

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393012 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.01.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.26

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА CDK

(31) 202141019263

(32) 2021.04.27

(33) IN

(86) PCT/IB2022/053851

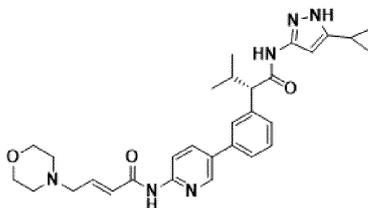
(87) WO 2022/229835 2022.11.03

(71) Заявитель:
ОРИДЖИН ОНКОЛОДЖИ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Поддутоори Рамулу, Виджайкумар
Бхат Удай, Тиммасандра Сеетхаппа
Девараджа (IN)

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

(57) Настоящее изобретение относится к получению ингибитора CDK7, имеющего структуру соединения формулы (I)



Изобретение, описанное в данном документе, также относится к промежуточным соединениям, полезным для получения соединения формулы (I), и способам получения этих промежуточных соединений.

A1

202393012

202393012

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579793EA/019

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИНГИБИТОРА CDK

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки Индии номер 202141019263, поданной 27^{го} апреля 2021 г., содержание которой полностью включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (I), которое полезно для ингибирования циклин-зависимой киназы 7 (CDK7) и для лечения заболеваний или расстройств, опосредованных ею. Настоящее изобретение также относится к промежуточным соединениям и способам их получения, которые применимы для получения соединения (I).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

CDK7, которая образует комплекс с циклином H и пальцевидным белком MAT1, фосфорилирует CDK клеточного цикла при активации T-петли, способствуя их активности (Fisher et al., Cell., Aug 26;78(4):713-24, 1994). В связи с этим было высказано предположение, что ингибирование CDK7 станет мощным средством ингибирования прогрессирования клеточного цикла, что может быть особенно актуально, учитывая, что в результате исследований нокаута генов на мышах имеются убедительные доказательства отсутствия необходимой потребности в CDK2, CDK4 и CDK6 для клеточного цикла, по меньшей мере, в большинстве типов клеток (M alumbres et al., Nature Cell Biology, 11, 1275-1276, 2009), в то время как различные опухоли, по-видимому, нуждаются в некоторых из них, но они независимы от других интерфазных CDK (CDK2, CDK4, CDK6). Недавние генетические и биохимические исследования подтвердили важность CDK7 для прогрессии клеточного цикла (Larochelle. et al., Mol Cell., Mar 23;25(6):839-50. 2007; Ganuza et al., EM BO J., May 30; 31(11): 2498-510, 2012).

Циклин-зависимая киназа 7 (CDK7) активирует CDK клеточного цикла и является членом общего фактора транскрипции II человека (TFIIH). CDK7 также играет роль в транскрипции и, возможно, в репарации ДНК. Тримерный Сак комплекс CDK7/CyclinH/MAT1 является также компонентом TFIIH, общего фактора транскрипции/репарации ДНК IIH (Morgan, DO., Annu.Rev. Cell Dev. Biol. 13, 261-91, 1997). В качестве субъединицы TFIIH CDK7 фосфорилирует STD (карбокси-концевой домен) самой большой субъединицы РНК-полимеразы II (pol II). STD pol (II) млекопитающих состоит из 52 гептадных повторов с консенсусной последовательностью 1YSPTSPS7, и было показано, что статус фосфорилирования остатков Ser в положениях 2 и 5 важен для активации РНКП-II, что указывает на то, что он, вероятно, имеет решающую роль в функционировании STD. CDK7, который в первую очередь фосфорилирует Ser-5 (PSS) РНКП-II на промоторе как часть инициации транскрипции (Gomes et al., Genes Dev. 2006 Mar 1; 20(5):601-12, 2006), в отличие от с

CDK9, который фосфорилирует как Ser-2, так и Ser-5 гептады CTD (Pinhero et al., Eur. J. Biochem., 271, pp. 1004-1014, 2004).

Сообщалось, что помимо CDK7 другие CDK фосфорилируют и регулируют РНК pol (II) CTD. Другие CDK включают Cdk9/Cyclin T1 или T2, которые составляют активную форму положительного фактора элонгации транскрипции (P-TEFb). (Peterlin and Price, Mol Cell., Aug 4; 23(3): 297-305, 2006) и Cdk12/Cyclin K и Cdk13/Cyclin K как последние члены киназ CTD РНКП. (Bartkowiak et al., Genes Dev., Oct 15; 24(20):2303-16, 2010; Blazek et al., Genes Dev. Oct 15; 25(20):2158-72, 2011).

