого вещества белого цвета. Таким же образом обрабатывают общее количество исходного материала 4113 г (5409 г, 98 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) : δ 10,90 (с, 1H), 8,08 (дд, J=6,2, 2,5 Гц, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,59 (т, J=8, 6 Гц, 1H), 6,58 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,38 (дд, J=12,7, 6,2 Гц, 2 H), 3,10 (дд, J=12,1, 5,9 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H).

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном описании, будут очевидными для специалистов в данной области на базе вышеизложенного описания. Предусматривается, что такие модификации также находятся в пределах контекста приложенной формулы изобретения. Каждая ссылка, в том числе все патенты, патентные заявки и публикации, процитированные в данной заявке, включены в данное описание путем ссылки во всей их полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы F10



F10

или его фармацевтически приемлемая соль, где L¹ представляет собой C₁₋₆алкилсульфонил, C₁₋₆галогеналкилсульфонил или (6-14-членный арил)-сульфонил;

R² представляет собой Cl, Br, CF₃, CH₃ или CN;

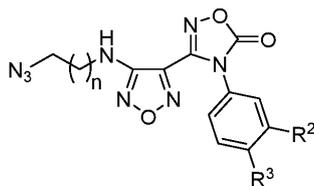
R³ представляет собой H или F;

n равно 1 или 2.

2. Соединение по п.1, где R² представляет собой Br, R³ представляет собой F и n равно 2.

3. Соединение по п.1, где L¹ представляет собой метансульфонил.

4. Соединение формулы F11

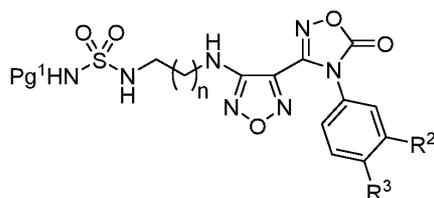


F11

или его фармацевтически приемлемая соль, где
 R^2 представляет собой Cl, Br, CF_3 , CH_3 или CN;
 R^3 представляет собой H или F;
 n равно 1 или 2.

5. Соединение по п.4, где R_2 представляет собой Br, R_3 представляет собой F и n равно 2.

6. Соединение формулы F13



F13

или его фармацевтически приемлемая соль, где
 Pg^1 представляет собой защитную группу для аминогруппы;
 R^2 представляет собой Cl, Br, CF_3 , CH_3 или CN;
 R^3 представляет собой H или F;
 n равно 1 или 2.

7. Соединение по п.6, где R_2 представляет собой Br, R_3 представляет собой F и n равно 2.

8. Соединение по п.6, где Pg^1 представляет собой $(C_{1-6} \text{ алкил})-OC(O)-$.

9. Соединение по п.6, где Pg^1 представляет собой трет-бутоксикарбонил.

