

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 043651

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.06.08

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
202092108

(22) Дата подачи заявки
2019.03.07

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СТИМУЛЯТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ

(31) 62/639,642

(32) 2018.03.07

(33) US

(43) 2021.03.04

(86) PCT/US2019/021076

(87) WO 2019/173548 2019.09.12

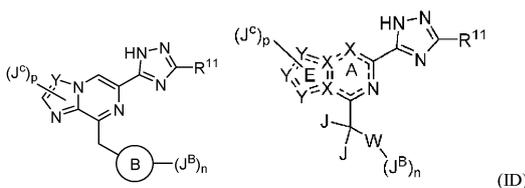
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
САЙКЛЕРИОН ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

(56) YULING WU ET AL.: "Synthesis and photoelectric properties of a solution-processable yellow-emitting iridium(III) complex", NEW JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 39, no. 11, 1 January 2015 (2015-01-01), pages 8908-8914, XP55583200, GB ISSN: 1144-0546, DOI: 10.1039/C5NJ01514F scheme 1, compound 4
WO-A1-2018045276
WO-A2-2016044446

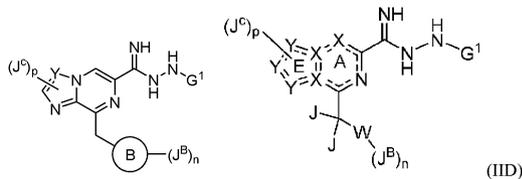
(72) Изобретатель:
Сторц Томас (US)

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

(57) Изобретение относится к способам получения 3-замещенных 1,2,4-триазолов формулы ID



в качестве стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC) и их синтетических предшественников формулы IID



В формулах ID и IID кольцо B, группы Y, R¹¹, J^C, J^B, G¹, а также n и p определены в формуле изобретения и описании.

B1

043651

043651

B1

Родственные заявки

Изобретение в соответствии с 35 U.S.C. §119(e) испрашивает приоритет даты подачи предварительной заявки США № 62/639642, поданной 7 марта 2018 г., которая во всей своей полноте включена в настоящее изобретение посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым способам получения стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (sGC).

Уровень техники

Соединения, которые стимулируют растворимую гуанилатциклазу (sGC), можно использовать для лечения многих заболеваний и патологических состояний, для которых желательно увеличение концентрации оксида азота (NO) или увеличение концентрации циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (сGMP), или обоих, или повышающая регуляция пути NO. Такие заболевания и патологические состояния включают, но не ограничиваются только ими легочную гипертензию, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, атеросклероз, воспаление, тромбоз, фиброз почек и почечную недостаточность, цирроз печени, эректильную дисфункцию, сексуальные нарушения у женщин, нарушения, связанные с диабетом, глазные нарушения и другие связанные с ними сердечно-сосудистые нарушения. Стимуляторы sGC обладают значительными преимуществами по сравнению с имеющимися альтернативными средствами лечения, которые направлены на аберрантный путь NO или которые направлены на заболевание, для которых полезна повышающая регуляция пути NO.

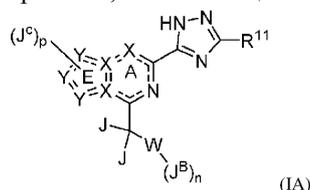
Стимуляторы sGC раскрыты в заявке США № 15/693758, все положения которой включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Успешная коммерциализация нового терапевтического средства требует эффективного способа получения средства с высоким выходом и чистотой. Поэтому сохраняется необходимость в улучшенных способах получения стимуляторов sGC, которые являются более эффективными и подходящими для крупномасштабного производства.

Сущность изобретения

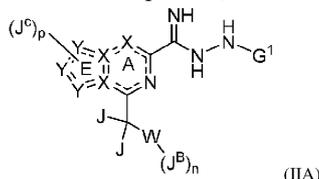
Настоящее изобретение относится к разным способам получения 3-замещенных 1,2,4-триазолов в качестве стимуляторов sGC и их синтетических предшественников. По сравнению с раскрытым ранее способом, способы, предлагаемые в настоящем изобретении, могут дать стимуляторы sGC с высоким выходом и высокой чистотой. Точнее, предлагаемые способы могут дать стимуляторы sGC с помощью более короткой, более практичной и обеспечивающей более высокий выход последовательности синтеза, которая дает конечный продукт намного более высокой чистоты без проведения какой-либо хроматографической очистки и использования опасного гидразина в качестве реагента (следовательно, более подходящей для крупномасштабного производства). Эти способы являются более подходящими для крупномасштабного производства.

Первым объектом, раскрытым в настоящем изобретении, является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, включающий реакцию амидразона с карбоновой кислотой, активированным сложным эфиром, сложным тиоэфиром, галогенангидридом кислоты, тиацилгалогенидом или ангидридом кислоты в присутствии основания. Если используют карбоновую кислоту, также содержится активирующий реагент. Амидразон представляет собой амидразон, связанный с необязательно замещенным арилом или гетероарилом; заместитель в положении 3 3-замещенного 1,2,4-триазола представляет собой необязательно замещенный арил или гетероарил, связанный с амидразоном; и 3-замещенный 1,2,4-триазол необязательно может быть замещенным в положении 5.

Раскрытый способ можно с успехом применять для получения 3-замещенных 1,2,4-триазолов, раскрытых в заявке США № 15/693758. Точнее первым вариантом осуществления первого объекта является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA:



или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IIA:



или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. Значения переменных в формуле IA, формуле IIA, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ определены следующим образом:

кольца E и A образуют ядро молекулы и являются ароматическими; в каждом случае X и Y независимо выбраны из N, NRⁿ и C; где максимально в 4 случаях X и Y одновременно означают N и Rⁿ означает H или C₁₋₆ алкил;

W или:

i) отсутствует, когда J^B связан непосредственно с атомом углерода, к которому присоединены две группы J, каждый J независимо означает водород или метил, n равно 1 и J^B означает C₁₋₇ алкильную цепь, необязательно замещенную с помощью до 9 атомов фтора; или

ii) представляет собой кольцо B, которое представляет собой фенил, C₃₋₇ циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота;

где, если кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо; каждый J независимо означает водород или метил; n является целым числом, выбранным из 0-3; и каждый J^B независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆ алифатической группы, -OR^B и C₃₋₈ циклоалифатического кольца; и

где, если кольцо B представляет собой C₃₋₇ циклоалкильное кольцо; каждый J означает водород; n является целым числом, выбранным из 0-3, и каждый J^B независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆ алифатической группы и -OR^{B1};

где каждый J^B, который означает C₁₋₆ алифатическую группу, и каждый J^B, который означает C₃₋₈ циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещен с помощью до 3 групп R³;

каждый R^B независимо означает C₁₋₆ алифатическую группу или C₃₋₈ циклоалифатическое кольцо; указанный R^B необязательно и независимо замещен с помощью до 3 групп R^{3a};

каждый R^{B1} независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алифатической группы и C₃₋₈ циклоалифатического кольца; где каждая из указанных C₁₋₆ алифатических групп и каждое из указанных C₃₋₈ циклоалифатическое колец необязательно и независимо замещено с помощью до 3 групп R^{3b};

каждый R³, R^{3a} и R^{3b} в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O(C₁₋₄ алкил) и -O(C₁₋₄ галогеналкил);

r является целым числом, выбранным из 1, 2 и 3;

каждый J^C независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₄ алифатической группы, C₁₋₄ алкоксигруппы и -CN; где каждая указанная C₁₋₄ алифатическая группа и C₁₋₄ алкоксигруппа необязательно и независимо замещена с помощью до 3 C₁₋₄ алкоксигрупп, C₁₋₄ галогеналкоксигрупп, -ОН или галогенов;

R¹¹ означает H, -NR^{a2}R^{b2}, -C(O)NR^{a2}R^{b2}, -C(O)R^{15a}, -CN, C₂₋₆ алкенил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-2 групп R^{b2}, C₂₋₆ алкинил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-2 групп R^{b2}; C₁₋₆ алкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁵, C₁₋₆ алкоксигруппу, необязательно и независимо замещенную с помощью 0-5 групп R¹⁵, фенил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁵, 5-6-членный гетероарил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁵, C₃₋₈ циклоалкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁵; или 3-8-членный гетероцикл, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁵; где каждый из указанных 5-6-членных гетероариллов и каждый из указанных 3-8-членных гетероциклов содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R¹⁵ означает галоген, -OR^{b2}, -SR^{b2}, -NR^{a2}R^{b2}, -C(O)R^{b2}, -C(O)NR^{a2}R^{b2}, -NR^{b2}C(O)OR^{b2}, -OC(O)NR^{a2}R^{b2}, C₂₋₄ алкеноксигруппу, C₃₋₈ циклоалкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁸, фенил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁸, 5- или 6-членный гетероарил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁸ или 3-10-членный гетероцикл, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁸; где каждое из указанных 5- или 6-членных гетероарильных колец и каждый из указанных 3-10-членных гетероциклов содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R^{15a} означает C₃₋₈ циклоалкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁸, фенил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁸, 5- или 6-членный гетероарил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁸ или 3-10-членный гетероцикл, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R¹⁸; где каждое из указанных 5- или 6-членных гетероарильных колец и каждый из указанных 3-10-членных гетероциклов содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R¹⁸ независимо выбран из галогена, гидроксила, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксигруппы, C₁₋₆ галогеналкила и фенила;

R^{a2} означает водород, -C(O)R^{b2}, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

R^{b2} означает водород, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

X¹ означает галогенид;

OE¹ обозначает отщепляющуюся группу активированного сложного эфира;

SR¹ обозначает отщепляющуюся группу сложного тиоэфира;

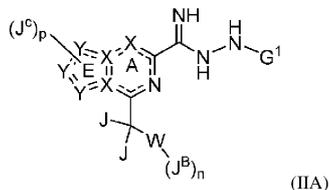
Rⁿ означает C(O)R^{11a}, C(O)R^{11a}, N=CR^{11b}R^{11c}, P(O)(OH)₂, или PH(O)OH;

R^{11a} означает C₁₋₆ алкил;

R^{11b} и R^{11c} все независимо означают C₁₋₆ алкил или фенил или R^{11b} и R^{11c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₄₋₆ циклоалкил; и

G¹ означает защитную группу амидразона.

Вторым объектом настоящего изобретения являются синтетические промежуточные продукты для способов, предлагаемых в настоящем изобретении. Первым вариантом осуществления второго объекта является соединение, описываемое формулой (IIA):



или его соль, в которой:

кольца E и A образуют ядро молекулы и являются ароматическими; в каждом случае X и Y независимо выбраны из N, NRⁿ и C; где максимально в 4 случаях X и Y одновременно означают N и Rⁿ означает H или C₁₋₆алкил;

W или:

i) отсутствует, когда J^B связан непосредственно с атомом углерода, к которому присоединены две группы J, каждый J независимо означает водород или метил, n равно 1 и J^B означает C₁₋₇ алкильную цепь, необязательно замещенную с помощью до 9 атомов фтора; или

ii) представляет собой кольцо B, которое представляет собой фенил, C₃₋₇ циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота;

где, если кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо; каждый J независимо означает водород или метил; n является целым числом, выбранным из 0-3; и каждый J^B независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆ алифатической группы, -OR^B и C₃₋₈ циклоалифатического кольца;

и

где, если кольцо B представляет собой C₃₋₇ циклоалкильное кольцо; каждый J означает водород; n является целым числом, выбранным из 0-3 и каждый J^B независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₆ алифатической группы и -OR^{B1};

где каждый J^B, который означает C₁₋₆ алифатическую группу и каждый J^B, который означает C₃₋₈ циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещен с помощью до 3 групп R³;

каждый R^B независимо означает C₁₋₆ алифатическую группу или C₃₋₈ циклоалифатическое кольцо; указанный R^B необязательно и независимо замещен с помощью до 3 групп R^{3a};

каждый R^{B1} независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алифатической группы и C₃₋₈ циклоалифатического кольца; где каждая из указанных C₁₋₆ алифатических групп и каждое из указанных C₃₋₈ циклоалифатических колец необязательно и независимо замещено с помощью до 3 групп R^{3b};

каждый R³, R^{3a} и R^{3b} в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O(C₁₋₄ алкил) и -O(C₁₋₄ галогеналкил);

r является целым числом, выбранным из 1, 2 или 3;

каждый J^C независимо выбран из водорода, галогена, C₁₋₄ алифатической группы, C₁₋₄ алкоксигруппы и -CN; где каждая указанная C₁₋₄ алифатическая группа и C₁₋₄ алкоксигруппа необязательно и независимо замещена с помощью до 3 C₁₋₄ алкоксигрупп, C₁₋₄галогеналкоксигрупп, -ОН или галогенов; и

G¹ означает защитную группу амидразона или его соль.