Показано, что нарушение фосфорилирования CTD РНКП II преимущественно влияет на белки с коротким периодом полураспада, в том числе на белки антиапоптотического семейства BCL-2. (Konig et al., Blood, 1, 4307-4312, 1997; Транскрипционный неселективный ингибитор циклин-зависимой киназы флавопиридол индуцирует апоптоз в клетках множественной миеломы посредством репрессии транскрипции и подавления Mcl-1; (Gojo et al., Clin. Cancer Res. 8, 3527-3538, 2002).

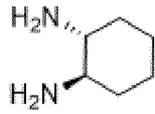
Это позволяет предположить, что ферментные комплексы CDK7 участвуют в выполнении множества функций в клетке: контроле клеточного цикла, регуляции транскрипции и репарации ДНК. Удивительно обнаружить одну киназу, участвующую в столь разнообразных клеточных процессах, некоторые из которых даже являются взаимоисключающими. Вызывает недоумение и то, что многочисленные попытки обнаружить зависящие от клеточного цикла изменения в активности киназы CDK7 остались безуспешными. Это неожиданно, поскольку активность и состояние фосфорилирования его субстрата CDC2 колеблются в течение клеточного цикла. Фактически показано, что активность cdk7 необходима для активации как комплексов Cdc2/Cyclin A и Cdc2/Cyclin B, так и для деления клеток. (Larochelle, S. et al. Genes Dev 12, 370-81, 1998). Действительно, флавопиридол, неселективный ингибитор пан-CDK, нацеленный на киназы CTD, продемонстрировал эффективность при лечении хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), но имеет плохой профиль токсичности. Clin. Oncol. 27, 6012-6018, 2009; Christian et al., Clin. Lymphoma Myeloma, 9, Suppl. 3, S179-S185, 2009).

В международной публикации WO2016193939, которая включена в настоящий документ посредством ссылки для всех целей, описаны ингибиторы CDK7 и способы их получения. В настоящее время ингибиторы CDK7 разрабатываются для лечения рака. Для разработки лекарственных препаратов обычно выгодно использовать отдельные стереоизомеры, поскольку они имеют заметные различия в фармакодинамических, фармакокинетических и токсикологических свойствах.

Соответственно, существует потребность в усовершенствованном процессе получения специфических стереоизомеров молекул, ингибирующих CDK7, для получения подходящих фармакологических эффектов для любого человека.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

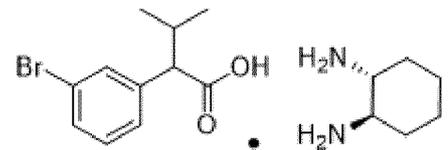
Соединение формулы (I) также известно как (S, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1H-



формулы (2)

(2)

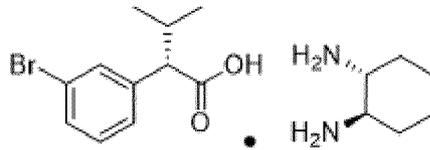
с получением соли формулы (3)



(3)

;

ii. перекристаллизацию соли формулы (3) в растворителе (B) с получением

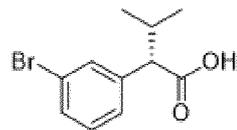


(4)

соединения формулы (4)

;

m. обработку смеси, содержащей соль формулы (4) и растворитель (C), кислотой с

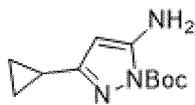


(KRM-A)

получением соединения формулы (KRM-A)

;

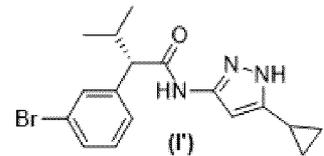
iv. приведение в контакт соединения формулы (KRM-A) с соединением формулы



(KRM-B)

(KRM-B)

с получением соединения формулы (Г):

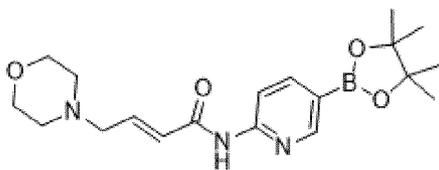


(Г)

;

и

v. приведение в контакт соединения формулы (G) с соединением формулы (KRM-

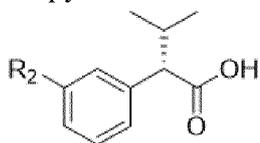


(KRM-C)

C)

с получением соединения формулы (I).

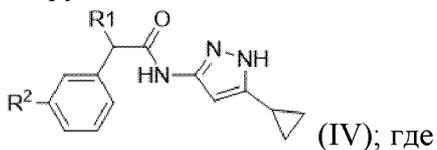
В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (III):



(III); где

R² представляет собой галоген, метилсульфонилокси, п-толилсульфонилокси, фенилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси.

В другом аспекте в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IV):



(IV); где

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; R^2 представляет собой галоген, метилсульфонилокси, п-толилсульфонилокси, фенилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (KRM-A).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В контексте настоящего описания следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает иное.

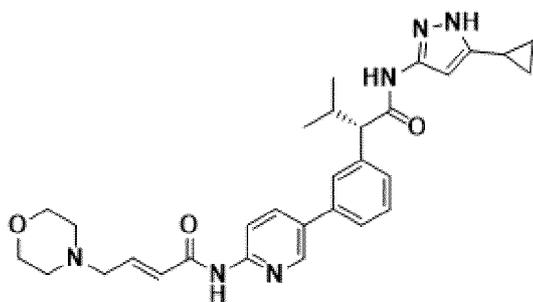
В контексте настоящего документа термин «алкил» относится к разветвленному или прямому углеводороду, содержащему от одного до десяти атомов углерода, такому как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п. Термин « C_{n-m} алкил» или (C_n-C_m) алкил относится к алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. C_{1-6} алкил является предпочтительным.

В контексте данного документа термины «гало» или «галоген», используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, означают фтор, хлор, бром или йод.

В контексте данного документа термины «около», если относится к числу или числовому диапазону, означает, что указанное число или числовой диапазон являются приближенными в пределах экспериментальной вариабельности (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон может варьироваться, например, в пределах от 1% до 15% от указанного числа или числового диапазона.

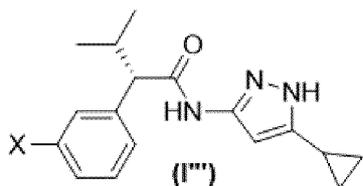
Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что настоящее обсуждение представляет собой описание только примерных вариантов осуществления и не должно рассматриваться как ограничение более широких аспектов настоящего изобретения. Фактически, специалистам в данной области техники будет очевидно, что в соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть внесены различные модификации и вариации, не выходящие за рамки объема или сущности изобретения. Например, признаки, проиллюстрированные или описанные как часть одного варианта осуществления, могут быть применены к другому варианту осуществления, чтобы получить еще дополнительный вариант осуществления. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает такие модификации и варианты, а также их эквиваленты. Другие объекты, признаки и аспекты настоящего изобретения раскрыты в, или очевидны из следующего подробного описания.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы (I):



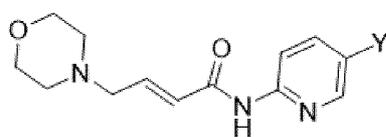
(I)

где способ, включает: приведение в контакт соединения формулы (G''):



(I''')

с соединением формулы (KRM-C1)



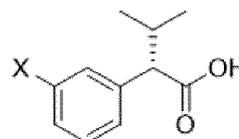
(KRM-C1)

, где X представляет собой Br, Cl или I; Y представляет собой

$-B(OH)_2$ или $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{B} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{matrix}_n$, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными C_{1-4} алкильными заместителями, где нижний индекс n равен 1 или 2.

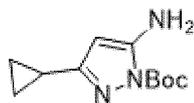
В одном варианте осуществления приведение в контакт соединения формулы (G'') с соединением формулы (KRM-C1) проводят в присутствии палладиевого катализатора.

В одном варианте осуществления соединение формулы (G'') получают путем



(KRM-A1)

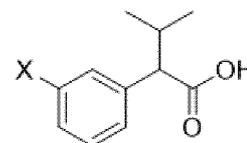
приведения в контакт соединения формулы (KRM-A1): с соединением



(KRM-B)

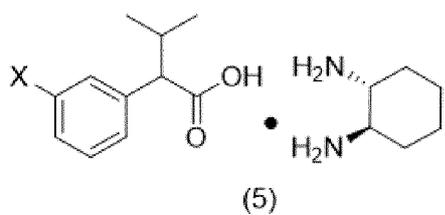
формулы (KRM-B): , где X представляет собой Br, Cl или I.

В одном варианте осуществления соединение формулы (KRM-A1) получают способом, включающим:

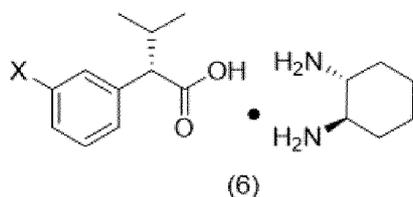


(KRM-A2)

а) приведение в контакт соединения формулы (KRM-A2): с (1R,2R)-циклогексан-1,2-диамином с образованием соли формулы (5):



б) перекристаллизацию соли соединения формулы (5) с получением соли (6),



имеющей формулу (6):

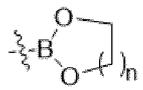
; и

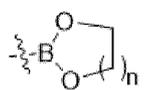
с) обработку соли формулы (6) кислотой с получением соединения формулы (KRM-A1), где X представляет собой Br, Cl или I.