Подробное описание изобретения

Далее подробно рассмотрены некоторые варианты осуществления настоящего изобретения, примеры, которые иллюстрируются прилагаемыми структурами и формулами. Хотя настоящее изобретение будет описано с помощью пронумерованных вариантов осуществления, следует понимать, что они не ограничивают настоящее изобретение этими вариантами осуществления. Напротив, настоящее изобретение включает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые можно включать в объем настоящего изобретения, определяемый формулой изобретения. Специалист в данной области техники должен знать многие способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем изобретении, которые можно использовать при практическом осуществлении настоящего изобретения.

Следует понимать, что любые варианты осуществления, описанные в настоящем изобретении, можно объединить с одним или большим количеством других вариантов осуществления настоящего изобретения, если они явно не отвергнуты или не признаны ненадлежащими. Комбинации вариантов осуществления не ограничиваются конкретными комбинациями, заявленными во многих зависимых пунктах.

Определения.

Для настоящего изобретения химические элементы описаны в соответствии с Периодической системой элементов, версия CAS, и Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994. Кроме того, общие положения органической химии описаны в публикациях "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001, которые во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Как показано в настоящем изобретении, соединения формулы IA или IIА могут быть необязательно замещены одним или большим количеством заместителей, таких как в целом приведенные ниже, или приведенные в качестве примеров для конкретных классов, подклассов и типов, предлагаемых в настоящем изобретении. Выражение "необязательно замещенный" используется взаимозаменяемым образом с выражением "замещенный или незамещенный". В целом термин "замещенный" означает замену одного или большего количества водородных радикалов в данной структуре радикалом конкретного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может содержать заместитель в каждом способном к замещению положении группы. Если более одного положения в данной структуре может быть замещено более, чем одним заместителем, выбранным из заданной группы, заместители могут одинаковыми или разными во всех положениях, если не указано иное. Термин "необязательно и независимо" можно использовать для описания этой ситуации. В качестве примера одним заместителем, раскрытым в настоящем изобретении, является R^{11} , которым, наряду с другими возможностями, может быть C_{1-6} алкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} . В этом случае C_{1-6} алкил может быть "необязательно замещенным": он может быть незамещенным (т.е. содержать 0 групп R^{15}) или замещенным (т.е. содержать 1, 2 или 3 группы R^{15}). Если содержатся несколько групп R^{15} (например, 2), каждый R^{15} может быть одним и тем же заместителем (например, 2 атома фтора) или разными (например, -ОН и хлор). Как должно быть очевидно для специалиста с общей подготовкой в данной области техники, такие группы, как -Н, галоген, -NO₂, -CN, -ОН, -NH₂ или -OCF₃ не должны быть способными к замещению группами.

Выражение "до" при использовании в настоящем изобретении означает 0 или любое целое число, которое равно или меньше числа после этого выражения. Например, "до 3" означает любое из следующих значений: 0, 1, 2 или 3. Как показано в настоящем изобретении, заданный диапазон количеств атомов включает любое целое число. Например, группа, содержащая 1-4 атома, может содержать 1, 2, 3 или 4 атома. Группа, содержащая 0-3 атома, может содержать 0, 1, 2, или 3 атома. Если любая переменная содержится более одного раза в любом положении, ее определение в каждом случае не зависит от определения в любом другом положении.

Соединения, такие как соединения формулы IA или IIА, или другие соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут находиться в своей свободной форме (например, аморфной форме или кристаллической форме или в форме полиморфа). При некоторых условиях соединения также могут образовывать совместные формы. При использовании в настоящем изобретении термин совместная форма является синонимом термина многокомпонентная кристаллическая форма. Образование соли определяется тем, насколько велика разность значений рКа партнеров, которые образуют смесь. В настоящем изобретении соединения включают фармацевтически приемлемые соли, даже если термин "фармацевтически приемлемые соли" явно не указан.

Если представлен или назван только один изомер, структуры, приведенные в настоящем изобретении, также включают все стереоизомерные (например, энантиомерные, диастереоизомерные, атропоизомерные и цис-транс изомерные) формы структуры; например, конфигурации R и S для каждого асимметрического центра, конфигурации Ra и Sa для каждой асимметрической оси, конфигурации (Z) и (E) двойной связи и цис- и транс-конформационные изомеры. Поэтому одиночные стереохимические изомеры, а также рацематы и смеси энантиомеров, диастереоизомеров и цис-транс изомеров (для двойной связи или конформационные) предлагаемых соединений входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, также входят в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также включает изотопно-меченые соединения, которые идентичны указанным в настоящем изобретении, но один или большее количество атомов заменены атомом, обладающим атомной массой или массовым числом, отличающимися от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Все изотопы любого конкретного указанного атома или элемента входят в объем соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, и их применения. Типичные изотопы, которые можно включить в соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I и ¹²⁵I соответственно. Некоторые изотопно-меченые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении (например, меченые с помощью ³H и ¹⁴C), применимы в анализах распределения соединения и/или субстрата в ткани. Тритиированные (т.е. ³H) и углерод-14 (т.е. ¹⁴C) изотопы применимы вследствие легкости их получения и детектируемости. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ²H) может обеспечить некоторые терапевтические преимущества, обусловленные их большей метаболической стабильностью (например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo* или возможностью применения меньших доз) и поэтому при некоторых условиях могут быть предпочтительными. Испускающие позитроны изотопы, такие как ¹⁵O, ¹³N, ¹¹C и ¹⁸F применимы для исследований с помощью позитронной эмиссионной томографии (PET) с целью изучения занятости рецепторов. Изотопно-меченые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить по методикам, аналогичным раскрытым ниже на схемах и/или в примерах в настоящем изобретении, путем замены изотопно-немеченого реагента на изотопно-меченый реагент.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа" или "алифатическая цепь" при использовании в настоящем изобретении означает обладающую линейной цепью (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной которая содержит одну или большее количество кратных связей. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-20 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-10 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-8 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-3 или 1-2 алифатических атомов углерода. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются только ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные или алкинильные группы. Конкретные примеры алифатических групп включают, но не ограничиваются только ими: метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, винил, втор-бутил, трет-бутил, бутенил, пропаргил, ацетиленил и т.п. Алифатическая группа описывается термином " C_{x-y} алифатическая"; где x и y являются минимальным и максимальным количеством атомов углерода, образующих алифатическую цепь.

Термин "алкил" (как в "алкильной цепи" или "алкильной группе") при использовании в настоящем изобретении означает насыщенный линейный или обладающий разветвленной цепью одновалентный углеводородный радикал. Если не указано иное, алкильная группа содержит 1-20 атомов углерода (например, 1-20 атомов углерода, 1-10 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-7 атомов углерода, 1-6 атомов углерода, 1-4 атомов углерода или 1-3 атомов углерода). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, изобутил, сим-бутил (втор-бутил), трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п. Алкильная группа описывается термином " C_{x-y} алкил"; где x и y являются минимальным и максимальным количеством атомов углерода, образующих алкильную цепь.

Термин "алкенил" (как в "алкенильной цепи" или "алкенильной группе") означает линейный или обладающий разветвленной цепью одновалентный углеводородный радикал по меньшей мере с одной кратной связью, т. е. углерод-углеродной sp двойной связью, где алкенильный радикал включает радикалы, обладающие "цис" и "транс" ориентациями, или альтернативно, "E" и "Z" ориентациями. Если не указано иное, алкенильная группа содержит 2-20 атомов углерода (например, 2-20 атомов углерода, 2-10 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 2-4 атома углерода или 2-3 атома углерода). Примеры включают, но не ограничиваются только ими, винил, аллил и т.п. Алкенильная группа описывается термином " C_{x-y} алкенил"; где x и y являются минимальным и максимальным количеством атомов углерода, образующих алкенильную цепь.

Термин "алкинил" (как в "алкинильной цепи" или "алкинильной группе") означает линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал по меньшей мере с одной кратной связью, т.е. углерод-углеродной sp тройной связью. Если не указано иное, алкинильная группа содержит 2-20 атомов углерода (например, 2-20 атомов углерода, 2-10 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода, 2-4 атома углерода или 2-3 атома углерода). Примеры включают, но не ограничиваются только ими, этинил, пропилил и т. п. Алкинильная группа описывается термином " C_{x-y} алкинил"; где x и y являются минимальным и максимальным количеством атомов углерода, образующих алкинильную цепь.

Термин "циклоалифатический" (или "неароматический карбоцикл", "неароматический карбоцикл", "неароматическую карбоциклическая группа" или "циклоалифатическое кольцо") означает циклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или большее количество кратных связей, но не является ароматическим и который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. В одном варианте осуществления термин "циклоалифатический" означает моноциклический C_{3-8} углеводород или моноциклический C_{3-12} углеводород. Циклоалифатическое кольцо описывается термином " C_{x-y} циклоалифатическое"; где x и y являются минимальным и максимальным количеством атомов углерода, образующих циклоалифатическое кольцо. Подходящие циклоалифатические группы включают, но не ограничиваются только ими, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил. Примеры алифатических групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п.

"Циклоалкил" или "циклоалкильное кольцо" при использовании в настоящем изобретении означает кольцевую систему, которая является полностью насыщенной и которая содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. В одном варианте осуществления термин "циклоалкил" означает моноциклический C_{3-12} насыщенный углеводород. Например, термин "циклоалкил" означает моноциклический C_{3-7} насыщенный углеводород или моноциклический C_{3-8} насыщенный углеводород. Подходящие циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются только ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, циклододецил и т.п. Циклоалкильное кольцо описывается термином " C_{x-y} циклоалкил"; где x и y являются минимальным и максимальным количеством атомов углерода, образующих циклоалкильное

кольцо.