В одном варианте осуществления стадию перекристаллизации проводят в ацетоне, ацетонитриле, метаноле, изопропиловом спирте, изопропилацетате, изобутаноле, 1-пентаноле, 1-пропаноле, этаноле, воде или их смеси.

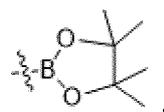
В одном варианте осуществления кислота представляет собой HCl. В одном варианте осуществления X представляет собой Br.

В одном варианте осуществления Y представляет собой $-B(OH)_2$.

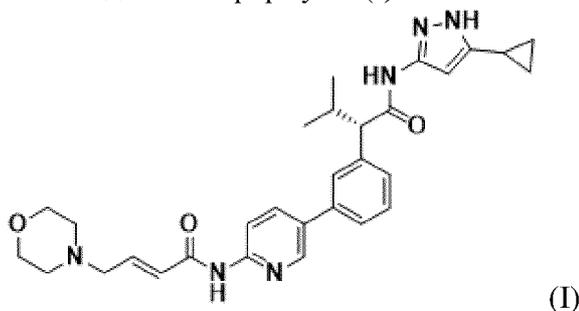
В одном варианте осуществления Y  необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными C_{1-4} алкильными заместителями, где нижний индекс n равен 1

или 2. В одном варианте Y  замещен по меньшей мере четырьмя C_{1-4} алкильными заместителями и нижний индекс n равен 1.

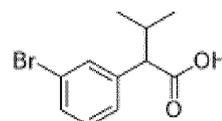
В одном варианте осуществления Y представляет собой



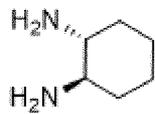
В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы (I):



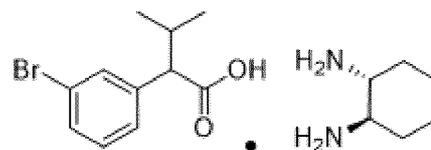
При этом способ включает:



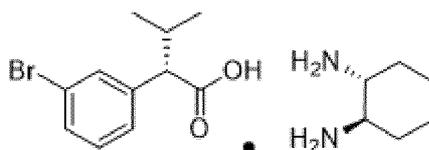
приведение в контакт соединения формулы (1) с соединением



формулы (2) с получением соли формулы (3) ;

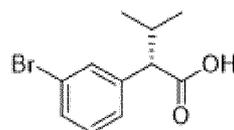


перекристаллизацию соли формулы (3) в растворителе (B) с получением



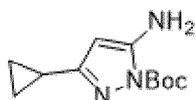
соединения формулы (4) ;

обработку смеси, содержащей соединение формулы (4) и растворитель (C),

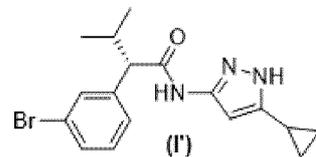


кислотой с получением соединения формулы (KRM-A) ;

приведение в контакт соединения формулы (KRM-A) с соединением формулы

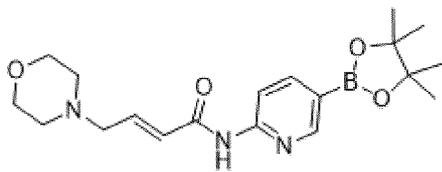


(KRM-B) с получением соединения формулы (Г):



и

приведение в контакт соединения формулы (G) с соединением формулы (KRM-C)

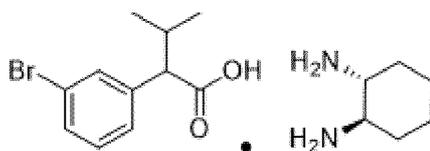


(KRM-C)

с получением соединения формулы (I).

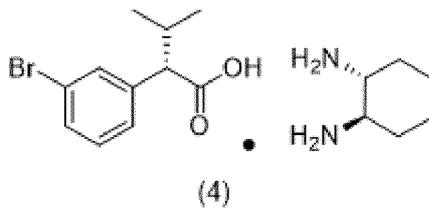
В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложен способ получения соединения формулы (KRM-A), при этом указанный способ включает:

приведение в контакт соединения формулы (1) с соединением формулы (2) с



получением соли формулы (3) ;

перекристаллизацию соли формулы (3) в растворителе (B) с получением



соединения формулы (4) ; и

обработку смеси, содержащей соль формулы (4) и растворитель (C), кислотой с получением соединения формулы (KRM-A).

В одном варианте осуществления стадию i) проводят в присутствии растворителя (A), выбранного из ацетона, дихлорметана, н-пропилацетата, ацетонитрила, метанола, изопропилового спирта, изопропилацетата, изобутанола, 2-бутанола, 1-бутанола, н-бутилацетата, 1-пентанола, 1-пропанола, хлороформа, метилацетата, изобутилацетата, изобутанола, этанола, воды или их смеси.

В одном варианте осуществления растворитель (A) представляет собой ацетонитрил, изопропиловый спирт, изопропилацетат, воду или их смеси.

В одном варианте осуществления стадию i) проводят при температуре от около 60°C до около 100°C.

В одном варианте осуществления стадия i) включает приведение в контакт соединения формулы (1) с соединением формулы (2) в присутствии ацетонитрила или смеси ИПС и воды, нагревание реакционной смеси до около 100°C и охлаждение реакционной смеси до температуры окружающей среды. В одном варианте осуществления стадия i) дополнительно включает фильтрацию соединения формулы (3) из реакционной смеси.

В одном варианте осуществления стадия ii) включает:

получение смеси, содержащей соединение формулы (3) и растворитель (B);

нагревание смеси с образованием раствора; и

доведение раствора до пересыщения, тем самым вызывая осаждение соединения формулы (4) из раствора.

В одном варианте осуществления растворитель (B) представляет собой ацетон, ацетонитрил, метанол, изопропиловый спирт, изопропилацетат, изобутанол, 1-пентанол, 1-пропанол, этанол, воду или их смеси. В одном варианте осуществления растворитель (B) представляет собой изопропиловый спирт или воду или любую их смесь.

В одном варианте осуществления на стадии ii) реакционную смесь кипятили с обратным холодильником. В одном варианте осуществления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при температуре от около 65°C до около 100°C. В одном варианте осуществления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при температуре около 100°C, а затем охлаждали до температуры окружающей среды.

В одном варианте осуществления стадия доведения раствора до пересыщения включает охлаждение раствора до температуры окружающей среды или ниже.

В одном варианте осуществления стадия доведения раствора до пересыщения

включает поддержание температуры раствора выше около 20°C.

В одном варианте осуществления стадия ii) дополнительно включает фильтрацию соединения формулы (4) из смеси, содержащей соединение формулы (4).

В одном варианте осуществления этапы с а) по с) стадии ii) повторяют по меньшей мере три раза.

В одном варианте осуществления смесь, содержащая соединение формулы (4) и растворитель (С) на стадии iii), представляет собой суспензию.

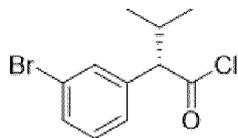
В одном варианте осуществления стадия iii) включает охлаждение смеси, содержащей соединение формулы (4) и растворитель (С).

В одном варианте осуществления растворитель (С) представляет собой ацетон, дихлорметан, н-пропилацетат, ацетонитрил, метанол, изопропилацетат, изобутанол, 2-бутанол, 1-бутанол, н-бутилацетат, 1-пентанол, 1-пропанол, хлороформ, метилацетат, изобутилацетат, изобутанол или этанол.

В одном варианте осуществления кислота представляет собой HCl.

В одном варианте осуществления способ получения соединения (KRM-A) согласно стадиям i)-iii) дополнительно включает выделение соединения формулы (KRM-A) из смеси. В одном варианте осуществления смесь представляет собой раствор, и выделение соединения формулы (KRM-A) включает фильтрацию соединения формулы (KRM-A) из смеси.

В одном варианте осуществления соединение формулы (IG) получают путем i) приведения в контакт соединения формулы (KRM-A) с оксалилхлоридом с образованием



соединения формулы (KRM-D); ii) приведения в контакт соединения формулы (KRM-D) *in situ* с соединением формулы (KRM-B).

В одном варианте осуществления на стадии i) получения соединения формулы (IF) оксалилхлорид добавляют при 0°C к реакционной смеси, содержащей соединение формулы (KRM-A) и растворитель, выбранный из сухого ДХМ и ДМФ, или их смеси; и смесь оставляют до достижения температуры окружающей среды.

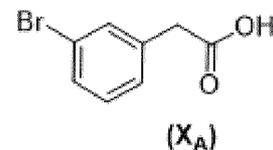
В одном варианте осуществления стадия i) получения соединения формулы (IF) дополнительно включает выделение соединения формулы (KRM-D) из смеси, содержащей соединение формулы (KRM-D). В одном варианте осуществления соединение формулы (KRM-D) выделяют путем концентрирования реакционной смеси в вакууме. В одном варианте осуществления концентрирование реакционной смеси проводят при температуре от около 40°C до около 45°C.