При использовании в настоящем изобретении "арил" означает замещенные или незамещенные содержащие одно кольцо ароматические группы, в которых каждым атомом кольца является углерод. Предпочтительно, если кольцом является 5-7-членное кольцо, более предпочтительно 6-членное кольцо. Арильные группы включают, но не ограничиваются только ими, фенил, фенол, анилин и т.п. Термин "арил" также включает "полицикл", "полицикл" и "полициклические" кольцевые системы, содержащие два или большее количество колец, в которых два или большее количество атомов являются общими для двух соседних колец, например, кольца являются "конденсированными кольцами", где по меньшей мере одно из колец является ароматическим, например, другими циклическими кольцами могут быть циклоалкилы, циклоалкенилы, циклоалкинилы или ароматические кольца. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления полициклы включают 2-3 кольца. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления полициклические кольцевые системы включают два циклических кольца и оба кольца являются ароматическими. Каждое из колец полицикла может быть замещенным или незамещенным. В некоторых вариантах осуществления каждое кольцо полицикла содержит от 3 до 10 атомов углерода в кольце, предпочтительно от 5 до 7. Например, арильные группы включают, но не ограничиваются только ими, фенил (бензол), толил, антраценил, флуоренил, инденил, азуленил и нафтил, а также сконденсированные с бензолом карбоциклические фрагменты, такие как 5,6,7,8-тетрагидронафтил и т.п. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой содержащую одно кольцо ароматическую группу. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой содержащую два кольца ароматическую группу. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой содержащую три кольца ароматическую группу.

"Гетероцикл" (или "гетероцикл" или "гетероциклический" или "гетероциклическое кольцо") при использовании в настоящем изобретении означает кольцевую систему, в которой один или большее количество элементов кольца представляют собой независимо выбранный гетероатом, которая является полностью насыщенной или которая содержит одну или большее количество кратных связей, но которая не является ароматической и которая содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, в настоящем изобретении гетероцикл используется, как синоним "неароматического гетероцикла". В некоторых случаях термин можно использовать в выражении "ароматический гетероцикл" и в этом случае он означает "гетероарильную группу", определенную ниже. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл содержит 3-8 элементов кольца или 3-10 элементов кольца и в нем один или большее количество элементов кольца представляют собой гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. В других вариантах осуществления гетероцикл может представлять собой моноцикл, содержащий 3-7 элементов кольца (2-6 атомов углерода и 1-4 гетероатома). Например, до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются только ими, следующие моноциклы: 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротииофенил, 3-тетрагидротииофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 3-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолилин, 3-пиразолилин, 4-пиразолилин, 5-пиразолилин, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил.

Термин "гетероарил" (или "гетероароматический" или "гетероарильная группа" или "ароматический гетероцикл" или "гетероарильное кольцо") при использовании по отдельности или в качестве части более крупного фрагмента, как в "гетероарилалкиле" или "гетероарилалкоксигруппе", означает кольцо, которое является ароматическим и содержит один или большее количество кольцевых гетероатомов (например, 1 или 2 кольцевых атома азота), содержит от 5 до 6 элементов кольца и который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. Гетероарильные кольца включают, но не ограничиваются только ими, следующие моноциклы: 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пиразинил, 1,3,5-триазинил.

Термин "кольцевой атом" означает атом, такой как C, N, O или S, который является частью ароматического кольца, циклоалифатического кольца, гетероциклического или гетероарильного кольца. "Способный к замещению кольцевой атом" представляет собой кольцевой атом углерода или азота, связанный по меньшей мере с одним атомом водорода. Водород можно необязательно заменить подходящей замещающей группой. Таким образом, термин "способный к замещению кольцевой атом" не включает кольцевой атом азота или атомы углерода, которые являются общими для двух конденсированных колец.

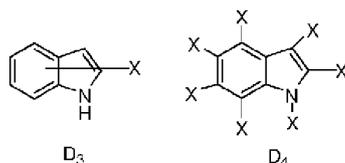
Кроме того, "способный к замещению кольцевой атом" не включает кольцевые атомы углерода или азота, если в структуре показано, что они уже присоединены к одному или большему количеству фрагментов, не являющихся водородом и нет атомов водорода, доступных для замещения.

"Гетероатом" означает один или большее количество атомов кислорода, серы, азота, включая любую окисленную форму азота, серы, кватернизованную форму основного азота или способный к замещению азот гетероциклического или гетероарильного кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле).

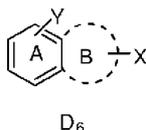
В некоторых вариантах осуществления два независимых фрагмента могут быть объединены с атомом (атомами), с которым связан каждый фрагмент, с образованием 5-8-членного арильного или гетероарильного кольца или 3-8-членного циклоалифатического кольца (например, 4-6-членного циклоалкила) или гетероциклила. Типичные кольца, которые образуются, когда два независимых заместителя объединяются с атомом (атомами), с которым связан каждый фрагмент, включают, но не ограничиваются только ими следующие: а) два независимых заместителя, которые связаны с одним атомом и объединяются с этим атомом с образованием кольца, где оба заместителя объединяются с атомом, с которым они связаны, с образованием гетероциклила, гетероарила, циклоалифатического или арильного кольца, где группа присоединена к остальной части молекулы в одном положении присоединения; и б) два независимых заместителя, которые связаны с разными атомами и объединяются с обоими этими атомами с образованием гетероциклила, гетероарила, циклоалифатического или арильного кольца, где образовавшееся кольцо обладает двумя положениями присоединения к остальной части молекулы.

Следует понимать, что множество других колец может образоваться, когда два независимых заместителя объединяются с атомом (атомами), с которым связан каждый заместитель, и подробные примеры, приведенные выше, не являются ограничивающими.

Как показано в настоящем изобретении, связь направленная от заместителя к центру одного кольца в содержащей несколько колец системе (как показано ниже), описывает введение заместителя в любое способное к замещению положение в любом из колец в содержащей несколько колец системе. Например, формула D₃ описывает возможное замещение в любом из положений, указанных в формуле D₄:



Однако, если два кольца в содержащей несколько колец системе содержат разные заместители со связями, направленными от центра каждого кольца, то, если не указано иное, каждый заместитель характеризует замещение только по кольцу, к которому он присоединен. Например, в формуле D₆, Y является обязательным заместителем только кольца A и X является обязательным заместителем только кольца B.



При использовании в настоящем изобретении термин "алкоксигруппа" означает алкильную группу, определенную выше, присоединенную к молекуле или к другой цепи, или кольцу, через атом кислорода ("алкоксигруппа" т.е. -O-алкил). Термин "алкеноксигруппа" означает алкенильную группу, определенную выше, присоединенную к молекуле или к другой цепи, или кольцу, через атом кислорода ("алкеноксигруппа" т.е. -O-алкенил).

При использовании в настоящем изобретении термины "галоген" и "галогенид" означают фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или йод (I).

Термины "галогеналкил", "галогеналкенил", "галогеналифатическая группа" и "галогеналкоксигруппа" означают алкил, алкенил, алифатическую или алкоксигруппу, как в случае, когда они могут быть замещены одним или большим количеством атомов галогенов. Например, C₁₋₃ галогеналкил может представлять собой -CFHCH₂CHF₂ и C₁₋₂ галогеналкоксигруппа может представлять собой -OC(Br)HCHF₂. Этот термин включает перфторированные алкильные группы, такие как -CF₃ и -CF₂CF₃.

При использовании в настоящем изобретении термин "цианогруппа" означает -CN или -C≡N.

Термин "гидроксил" или "гидроксигруппа" означает -OH.

При использовании в настоящем изобретении "карбонил", использующийся по отдельности или вместе с другой группой, означает -C(O)- или -C(O)H. Например при использовании в настоящем изобретении "алкоксикарбонил" означает группу, такую как -C(O)O(алкил).

При использовании в настоящем изобретении "оксогруппа" означает =O, где оксогруппа обычно, но не всегда присоединена к атому углерода (например, она также может быть присоединена к атому серы). В алифатическую цепь необязательно может быть включена карбонильная группа или она необязательно

может быть замещена оксогруппой и оба выражения означают одно и то же: например, $-\text{CH}_2\text{-C(O)-CH}_3$. Если "оксо" группа указана, как возможный заместитель кольца или другого фрагмента или группы (например, алкильной цепи), следует понимать, что связь между атомом кислорода указанной оксогруппы и кольцом или фрагментом, к которому он присоединен, будет двойной связью, даже если иногда она может быть изображена одной линией.

При использовании в настоящем изобретении "карбоновая кислота" представляет собой органическое соединение, содержащее карбоксильную ($-\text{C(=O)-OH}$) группу.

При использовании в настоящем изобретении "активированный сложный эфир" означает сложноэфирную группу, которая легко вытесняется аминогруппой или амидразоной группой. Например, активированная сложноэфирная группа содержится в группе $-\text{C(=O)OE}'$, где $-\text{OE}'$ означает легко отщепляющуюся группу, которую легко можно вытеснить. Например, $-\text{OE}'$ выбран из $-\text{O-(CH}_2\text{CF}_3)$, $-\text{O-}$ (нитрофенил) (например, 2-или 4-нитрофенил), $-\text{O-}$ (динитрофенил) (например, 2,4-динитрофениловый сложный эфир), $-\text{O-}$ (трихлорфенил) (например, 2,4,5-трихлорфенил), $-\text{O-}$ (пентафторфенил), $-\text{O-}$ (сульфотетрафторфенил) (например, 4-сульфо-2,3,5,6-тетрафторфенил), $-\text{O-}$ (сукцинимидил), $-\text{O-}$ (бензотриазол), $-\text{O-}$ (7-азабензотриазол), $-\text{O-}$ (фталимидил), $-\text{O-}$ (5-норборнен-эндо-2,3-дикарбоксиимид) или $-\text{O-}$ (сульфосукцинимидил). В частности, $-\text{OE}'$ представляет собой $-\text{O-(CH}_2\text{CF}_3)$. В одном варианте осуществления активированным сложным эфиром является $\text{CF}_3\text{C(=O)OCH}_2\text{CF}_3$.

При использовании в настоящем изобретении "сложный тиоэфир" означает сложную тиоэфирную группу, которая легко вытесняется аминогруппой или амидразоной группой. Например, сложная тиоэфирная группа содержится в группе $-\text{C(=O)SR}'$, где $-\text{SR}'$ означает легко отщепляющуюся группу, которую легко можно вытеснить.

При использовании в настоящем изобретении "галогенангидрид кислоты" представляет собой органическое соединение, содержащее $-\text{C(=O)-X}$, где X означает галоген.

При использовании в настоящем изобретении "тиоацилгалогенид" представляет собой органическое соединение, содержащее $-\text{C(=S)-X}$, где X означает галоген.

При использовании в настоящем изобретении "ангидрид кислоты" представляет собой органическое соединение, содержащее две ацильные группы, связанные с одним атомом кислорода. Также включены смешанный ангидрид, в котором одна из двух ацильных групп образована из фосфорной кислоты, фосфоновой кислоты или оксимной группы.

При использовании в настоящем изобретении "амидразон" представляет собой органическое соединение, содержащее фрагмент $-\text{C(=NH)-NH-NH-}$.

При использовании в настоящем изобретении "основание" представляет собой соединение, которое является донором электронов или гидроксид-ионов или акцептором протонов. Типичные основания могут включать, но не ограничиваются только ими, триалкиламин (например, триметиламин), алкоксид (например, NaOMe), гидроксид щелочного металла (например, LiOH , NaOH , или KOH), гидроксид щелочноземельного металла, карбонат, фосфазен, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (DBN), гуанидин, 1,1,3,3-тетраметилгуанидин, необязательно замещенный пиридин (например, 4-диметиламинопиридин (DMAP)) или 1,4-диазабицикло[2.2.2]-октан (DABCO). В одном варианте осуществления основание выбрано из группы, состоящей из амина, амидина, гуанидина, замещенного пиридинового или фосфазенового основания. В частности, основанием является амин, амидин, гуанидин или замещенное пиридиновое основание и выбрано из группы, состоящей из триалкиламина (например, триметиламин), 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), гуанидина, 1,1,3,3-тетраметилгуанидина, необязательно замещенного пиридина (например, 4-диметиламинопиридин (DMAP)) или 1,4-диазабицикло[2.2.2]-октана (DABCO). В одном варианте осуществления основание выбрано из группы, состоящей из триалкиламина, карбоната, фосфазена, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), гуанидина, 1,1,3,3-тетраметилгуанидина, необязательно замещенного пиридина или 1,4-диазабицикло[2.2.2]-октана (DABCO). В одном варианте осуществления основанием является DMAP. В другом варианте осуществления основанием является DABCO.

Кроме того, типичные основания могут включать гидроксид щелочного металла (например, NaOH , KOH и LiOH), алкоксид щелочного металла (например, NaOMe , NaOEt , KOMe и KOEt). В одном варианте осуществления второе основание выбрано из группы, состоящей из триалкиламина (например, триметиламин), алкоксида (например, NaOMe , NaOEt , KOMe , KOEt , трет-бутоксид калия), гидроксида щелочного металла (например, LiOH , NaOH , или KOH), гидроксида щелочноземельного металла и карбоната (например, карбонат кальция, карбонат цезия, карбонат калия). В одном варианте осуществления вторым основанием является NaOMe . В другом варианте осуществления вторым основанием является KOMe .

Термин "защитная группа" или "защитный фрагмент" означает заместитель, который обычно используют для блокирования или защиты функциональной группы при реакции с другими функциональными группами соединения, его производного или его конъюгата. Например, "защитная группа амидразона" представляет собой заместитель, присоединенный к группе амидразон- NH- , который блокирует или защищает амидразоновую функциональную группу в соединении. Обычно используемые защит-

ные группы аминогруппы можно использовать в качестве защитной группы амидразона. Такие защитные группы аминогруппы также хорошо известны в данной области техники (см. например, P. Wuts и T. Greene, 2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Chapter 7, J. Wiley & Sons, NJ). Подходящие защитные группы амидразона включают, но не ограничиваются только ими, карбаматную защитную группу аминогруппы, амидную защитную группу аминогруппы или сульфонильную защитную группу аминогруппы. Например, защитная группа амидразона выбрана из группы, состоящей из трет-бутоксикарбонила (Boc), 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонила (Troc), бензилоксикарбонила (Cbz), 9-флуоренилметоксикарбонила (Fmoc), метилсульфонила, п-толуолсульфонила (Tos), 4-нитробензолсульфонила (NOSyl), 2-нитробензолсульфонила, п-бромбензолсульфонила (Brosyl), трифторацетила, ацетила, бензоила, 2-триметилсилилэтила, (2-фенил-2-триметилсилил)этила, триизопропилсилоксигруппы, 2-(триметилсилил)этоксиметила, аллилоксикарбонила и 2-(триметилсилил)этоксикарбонила. Общее описание защитных групп и их применения см. P. G.M. Wuts & T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 2007.

При использовании в настоящем изобретении термин "реагент для удаления защитной группы амидразона" означает реагент, который способен отщеплять защитную группу амидразона с образованием свободного амидразона. Обычно используемый реагент для удаления защитной группы аминогруппы можно использовать, как реагент для удаления защитной группы амидразона. Такие средства для удаления защитной группы аминогруппы хорошо известны в данной области техники (см. например, P. Wuts and T. Greene, 2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Chapter 2, J. Wiley & Sons, NJ). В некоторых вариантах осуществления реагент для удаления защитной группы амидразона выбран из кислоты, фторсодержащего реагента, кремнийсодержащего реагента и металлсодержащего реагента и амина. Примерами металла в металлсодержащем реагенте являются цинк, кадмий, никель, палладий, кобальт, алюминий и ртуть и т.п. Примеры таких средств для удаления защитной группы амидразона включают, но не ограничиваются только ими, тетра-н-бутилфторид аммония, дифтортриметилсиликат трис(диметиламино)сульфония, фторид водорода или его сольват, фторид водорода-пиридин, тетрафторид кремния, гексафторкремниевую кислоту, фторид цезия, хлористоводородную кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пиридиний-п-толуолсульфонат, п-толуолсульфовую кислоту (p-TsOH), муравьиную кислоту, надйодную кислоту, пиперидин, морфолин, пиридин, гидразин, триметилсилилйодид, фосфорную кислоту и трифторуксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления реагент для удаления защитной группы амидразона выбран из тетра-н-бутилфторида аммония, уксусной кислоты, фторида водорода-пиридина, фторида цезия, пиперидина, морфолина, пиридина, гидразина, триметилсилилйодида и трифторуксусной кислоты.

При использовании в настоящем изобретении "активирующий реагент" означает реагент или фрагмент, который увеличивает реакционную способность карбонильной группы и/или активирует гидроксильную группу для облегчения реакции сочетания между карбоновой кислотой и амидразоной группой. Примеры таких активирующих средств или фрагментов включают карбодиимид, уроний, активный сложный эфир, фосфоний, 2-алкил-1-алкилкарбонил-1,2-дигидрохиолин, 2-алкокси-1-алкоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин, этилцианогидроксииминоацетат (оксима®) и алкилхлорформиат. В предпочтительном варианте осуществления активирующим реагентом является карбодиимид. В более предпочтительном варианте осуществления активирующим реагентом является дициклогексилкарбодиимид (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC) или диизопропилкарбодиимид (DIC). В другом предпочтительном варианте осуществления активирующим реагентом является N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохиолин. В другом варианте осуществления активирующий реагент выбран из этилхлорформиата и 2-этокси-1-этоксикарбонил-1,2-дигидрохиолина (EDDQ). В другом варианте осуществления активирующим реагентом является уроний, такой как O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат (HBTU) или его тетрафторборатный эквивалент TBTU.

Термин "соль" при использовании в настоящем изобретении означает органические или неорганические соли соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Типичные соли включают, но не ограничиваются только ими, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислоты фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислоты цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат "мезилат", этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, памоат (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)), соли щелочного металла (например, натрия и калия), соли щелочноземельного металла (например, магния) и соли аммония. Соль можно включать включение другой молекулы, такой как ацетат-ион, сукцинат-ион или другой противоион. Противоион может быть любым органическим или неорганическим фрагментом, который стабилизирует заряд в исходном соединении. Кроме того, соль может содержать в своей структуре более одного заряженного атома. Если многозарядные атомы являются частью соли, могут содержаться многозарядные противоионы. Следовательно, соль может содержать один или большее количество заряженных атомов и/или один или большее количество противоионов.

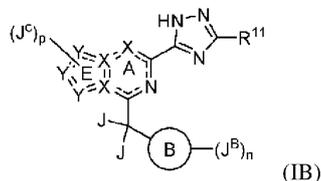
Термин "отщепляющаяся группа" означает группу из заряженного или незаряженного фрагмента, которая удаляется по время нуклеофильного или электрофильного замещения или вытеснения. Такие

отщепляющиеся группы хорошо известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются только ими, галогены, сложноэфирные группы, сложноэфирные оксимные группы, алкоксигруппу, гидроксигруппу, тозилаты, трифлаты, мезилаты, нитрилы, азид, карбамат, дисульфиды, сложные тиоэфирные группы, простые тиоэфирные группы и диазониевые соединения.

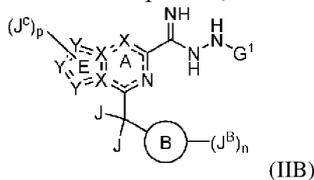
Способы, предлагаемые в настоящем изобретении

Настоящее изобретение относится к новым способам получения 3-замещенных 1,2,4-триазолов.

В первом объекте вторым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IB:

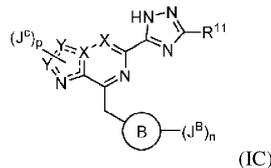


или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IIB:

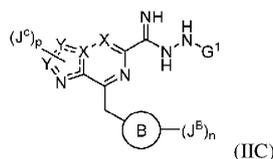


или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. Значения переменных в формуле IB, формуле IIB, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте третьим вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IC:

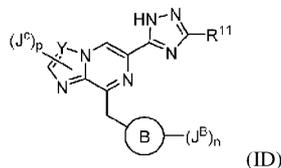


или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IIC:

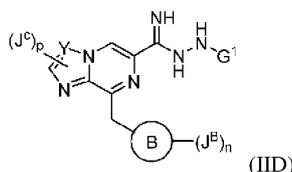


или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. Значения переменных в формуле IC, формуле IIC, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте четвертым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой ID:



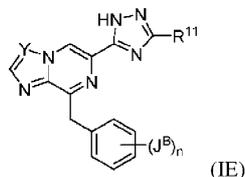
или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IID:



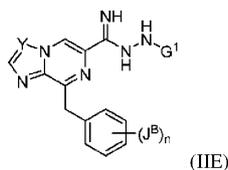
или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. В этом варианте осуществления Y в формуле ID и формуле IID означает N или S; и значения других перемен-

ных в формуле ID, формуле IID, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте пятым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IE:

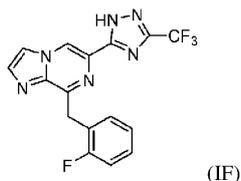


или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IIE:

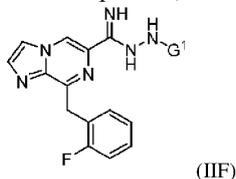


или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. В этом варианте осуществления значения переменных в формуле IE, формуле IIE, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого и/или четвертого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте шестым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IF:

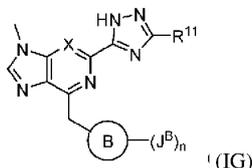


или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IIF:

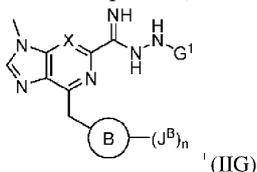


или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. В этом варианте осуществления R^{11} означает CF_3 и значения других переменных в формуле IIF, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте седьмым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IG:

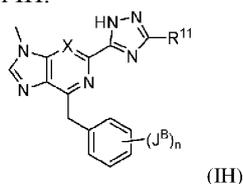


или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IIG:

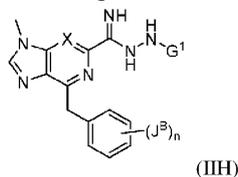


или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. В этом варианте осуществления X означает C или N; и значения других переменных в формуле IG, формуле IIG, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте восьмым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IH:

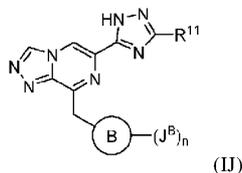


или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IИH:

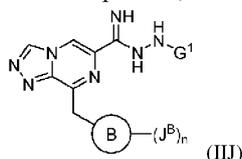


или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. В этом варианте осуществления значения переменных в формуле IH, формуле IИH, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого и/или седьмого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте девятым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IJ:

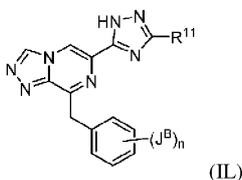


или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IИJ:

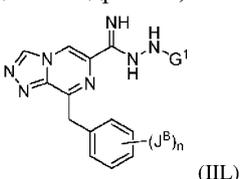


или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. В этом варианте осуществления значения переменных в формуле IJ, формуле IИJ, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте десятым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IIL:



или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IIII:



или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. В этом варианте осуществления значения переменных в формуле IIL, формуле IIII, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте одиннадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IG, IJ, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, седьмом или девятом варианте осуществления первого объекта.