В одном варианте осуществления стадия ii) получения соединения формулы (IF) включает: ii-a) получение смеси, содержащей соединение формулы (KRM-D) и толуол; ii-b) приведение в контакт указанной смеси с предварительно охлажденным раствором соединения формулы (KRM-B) и основанием с получением соединения формулы (IF). В

одном варианте осуществления стадию ii) получения соединения формулы (IG) проводят в присутствии основания. В одном варианте осуществления основание представляет собой N, N-диизопропилэтиламин.

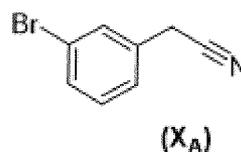
В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (IG) дополнительно включает выделение соединения формулы (IG) из смеси, содержащей соединение формулы (IG) в вакууме.

В одном варианте осуществления соединение формулы (1) получают путем

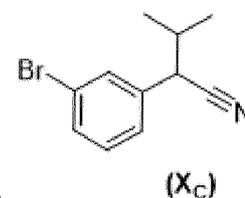


приведения в контакт соединения формулы (X_A) с изопропилбромидом (X_B) в присутствии основания и растворителя. В одном варианте осуществления основание представляет собой диизопропиламид лития (ЛДА), а растворитель представляет собой ТГФ. В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (1) дополнительно включает выделение соединения формулы (1) из смеси, содержащей соединение формулы (1).

В одном варианте осуществления соединение формулы (1) получают путем:



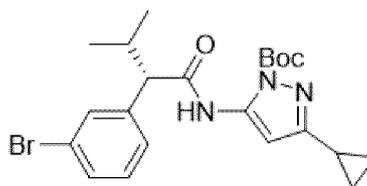
приведения в контакт соединения формулы (X_A) с $\text{CH}_3\text{CH}(\text{Br})\text{CH}_3$



(X_B) в присутствии основания с получением соединения формулы (X_C) ; и приведения в контакт соединения формулы (X_C) в присутствии кислоты с последующим кипячением с обратным холодильником.

В одном варианте осуществления основание представляет собой KOH, и реакцию проводят в присутствии четвертичной аммониевой соли. В одном варианте осуществления четвертичная аммониевая соль представляет собой тетрабутиламмоний бромид. В одном варианте осуществления кислота представляет собой серную кислоту, и кипячение с обратным холодильником проводят при 140°C в течение 12 часов. В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (1) дополнительно включает выделение соединения формулы (1) из смеси, содержащей соединение формулы (1).

В одном варианте осуществления соединение формулы (G) получают путем



приведения в контакт соединения формулы (II'): (II') с агентом, снимающим защиту.

В одном варианте осуществления агент снимающий защиту представляет собой HCl.

В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (G) дополнительно включает выделение соединения формулы (G) из смеси, содержащей соединение формулы (G).

В одном варианте осуществления получения соединения формулы (I) стадию v) проводят в присутствии палладиевого катализатора. В одном варианте осуществления получения соединения формулы (I) стадию v) проводят в присутствии растворителя. В одном варианте осуществления получения соединения формулы (I) растворитель представляет собой смесь диоксана и воды.

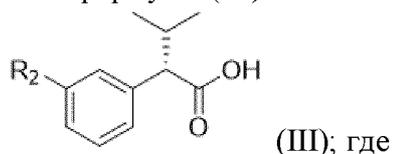
В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (I) включает выделение соединения формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I).

В одном варианте осуществления смесь содержит раствор соединения формулы (I). В одном варианте осуществления раствор содержит твердый неочищенный материал, содержащий соединение формулы (I), растворенное в растворителе. В одном варианте осуществления твердый неочищенный материал содержит от около 70% до около 90% соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления стадия выделения соединения формулы (I) из смеси включает: фильтрацию, промывание и сушку соединения формулы (I), полученного из смеси. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), отфильтрованное из смеси, промывают растворителем.

В одном варианте осуществления способ получения соединения формулы (I) дополнительно включает очистку твердого неочищенного материала, содержащего соединение формулы (I).

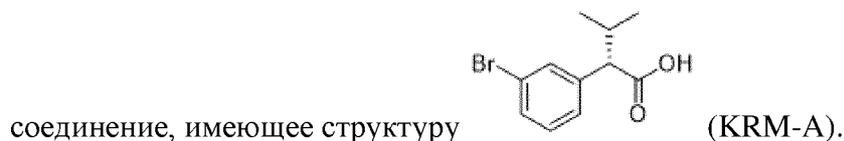
В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (III):



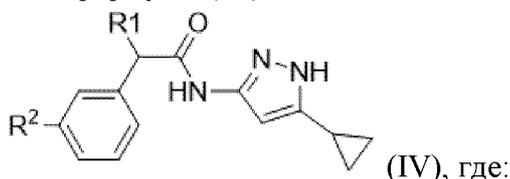
R^2 представляет собой галоген, метилсульфонилокси, п-толилсульфонилокси, фенилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси.