Кольцо В в формуле IA, IА, IB, IВ, IC, IC, ID, ID, IG, IG, IJ и IJ означает фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота и значения других переменных являются такими, как определено для первого, четвертого и/или седьмого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двенадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления первого объекта. J^B , J^C , р и R^{11} в формуле IA, IА, IB, IВ, IC, IC, ID, ID, IE, IЕ, IF, IФ, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ дополнительно определены следующим образом:

J^B независимо означает галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью до 3 галогенов;

каждый J^C , если содержится, независимо выбран из водорода, галогена, $-CN$ и C_{1-4} алкила необязательно и независимо замещенного с помощью до 3 галогенов;

р, если содержится, равно 1 или 2;

R^{11} означает H, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{15a}$, $-CN$, C_{1-6} алкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} , C_{2-6} алкенил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-2 групп R^{b2} , C_{2-6} алкинил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-2 групп R^{b2} ; C_{1-6} алкоксигруппу, необязательно и независимо замещенную с помощью 0-5 групп R^{15} , фенил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} , 5-6-членный гетероарил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} , или 3-8-членный гетероцикл, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} ; где каждый из указанных 5-6-членных гетероарил и каждый из указанных 3-8-членных гетероциклов содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S;

R^{15} означает галоген, $-OR^{b2}$, $-SR^{b2}$, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-NR^{b2}C(O)OR^{b2}$, $-OC(O)NR^{a2}R^{b2}$, C_{2-4} алкеноксигруппу, C_{3-8} циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный гетероарил, или 3-10-членный гетероцикл; где каждое из указанных 5- или 6-членных гетероарильных колец и каждый из указанных 3-10-членных гетероциклов содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S;

R^{15a} означает C_{3-8} циклоалкил, фенил, 5- или 6-членный, или 3-10-членный гетероцикл; где каждое из указанных 5- или 6-членных гетероарильных колец и каждый из указанных 3-10-членных гетероциклов содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S; и

R^{a2} означает водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; и

R^{b2} означает водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

Значения других переменных в формуле IA, IА, IB, IВ, IC, IC, ID, ID, IE, IЕ, IF, IФ, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого и/или одиннадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте тринадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления первого объекта. R^{11} в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ и IL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ означает $-NR^{a2}R^{b2}$, C_{1-6} алкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 галогенов, 5-6-членный гетероарил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 галогенов, или C_{3-8} циклоалкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 галогенов. J^B и J^C являются такими, как определено для двенадцатого варианта осуществления первого объекта. Значения других переменных в формуле IA, IА, IB, IВ, IC, IC, ID, ID, IE, IЕ, IF, IФ, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого, четвертого и/или седьмого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте четырнадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления первого объекта. R^{11} в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ и IL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ означает C_{1-6} алкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 галогенов. J^B и J^C являются такими, как определено для двенадцатого варианта осуществления первого объекта. Значения других переменных в формуле IA, IА, IB, IВ, IC, IC, ID, ID, IE, IЕ, IF, IФ, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого, четвертого и/или седьмого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте пятнадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или деся-

том варианте осуществления первого объекта. R^{11} в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ и IL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ означает CF_3 . J^B и J^C являются такими, как определено для двенадцатого варианта осуществления первого объекта. Значения других переменных в формуле IA, IA, IB, IB, IC, IC, ID, ID, IE, IE, IF, IF, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого, четвертого и/или седьмого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте шестнадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления первого объекта. G^1 в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ и IL означает карбаматную защитную группу аминогруппы, амидную защитную группу аминогруппы или сульфонильную защитную группу аминогруппы. Значения других переменных в формуле IA, IA, IB, IB, IC, IC, ID, ID, IE, IE, IF, IF, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого и/или пятнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте семнадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления первого объекта. G^1 в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ и IL означает трет-бутоксикарбонил (Boc), 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонил (Troc), бензилоксикарбонил (Cbz), 9-Флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), метилсульфонил, п-толуолсульфонил (Tos), 4-нитробензолсульфонил (NOSyl), 2-нитробензолсульфонил, п-бромбензолсульфонил (Brosyl), трифтороацетил, ацетил или бензоил. Значения других переменных в формуле IA, IA, IB, IB, IC, IC, ID, ID, IE, IE, IF, IF, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого и/или пятнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте восемнадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OE'$, где $-OE'$ означает $-O-(C_{1-6}\text{алкил})$, $-O-(C_{1-6}\text{галогеналкил})$, $-O-(\text{фенил})$, $-O-(\text{гетероарил})$, $-O-(\text{гетероциклил})$, где фенил, гетероарил и гетероциклил замещены с помощью от 1 до 6 групп, независимо выбранных из галогена, цианогруппы, нитрогруппы, оксогруппы, SO_3H и $SO_3C_{1-6}\text{алкила}$. Значения других переменных в формуле IA, IA, IB, IB, IC, IC, ID, ID, IE, IE, IF, IF, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого и/или семнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте девятнадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OE'$, где $-OE'$ означает $-O-(C_{1-6}\text{галогеналкил})$. Значения других переменных в формуле IA, IA, IB, IB, IC, IC, ID, ID, IE, IE, IF, IF, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого и/или семнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двадцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OE'$, где $-OE'$ означает $-O-(CH_2CF_3)$, $-O-(\text{нитрофенил})$ (например, 2- или 4-нитрофенил), $-O-(\text{динитрофенил})$ (например, 2,4-динитрофениловый сложный эфир), $-O-(\text{трихлорфенил})$ (например, 2,4,5-трихлорфенил), $-O-(\text{пентафторфенил})$, $-O-(\text{сульфотетрафторфенил})$ (например, 4-сульфо-2,3,5,6-тетрафторфенил), $-O-(\text{сукцинимидил})$, $-O-(\text{бензотриазол})$, $-O-(7\text{-азабензотриазол})$, $-O-(\text{фталимидил})$, $-O-(5\text{-норборнен-эндо-2,3-дикарбоксимид})$, или $-O-(\text{сульфосукцинимидил})$. Значения других переменных в формуле IA, IA, IB, IB, IC, IC, ID, ID, IE, IE, IF, IF, IG, IG, IH, IH, IJ, IJ, IL и IL являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого и/или семнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двадцать первым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли,

как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом вариантах осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OR''$, где R'' означает $N=CR^{11b}R^{11c}$, $P(O)(OH)_2$, или $PH(O)OH$. Значения других переменных в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL и IM являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого и/или семнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двадцать вторым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом вариантах осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$ в присутствии активирующего реагента. Значения других переменных в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL и IM являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого и/или семнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двадцать третьим вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом вариантах осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$ в присутствии активирующего реагента, где активирующим реагентом является карбодиимид, уроний, фосфоний, 2-алкил-1-алкилкарбонил-1,2-дигидрохинолин, 2-алкокси-1-алкоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, этилцианогидроксииминоацетат (оксима®) или алкилхлорформиат. Значения других переменных в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL и IM являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого и/или семнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двадцать четвертым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом вариантах осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)SR'$, где $-SR'$ означает $-S$ -(арил), $-S$ -(C_{1-20} алкил), или $-S$ -(гетероарил). Значения других переменных в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL и IM являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого и/или семнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двадцать пятым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом вариантах осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)SR'$, где $-SR'$ означает $-S$ -(этил), $-S$ -(додецил), $-S$ -(*p*-хлорфенил), или $-S$ -(2-бензотиазолил). Значения других переменных в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL и IM являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого и/или семнадцатого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двадцать шестым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом вариантах осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент, где основание выбрано из группы, состоящей из триалкиламина, карбоната, фосфазена, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), гуанидина, 1,1,3,3-тетраметилгуанидина, необязательно замещенного пиридина или 1,4-диазабицикло[2.2.2]-октана (DABCO), или в предпочтительном варианте осуществления основание выбрано из группы, состоящей из триалкиламина, фосфазена, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), гуанидина, 1,1,3,3-тетраметилгуанидина, необязательно замещенного пиридина или 1,4-диазабицикло[2.2.2]-октана (DABCO). Значения переменных в формуле IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IK, IL и IM, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого, четвер-

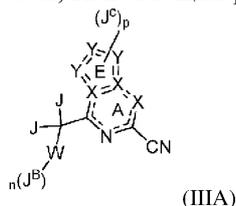
того, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого, двадцать первого, двадцать второго, двадцать третьего, двадцать четвертого и/или двадцать пятого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двадцать седьмым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описываемого формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описываемого формулой IIА, IIВ, IIС, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент, где основанием является 4-диметиламинопиридин (DMAP). Значения переменных в формуле IA, IIА, IIВ, IIС, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIJ, IIL и IIL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого, двадцать первого, двадцать второго, двадцать третьего, двадцать четвертого и/или двадцать пятого вариантов осуществления первого объекта.

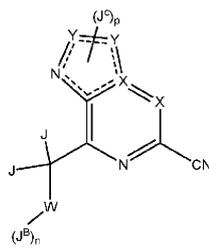
В первом объекте двадцать восьмым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описываемого формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом вариантах осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описываемого формулой IIА, IIВ, IIС, IID, IIE, IIF, IIG, IIH, IIJ, IIL, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент, где основанием является DABCO. Значения переменных в формуле IA, IIА, IIВ, IIС, IID, ID, IE, IIE, IIF, IIG, IIH, IIH, IJ, IIJ, IIL и IIL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого, двадцать первого, двадцать второго, двадцать третьего, двадцать четвертого и/или двадцать пятого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте двадцать девятым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описываемого формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соли, как описано в первом, втором, третьем, четвертом, пятом, шестом, седьмом, восьмом, девятом или десятом вариантах осуществления первого объекта. Способ дополнительно включает при необходимости удаление защитной группы амидразона после реакции амидразона с карбоновой кислотой, галогенангидридом кислоты, тиоацилгалогенидом, активированным сложным эфиром, сложным тиоэфиром или ангидридом кислоты по реакции продукта реакции с реагентом для удаления защитной группы амидразона. Значения переменных в формуле IA, IIА, IIВ, IIС, ID, IID, IE, IIE, IIF, IIG, IIG, IIH, IIH, IJ, IIJ, IIL и IIL, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и основание являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого, двенадцатого, тринадцатого, четырнадцатого, пятнадцатого, шестнадцатого, семнадцатого, восемнадцатого, девятнадцатого, двадцатого, двадцать первого, двадцать второго, двадцать третьего, двадцать четвертого, двадцать пятого, двадцать шестого, двадцать седьмого и/или двадцать восьмого вариантов осуществления первого объекта.

В первом объекте тридцатым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описываемого формулой IA, или его соли, как описано в первом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описываемого формулой IIА, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. Амидразон, описываемый формулой IIА, или его соль получают способом, включающим реакцию соединения формулы IIIА:

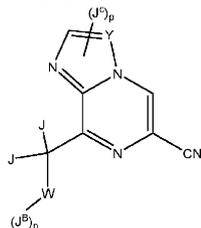


или его соли, сначала со вторым основанием и затем с соединением формулы H_2NNHG^1 в растворе для реакции. Значения переменных в формуле IA, IIА, IIIА, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и H_2NNHG^1 являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта. В одном варианте осуществления соединение, описываемое формулой IIIА, или его соль представляет собой соединение формулы IIIВ:



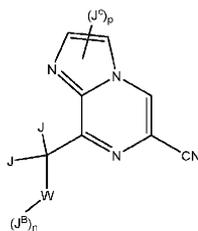
(III B).

Значения переменных в формуле IA, II A, III B, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и H_2NNHG^1 являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта. В одном варианте осуществления соединения, описываемые формулой III A, или его соль представляет собой соединение формулы III C:



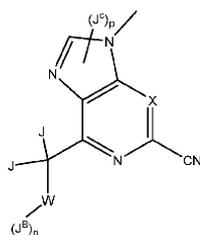
(III C).

Значения переменных в формуле IA, II A, III C, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и H_2NNHG^1 являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта. В одном объекте соединения, описываемые формулой III A, или его соль представляет собой соединение формулы III D:



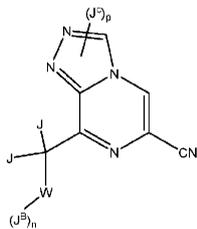
(III D).

Значения переменных в формуле IA, II A, III D, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и H_2NNHG^1 являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта. В одном объекте соединения, описываемые формулой III A, или его соль представляет собой соединение формулы III E:



(III E).

Значения переменных в формуле IA, II A, III E, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и H_2NNHG^1 являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта. В одном объекте соединения, описываемые формулой III A, или его соль представляет собой соединение формулы III F:



(III F).

Значения переменных в формуле IA, II A, III F, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и H_2NNHG^1 являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта. В некоторых вариантах осуществления в формулах III A, III B, III C, III D, III E или III F, описанных выше, W означает кольцо W, которое представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота. Более предпочтительно, если W оз-

начает фенил. В некоторых вариантах осуществления в формулах IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE или IIIF, описанных выше, J^B независимо означает галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью до 3 галогенов;

каждый J^C , если содержится, независимо выбран из водорода, галогена, -CN и C_{1-4} алкила, необязательно и независимо замещенного с помощью до 3 галогенов; и r , если содержится, равно 1 или 2.

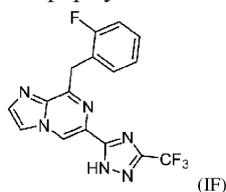
В первом объекте тридцать первым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, или его соли, как описано в первом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IIА, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. Амидразон, описывающийся формулой IIА, или его соль получают, как описано в тридцатом варианте осуществления, включая реакцию соединения формулы IIIА сначала со вторым основанием и затем с соединением формулы H_2NNHG^1 в растворителе для реакции, где растворителем для реакции является спирт. Значения переменных в формуле IA, IIА, IIIА, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и H_2NNHG^1 являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте тридцать вторым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, или его соли, как описано в первом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IIА, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. Амидразон, описывающийся формулой IIА, или его соль получают, как описано в тридцатом варианте осуществления, включая реакцию соединения формулы IIIА сначала со вторым основанием и затем с соединением формулы H_2NNHG^1 в растворителе для реакции, где растворителем для реакции является MeOH. Значения переменных в формуле IA, IIА, IIIА, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и H_2NNHG^1 являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

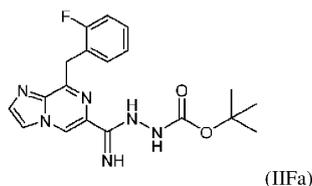
В первом объекте тридцать третьим вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, или его соли, как описано в первом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IIА, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. Амидразон, описывающийся формулой IIА, или его соль получают, как описано в тридцатом, тридцать первом, тридцать втором варианте осуществления, включая реакцию соединения формулы IIIА сначала со вторым основанием и затем с соединением формулы H_2NNHG^1 в растворителе для реакции, где вторым основанием является NaOMe. Значения переменных в формуле IA, IIА, IIIА, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$, $R^{11}C(O)OR''$ и H_2NNHG^1 являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте тридцать четвертым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IA, или его соли, как описано в первом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой IIА, или его соли в присутствии основания с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент. Амидразон, описывающийся формулой IIА, или его соль получают, как описано в тридцатом, тридцать первом, тридцать втором или тридцать третьем варианте осуществления, соединение формулы H_2NNHG^1 означает $H_2NNHC(O)OC(CH_3)_3$, $H_2NNHC(O)OCH_2CCl_3$, $H_2NNHC(O)O$ -бензил, $H_2NNHC(O)OCH_2$ (9-флуоренил), $NH_2NHSO_2CH_3$, NH_2NHSO_2 (*p*-толуол), NH_2NHSO_2 (4-нитрофенил), NH_2NHSO_2 (2-нитрофенил), NH_2NHSO_2 (4-бромфенил), $NH_2NHC(O)CF_3$, $H_2NNHC(O)$ фенил или $H_2NNHC(O)CH_3$. Значения переменных в формуле IA, IIА, IIIА, $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ и $R^{11}C(O)OR''$ являются такими, как определено для первого варианта осуществления первого объекта.

В первом объекте тридцать пятым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IF:



или его соли. Способ включает реакцию амидразона, описывающегося формулой IIIА:



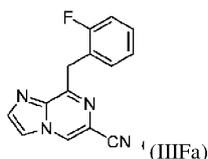
или его соли в присутствии основания с $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

В первом объекте тридцать шестым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IF, или его соли, как описано в тридцать пятом варианте осуществления первого объекта. Основанием является DABCO.

В первом объекте тридцать седьмым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IF, или его соли, как описано в тридцать пятом или тридцать шестом варианте осуществления первого объекта. Способ дополнительно включает очистку 3-замещенного 1,2,4-триазола формулы IF с помощью кристаллизации.

В первом объекте тридцать восьмым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IF, или его соли, как описано в тридцать пятом или тридцать шестом варианте осуществления первого объекта. Способ дополнительно включает очистку 3-замещенного 1,2,4-триазола формулы IF с помощью кристаллизации, где кристаллизацию проводят путем добавления н-гептана к реакционной смеси после завершения реакции между амидразоном, описывающимся формулой II Fa, и $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$.

В первом объекте тридцать девятым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IF, или его соли, как описано в тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом или тридцать восьмом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой II Fa или его соли в присутствии основания с $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$. Амидразон, описывающийся формулой II Fa, или его соль получают способом, включающим реакцию соединения формулы III Fa:



или его соли, сначала со вторым основанием и затем с соединением $\text{H}_2\text{NNHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ в растворителе для реакции.

В первом объекте сороковым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IF, или его соли, как описано в тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом или тридцать восьмом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой II Fa, или его соли в присутствии основания с $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$. Амидразон, описывающийся формулой II Fa, или его соль получают способом, как описано в тридцать девятом варианте осуществления, включая реакцию соединения формулы III Fa или его соли сначала со вторым основанием и затем с $\text{H}_2\text{NNHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ в растворителе для реакции, где растворителем для реакции является спирт.

В первом объекте сорок первым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IF, или его соли, как описано в тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом или тридцать восьмом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой II Fa, или его соли в присутствии основания с $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$. Амидразон, описывающийся формулой II Fa, или его соль получают способом, как описано в тридцать девятом варианте осуществления, включая реакцию соединения формулы III Fa или его соли сначала со вторым основанием и затем с $\text{H}_2\text{NNHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ в растворителе для реакции, где растворителем для реакции является MeOH.

В первом объекте сорок вторым вариантом осуществления является способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола, описывающегося формулой IF, или его соли, как описано в тридцать пятом, тридцать шестом, тридцать седьмом или тридцать восьмом варианте осуществления первого объекта, включающий реакцию амидразона, описывающегося формулой II Fa, или его соли в присутствии основания с $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$. Амидразон, описывающийся формулой II Fa, или его соль получают способом, как описано в тридцать девятом, сороковым или сорок первым варианте осуществления, включая реакцию соединения формулы III Fa или его соли сначала со вторым основанием и затем с $\text{H}_2\text{NNHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ в растворителе для реакции, где вторым основанием является NaOMe.

Любые подходящие органические растворители можно использовать для реакций, описанных в настоящем изобретении. Типичные растворители включают, но не ограничиваются только ими, диметилформамид (DMF), дихлорметан (DCM), дихлорэтан, тетрагидрофуран (THF), диметилацетамид (DMA), этилацетат, изопропилацетат (IPAC), метанол, этанол, ацетонитрил, ацетон и т.п.

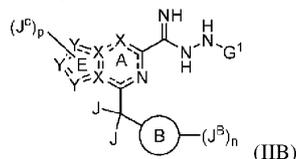
В одном варианте осуществления реакцию между амидразоном и $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$ проводят в IP AC.

В некоторых вариантах осуществления 3-замещенный 1,2,4-триазол, описываемый формулой IA, IB, IC, ID, IE, IF, IG, IH, IJ, IL, или его соль очищают с помощью кристаллизации. В одном варианте осуществления кристаллизацию проводят путем добавления соразтворителя к раствору, включающему 3-замещенный 1,2,4-триазол.

При использовании в настоящем изобретении "соразтворитель" означает растворитель, в котором 3-замещенный 1,2,4-триазол нерастворим или обладает низкой растворимостью. Типичные соразтворители включают, но не ограничиваются только ими, гептан, гексан, циклогексан, толуол и т.п.

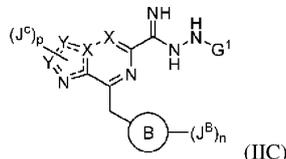
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении

Во втором варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIB:



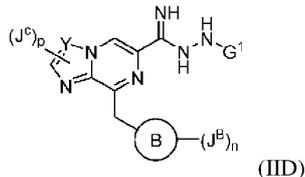
или его соль, где значения переменных являются такими, как определено для первого варианта осуществления второго объекта.

В третьем варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIC:



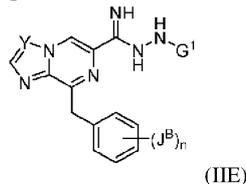
или его соль, где значения переменных являются такими, как определено для первого варианта осуществления второго объекта.

В четвертом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IID:



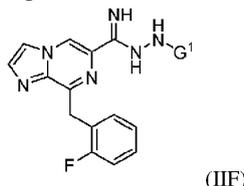
или его соль, где Y означает N или C; и значения других переменных являются такими, как определено для первого варианта осуществления второго объекта.

В пятом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIE:



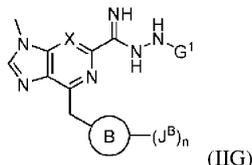
или его соли, где значения переменных являются такими, как определено для первого и/или четвертого вариантов осуществления второго объекта.

В шестом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIF:



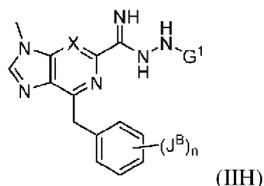
или его соль, где значения переменных являются такими, как определено для первого варианта осуществления второго объекта.

В седьмом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIG:



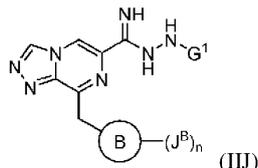
или его соль, где X означает С или N; и значения других переменных являются такими, как определено для первого варианта осуществления второго объекта.

В восьмом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой III:



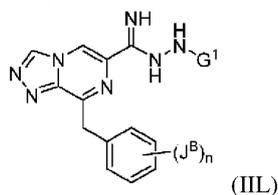
или его соль, где значения других переменных являются такими, как определено для первого и/или седьмого вариантов осуществления второго объекта.

В девятом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой III':



или его соль, где значения переменных являются такими, как определено для первого варианта осуществления второго объекта.

В десятом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой III'':



или его соли, где значения переменных являются такими, как определено для первого варианта осуществления второго объекта.

В одиннадцатом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIH или его соль, где кольцо В означает фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота; и где значения других переменных являются такими, как определено для первого, четвертого и/или седьмого вариантов осуществления второго объекта.