В одном варианте осуществления соединения формулы (III) R^2 представляет собой галоген.

В одном варианте осуществления соединение формулы (III) представляет собой

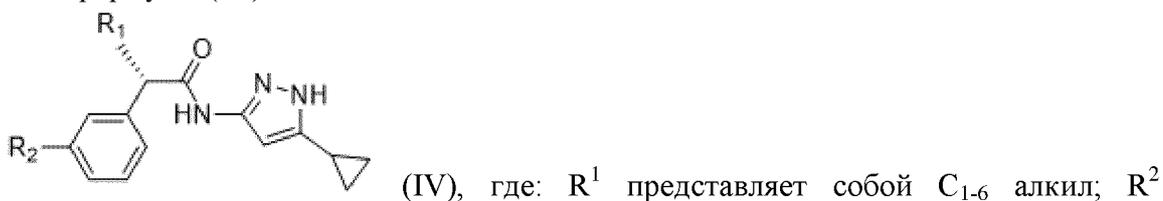


В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IV):



R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; R^2 представляет собой галоген, метилсульфонилокси, *p*-толилсульфонилокси, фенилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси.

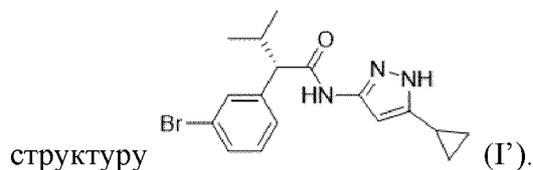
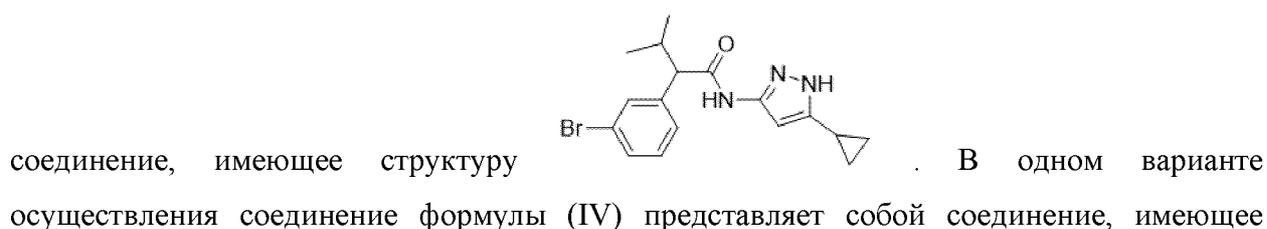
В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предложено соединение формулы (IV):



представляет собой галоген, метилсульфонилокси, *p*-толилсульфонилокси, фенилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IV) R^2 представляет собой галоген.

В одном варианте осуществления соединение формулы (IV) представляет собой



Сокращения

В настоящем описании используются следующие сокращения:

АЦН - ацетонитрил; ИПС - изопропиловый спирт; HCl - соляная кислота; ТФУ - трифторуксусная кислота; EtOAc - этилацетат; конц - концентрированный; CHCl₃ - хлороформ; CDCl₃//хлороформ-d- дейтерированный хлороформ; ДМСО-d₆ - дейтерированный диметилсульфоксид; ДХМ - дихлорметан; ДМФ-N, N-

диметилформаид; г- грамм; ч - часов; ^1H - протон; J - константа связи; ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография; хиральная ВЭЖХ - хиральная высокоэффективная жидкостная хроматография; ЛДА - диизопропиламид лития; М - молярный; МГц - мега Герц (частота); МС - Масс-спектрометрия; ммоль - миллимоль; мл - миллилитр; мин - минуты; мол - моли; M^+ - молекулярный ион; m/z-отношение массы к заряду; Na_2SO_4 - сульфат натрия; Н - нормальность; ЯМР - ядерный магнитный резонанс; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. ДХМ - комплекс [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном; кт/КТ - комнатная температура или температура окружающей среды в диапазоне 22°C -25 °С; с - синглет; д - дублет, т - триплет; к - квартет; м - мультиплет; дд - двойной дублет; тд - триплет дублет; кд - квартет дублетов; ддд - дублет дублета дублетов; дт - дублет триплетов; ддт - дублет дублета триплетов; п - пентат; ТСХ - тонкослойная хроматография; ТГФ - тетрагидрофуран; мк - микрон; мкл-микролитр и δ - дельта.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В настоящем изобретении предложены способы получения соединения формулы (I) в соответствии с процедурами следующих примеров с использованием подходящих материалов. Специалисты в данной области техники поймут, что для получения этих соединений можно использовать известные вариации условий и процессов следующих препаративных процедур. Более того, используя подробно описанные процедуры, любой специалист в данной области может получить дополнительные соединения по настоящему изобретению.