В двенадцатом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIH, IIJ, III, или его соль, где

J^B независимо означает галоген или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью до 3 галогенов;

каждый J^C , если содержится, независимо выбран из водорода, галогена, -CN и C_{1-4} алкила, необязательно и независимо замещенного с помощью до 3 галогенов; и

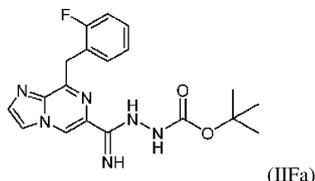
r , если содержится, равно 1 или 2; и

где значения других переменных являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого и/или одиннадцатого вариантов осуществления второго объекта.

В тринадцатом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIH, IIJ, III или его соль, где G^1 означает карбаматную защитную группу аминогруппы, амидную защитную группу аминогруппы или сульфонильную защитную группу аминогруппы; и где значения других переменных являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого и/или двенадцатого вариантов осуществления второго объекта.

В четырнадцатом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IIIE, IIIF, IIIG, IIH, IIJ, III, или его соль, где G^1 означает трет-бутоксикарбонил (Tos), 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонил (Troc), бензилоксикарбонил (Z), 9-Флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), метилсульфонил, п-толуолсульфонил (Tos), 4-нитробензолсульфонил (NOSyl), 2-нитробензолсульфонил, п-бромбензолсульфонил (Brosyl), трифторацетил, ацетил или бензоил; и где значения других переменных являются такими, как определено для первого, четвертого, седьмого, одиннадцатого и/или двенадцатого вариантов осуществления второго объекта.

В пятнадцатом варианте осуществления второго объекта соединение описывается формулой IIIFa:



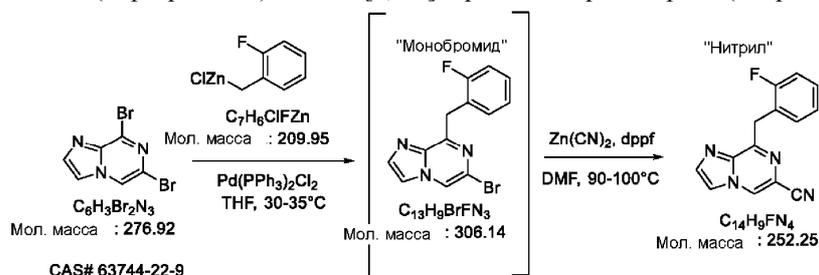
или его соли.

Примеры

Все ссылки, приведенные в примерах, включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. При использовании в настоящем изобретении все аббревиатуры, обозначения и условия согласуются с используемыми в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2nd Ed., Washington, D.C.: American Chemical Society, 1997, которая во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

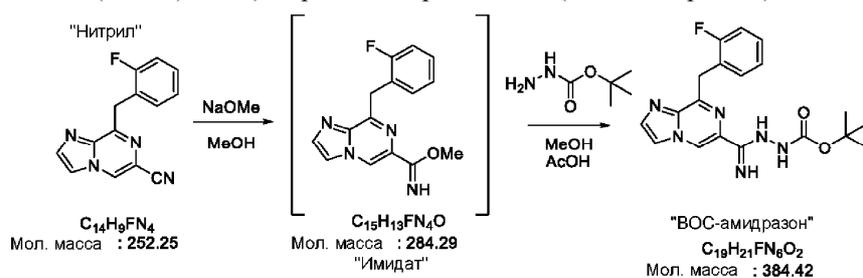
Пример 1.

Синтез 8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-карбонитрила (нитрила)



Искомое соединение синтезировали в 2 стадии по методике, описанной в патентной литературе (WO 2015/187470A1) в виде желтого твердого вещества (0,60 г, 39% выход за 2 стадии). ¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ (м.д.) 9,09 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 4,60 (с, 2H).

Синтез трет-бутил-2-((8-(2-фторбензил)имидазо[1,2-а]пиразин-6-ил) (имино)метил)гидразин-1-карбоксилата (ВОС-амидразона)

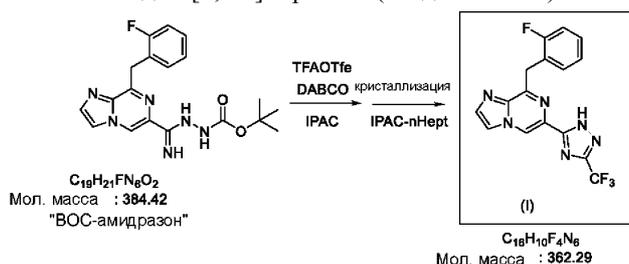


В 2L цилиндрический реактор объемом 2 л, снабженный механической мешалкой, помещали 1 моль (252,25 г) нитрила, затем сухой метанол (1,5 л). Перемешивали при 120-140 об/мин и получали коричнево-желтую зернистую суспензию. К суспензии при комнатной температуре добавляли 5 мол.% (100 мл 0,5М раствора) метоксида натрия в метаноле. Температуру кожуха реактора устанавливали равной 18°C и смесь перемешивали в атмосфере азота, пока HPLC не указывала на полное превращение в промежуточный метилимидат (LC-MS: 100A% MH⁺ 285). Затем порциями в течение 15 мин добавляли 1,03 экв. (136 г) трет-бутилкарбазата. Температура снижалась до 9,2°C и уксусную кислоту (0,1 экв., 5,7 мл) медленно добавляли шприцем через мембрану. Температура реакционной смеси медленно повышалась от 11,2 до 17,2°C, что давало прозрачный кофейно-коричневый раствор. Температуру кожуха реактора повышали до 18°C и скорость перемешивания увеличивали до 165 об/мин. Через 1 ч образовывалась очень густая желтая суспензия (температура реакционной смеси становилась равной ~ 21°C). Затем дополнительно добавляли сухой MeOH (550 мл). Через ~24 ч LC-MS указывала на полное превращение в ВОС-амидразон (MH⁺ 385) и LC-MS не обнаруживала метилимидат. Суспензию охлаждали до 8-10°C и добавляли 0,06 экв. (60 мл) 1М водного раствора NaOH, затем насыщенный водный раствор NaCl (150 мл) и дистиллированную воду (200 мл). Полученную смесь перемешивали в течение нескольких часов, затем 10% водным раствором карбоната натрия устанавливали pH, равный 8-9. Затем полученную смесь разбавляли водой (250 мл) и фильтровали через стеклянный фильтр средней пористости объемом 2 л, промывали дистиллированной водой (3×300 мл) и сушили с отсасыванием на фильтре в течение ~45 мин. Влажный осадок на фильтре промывали н-гептаном (4×200 мл) и сушили с отсасыванием на фильтре в течение 1 ч, затем сушили до постоянной массы в вакуумной печи при 40°C. Продукт получали в виде светло-желтого, порошкообразного вещества 358,86 г (93%). Тпл. (ДСК) 181°C. HPLC (RP) [240 нм]: 99,8 A%. MS: MH⁺ 385 (100%).

¹H-ЯМР (D₆-DMCO): δ м.д. 1,47 (с, 9H), 4,56 (с, 2H), 6,34 (с, 2H), 7,12 (т, J=7,48 Гц, 1H), 7,15-7,21 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 9,00-9,09 (м, 1H), 9,13 (уш с, 1H).

¹³C-ЯМР (D₆-DMCO): δ м.д. 28,15, 31,91, 78,44, 115,04, 116,28, 116,50, 124,14, 124,37, 128,56, 131,58, 131,79, 135,40, 139,09, 142,53, 149,66, 152,87, 160,39.

Синтез 8-(2-фторбензил)-6-(3-(трифторметил)-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)имидазо[1,2-а]пиразина (соединение IF)



В грушевидную колбу объемом 500 мл со стержнем для магнитной мешалки помещали 50 ммоль (19,22 г) ВОС-амидразона и 2,2 экв. DABCO (12,34 г). Затем добавляли изопропилацетат (300 мл) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 2 мин при комнатной температуре и получали белую жидкую суспензию. К суспензии добавляли трифторэтилтрифторацетат (2,5 экв., 25 г), и суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота, пока HPLC и LC-MS не указывали на полное превращение в исходное вещество. Полученную суспензию последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным водным раствором хлорида натрия и дистиллированной водой. Органическую фазу фильтровали через тонкий слой силикагель/целит и концентрировали до небольшого объема (~50-70 мл) в ротормном испарителе (температура водяной бани: 45-50°C). Теплую суспензию сразу разбавляли н-гептаном (150 мл), перемешивали в течение 2 ч и одновременно медленно охлаждали до 20°, и затем перемешивали в течение еще 2 ч с охлаждением до 5°, и фильтровали. Влажный осадок на фильтре промывали н-гептаном (2×50 мл) и сушили в вакуумной печи до постоянной массы. Форму А получали в виде снежно-белого порошкообразного вещества 16,7 г (92%). Тпл. (ДСК) 196°C. HPLC (RP) [240 нм]: 99,8 А%. MS: MH^+ 363 (100%).

1H -ЯМР (D_6 -ДМСО): δ м.д. 4,60 (с, 2H) 7,05-7,11 (м, 1H) 7,14-7,20 (м, 1H) 7,22-7,29 (м, 1H) 7,43 (уш т, $J=7,663$ Гц, 1H) 7,84-7,87 (м, 1H) 8,23-8,27 (м, 1H) 9,44 (д, $J=1,83$ Гц, 1H) 15,43 (уш с, 1H).

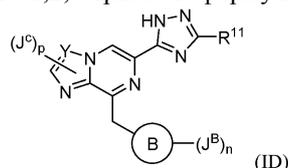
^{13}C -ЯМР (D_6 -ДМСО): δ м.д. 160,90, 158,95, 154,13, 152,73, 152,43, 151,76, 138,89, 135,50, 130,91, 130,87, 128,34, 128,27, 126,39, 124,11, 124,02, 122,47, 120,33, 119,12, 118,18, 116,68, 116,04, 115,01, 114,84, 31,64, 31,61.

^{19}F -ЯМР (D_6 -ДМСО): δ м.д. -116,96, -63,93.

Вся литература, цитированная в настоящем изобретении, во всей своей полноте явно включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

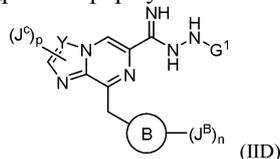
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения 3-замещенного 1,2,4-триазола формулы ID:



или его соль, и

где способ включает реакцию амидразона формулы IID:



или его соли,

с $R^{11}C(O)OH$, $R^{11}C(O)X'$, $R^{11}C(S)X'$, $R^{11}C(O)OE'$, $R^{11}C(O)SR'$ или $R^{11}C(O)OR''$ в присутствии основания, где, если используют $R^{11}C(O)OH$, также содержится активирующий реагент,

где: Y представляет собой C или N;

кольцо B представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота;

где, если кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо; n является целым числом, выбранным из 0-3; и каждый J^B независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6} алифатической группы, $-OR^B$ и C_{3-8} циклоалифатического кольца; и

где, если кольцо B представляет собой C_{3-7} циклоалкильное кольцо; n является целым числом, выбранным из 0-3, и каждый J^B независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6} алифатической группы и $-OR^{B1}$;

где каждый J^B , который означает C_{1-6} алифатическую группу, и каждый J^B , который означает C_{3-8}

циклоалифатическое кольцо, обязательно и независимо замещены с помощью до 3 групп R^3 ;

каждый R^B независимо означает C_{1-6} алифатическую группу или C_{3-8} циклоалифатическое кольцо; указанный R^B обязательно и независимо замещен с помощью до 3 групп R^{3a} ;

каждый R^{B1} независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы и C_{3-8} циклоалифатического кольца; где каждая из указанных C_{1-6} алифатических групп и каждое из указанных C_{3-8} циклоалифатических колец обязательно и независимо замещены с помощью до 3 групп R^{3b} ;

каждый R^3 , R^{3a} и R^{3b} в каждом случае независимо выбран из галогена, $-CN$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O(C_{1-4}$ алкил) и $-O(C_{1-4}$ галогеналкил);

r является целым числом, выбранным из 1, 2 или 3;

каждый J^C независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алифатической группы, C_{1-4} алкоксигруппы и $-CN$; где каждая указанная C_{1-4} алифатическая группа и C_{1-4} алкоксигруппа обязательно и независимо замещены с помощью до 3 C_{1-4} алкоксигрупп, C_{1-4} галогеналкоксигрупп, $-OH$ или галогенов;

R^{11} означает H , $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{15a}$, $-CN$, C_{2-6} алкенил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-2 групп R^{b2} ; C_{1-6} алкил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} , C_{1-6} алкоксигруппу, обязательно и независимо замещенную с помощью 0-5 групп R^{15} , фенил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} , 5-6-членный гетероарил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} , C_{3-8} циклоалкил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} или 3-8-членный гетероцикл, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{15} ; где каждый из указанных 5-6-членных гетероариллов и каждый из указанных 3-8-членных гетероциклов содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N , O и S ;

R^{15} означает галоген, $-OR^{b2}$, $-SR^{b2}$, $-NR^{a2}R^{b2}$, $-C(O)R^{b2}$, $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$, $-NR^{b2}C(O)OR^{b2}$, $-OC(O)NR^{a2}R^{b2}$, C_{2-4} алкеноксигруппу, C_{3-8} циклоалкил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{18} , фенил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{18} , 5- или 6-членный гетероарил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{18} или 3-10-членный гетероцикл, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{18} ; где каждое из указанных 5- или 6-членных гетероарильных колец и каждый из указанных 3-10-членных гетероциклов содержит до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N , O и S ;

R^{15a} означает C_{3-8} циклоалкил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{18} , фенил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{18} , 5- или 6-членный гетероарил, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{18} , или 3-10-членный гетероцикл, обязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 групп R^{18} ; где каждое из указанных 5- или 6-членных гетероарильных колец и каждый из указанных 3-10-членных гетероциклов содержат до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N , O и S ;

каждый R^{18} независимо выбран из галогена, гидроксила, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксигруппы, C_{1-6} галогеналкила и фенила;

R^{a2} означает водород, $-C(O)R^{b2}$, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

R^{b2} означает водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

X' означает галогенид;

OE' обозначает отщепляющуюся группу активированного сложного эфира;

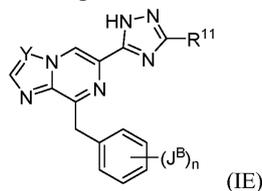
SR' обозначает отщепляющуюся группу сложного тиоэфира;

R'' означает $C(O)R^{11}$, $C(O)R^{11a}$, $N=CR^{11b}R^{11c}$, $P(O)(OH)_2$, или $PH(O)OH$;

R^{11a} означает C_{1-6} алкил;

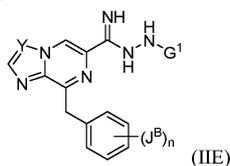
R^{11b} и R^{11c} все независимо означают C_{1-6} алкил или фенил или R^{11b} и R^{11c} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{4-6} циклоалкил; и G^1 означает защитную группу амидразона.

2. Способ по п.1, где 3-замещенный 1,2,4-триазол описывается формулой IЕ



или его соль, и

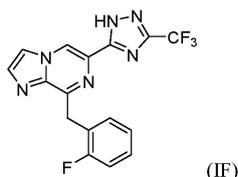
амидразон описывается формулой IЕЕ



или его соль.

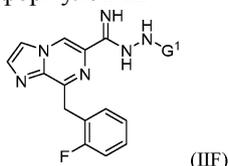
3. Способ по п.2, где 3-замещенный 1,2,4-триазол формулы IЕ или его соль описывается формулой

IF:



или его соль,

амидразон формулы ПЕ описывается формулой ИФ



или его соль.

4. Способ по п.1 или 2, где R¹¹ означает C₁₋₆ алкил, необязательно и независимо замещенный с помощью 0-3 галогенов.

5. Способ по любому из пп.1-4, где G¹ означает карбаматную защитную группу аминогруппы, амидную защитную группу аминогруппы или сульфонильную защитную группу аминогруппы.

6. Способ по п.5, где G¹ означает трет-бутоксикарбонил (Boc), 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонил (Troc), бензилоксикарбонил (Cbz), 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), метилсульфонил, п-толуолсульфонил (Tos), 4-нитробензолсульфонил (NOSyl), 2-нитробензолсульфонил, п-бромбензолсульфонил (Brosyl), трифторацетил, ацетил или бензоил.

7. Способ по любому из пп.1-6, где способ включает реакцию амидразона с R¹¹C(O)OE', где -OE' означает -O-(C₁₋₆алкил), -O-(C₁₋₆ галогеналкил), -O-(фенил), -O-(гетероарил), -O-(гетероцикл), где фенил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещены с помощью от 1 до 6 групп, независимо выбранными из галогена, цианогруппы, нитрогруппы, оксогруппы, SO₃H и SO₃C₁₋₆алкила.

8. Способ по любому из пп.1-6, где способ включает реакцию амидразона с R¹¹C(O)OR'', где R'' означает N=CR^{11b}R^{11c}, P(O)(OH)₂ или PH(O)OH.

9. Способ по любому из пп.1-6, где способ включает реакцию амидразона с R¹¹C(O)OH в присутствии активирующего реагента.

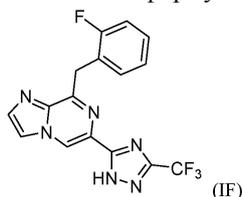
10. Способ по п.9, где активирующим реагентом является карбодиимид, уроний, фосфоний, 2-алкил-1-алкилкарбонил-1,2-дигидрохиолин, 2-алокси-1-алкоксикарбонил-1,2-дигидрохиолин, этилцианогидроксииминоацетат (оксима®) или алкилхлорформат.

11. Способ по любому из пп.1-6, где способ включает реакцию амидразона с R¹¹C(O)SR', где -SR' означает -S-(арил), -S-(C₁₋₂алкил) или -S-(гетероарил).

12. Способ по любому из пп.1-11, где основание выбрано из группы, состоящей из триалкиламина, фосфазена, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена (DBN), гуанидина, 1,1,3,3-тетраметилгуанидина, необязательно замещенного пиридина или 1,4-диазабицикло[2.2.2]-октана (DABCO).

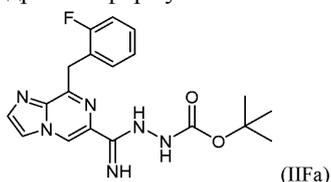
13. Способ по любому из пп.1-12, где способ дополнительно включает при необходимости удаление защитной группы амидразона после реакции амидразона с карбоновой кислотой, галогенангидридом кислоты, тиоацилгалогенидом, активированным сложным эфиром, сложным тиоэфиром или ангидридом кислоты путем взаимодействия продукта реакции с реагентом для удаления защитной группы амидразона.

14. Способ по п.1, где 1,2,4-триазол описывается формулой ИФ



или его соль; и

где способ включает реакцию амидразона формулы ИФа:

или его соли с CF₃C(O)OCH₂CF₃ в присутствии основания.

15. Способ по п.14, где основанием является DABCO.

16. Способ по п.14 или 15, где амидразон формулы IIFa или его соль получают способом, включающим стадию реакции соединения формулы IIFa:



или его соли,

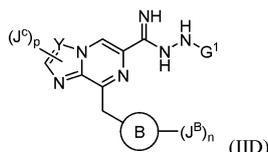
сначала со вторым основанием и затем с $\text{H}_2\text{NNHC(O)OC(CH}_3)_3$ в растворителе для реакции.

17. Способ по п.16, где растворителем для реакции является спирт.

18. Способ по п.17, где растворителем для реакции является MeOH.

19. Способ по любому из пп.16-18, где вторым основанием является NaOMe.

20. Соединение формулы IID:



или его соль,

где: Y представляет собой C или N;

кольцо B представляет собой фенил, C_{3-7} циклоалкильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 кольцевых атома азота;

где, если кольцо B представляет собой фенил или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо; n является целым числом, выбранным из 0-3; и каждый J^{B} независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6} алифатической группы, $-\text{OR}^{\text{B}}$ и C_{3-8} циклоалифатического кольца; и

где, если кольцо B представляет собой C_{3-7} циклоалкильное кольцо; n является целым числом, выбранным из 0-3 и каждый J^{B} независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-6} алифатической группы и $-\text{OR}^{\text{B}1}$;

где каждый J^{B} , который означает C_{1-6} алифатическую группу, и каждый J^{B} , который означает C_{3-8} циклоалифатическое кольцо, необязательно и независимо замещены с помощью до 3 групп R^3 ;

каждый R^{B} независимо означает C_{1-6} алифатическую группу или C_{3-8} циклоалифатическое кольцо; указанный R^{B} необязательно и независимо замещен с помощью до 3 групп R^{3a} ;

каждый $\text{R}^{\text{B}1}$ независимо выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы и C_{3-8} циклоалифатического кольца; где каждая из указанных C_{1-6} алифатических групп и каждое из указанных C_{3-8} циклоалифатических колец необязательно и независимо замещены с помощью до 3 групп R^{3b} ;

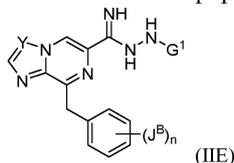
каждый R^3 , R^{3a} и R^{3b} в каждом случае независимо выбран из галогена, -CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил) и $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ галогеналкил);

r является целым числом, выбранным из 1, 2 или 3;

каждый J^{C} независимо выбран из водорода, галогена, C_{1-4} алифатической группы, C_{1-4} алкоксигруппы и -CN; где каждая указанная C_{1-4} алифатическая группа и C_{1-4} алкоксигруппа необязательно и независимо замещена с помощью до 3 C_{1-4} алкоксигрупп, C_{1-4} галогеналкоксигрупп, -OH или галогенов; и

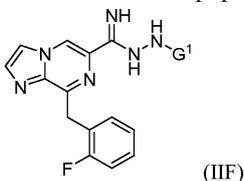
G^1 представляет собой трет-бутоксикарбонил (Boc), 2,2,2-трихлорэтилкарбонил (Troc), бензилоксикарбонил (Cbz), 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), метилсульфонил, п-толуолсульфонил (Tos), 4-нитробензолсульфонил (NOSyl), 2-нитробензолсульфонил, п-бромбензолсульфонил (Brosyl), ацетил или бензоил.

21. Соединение по п.20, где соединение описывается формулой IIE



или его соль.

22. Соединение по п.20, где соединение описывается формулой IIF



или его соль.

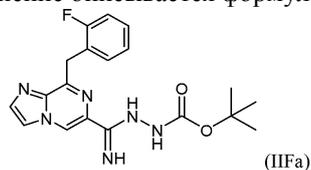
23. Соединение по п.20 или 21, где:

J^B независимо означает галоген или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный с помощью до 3 галогенов;

каждый J^C, если содержится, независимо выбран из водорода, галогена, -CN и C₁₋₄ алкила, необязательно и независимо замещенного с помощью до 3 галогенов;

p, если содержится, равно 1 или 2.

24. Соединение по п.20, где соединение описывается формулой ПФа:



или его соль.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