ВЭЖХ:

Анализ чистоты проводили на системе серии Agilent HP1100, оснащенной диодно-матричным детектором и с использованием программного обеспечения ChemStation vB.04.03, используя способ, подробно описанный ниже.

Параметры ВЭЖХ

Параметр	Значение
Тип способа	Обратная фаза с градиентом элюирования
Приготовление образцов	Разбавитель, ацетонитрил/ H_2O (55:45 об/об)
Колонка	Sunfire C18, 250× 4,6 мм, 5 мкм
Температура колонки	45 °С
Объем впрыска	10 мкл
Длина волны детектора, полоса пропускания	УФ при 210 нм
Скорость потока	1,0 мл/мин
Подвижная фаза А	10Ммоль KH_2PO_4 в H_2O (рН 6.20)
Подвижная фаза В	ацетонитрил

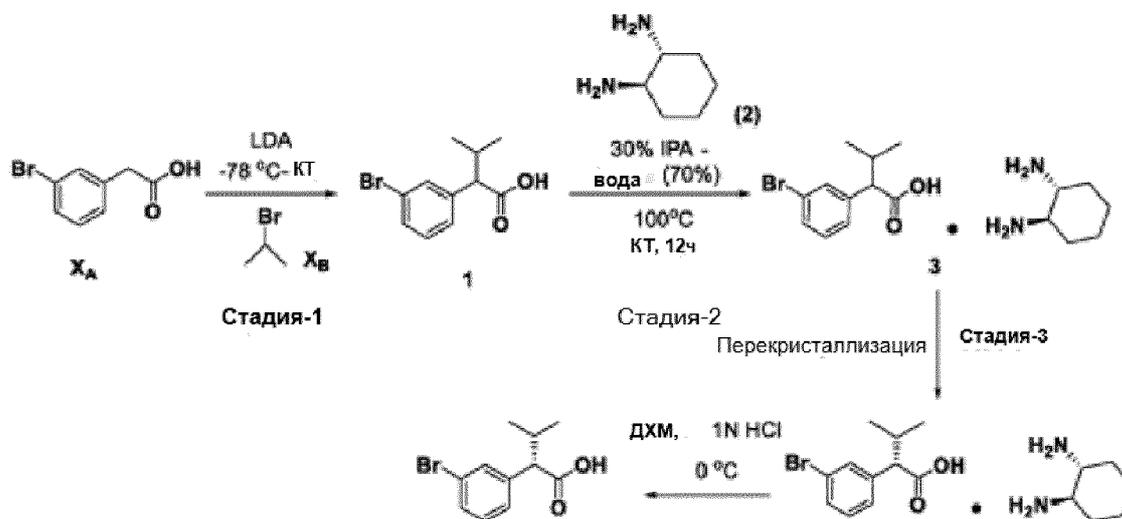
График градиента	Время (мин)	% Подвижной фазы А
	0,0	65
	3,0	65
	30,0	40
	55,0	20
	65,0	20
	66,0	65
	75,0	65

При получении соединения формулы (I) было обнаружено, что любой конкретный стереоизомер промежуточного соединения KRM-A подвергался быстрой рацемизации в процессе выделения, и получение желаемого энантиомера с высокой хиральной чистотой является сложной задачей.

Авторы настоящего изобретения неожиданно нашли решение для разделения двух стереоизомеров промежуточного KRM-A, что приводит, таким образом, к синтезу конкретного желаемого изомера соединения формулы (I).

Пример-1: Получение соединения формулы (I)

Схема-1: Получение KRM-A



Стадия 1: Получение 2-(3-бромфенил)-3-метилбутановой кислоты (I)

2М ЛДА (698 мл, 1,38 моль) добавляли к раствору 2-(3-бромфенил)уксусной кислоты (X_A , 150 г, 0,69 моль) в ТГФ (700 мл) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при $-78\text{ }^\circ\text{C}$, после чего по каплям добавляли изопропилбромид (X_B , 255 г, 2,07 моль) в течение 30 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили 1 н. HCl (pH 2) и полученный продукт экстрагировали этилацетатом (500 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой, а затем соевым раствором.

Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали на колонке с диоксидом кремния, элюируя системой 0-10% этилацетат-гексан, с получением указанного в заголовке соединения (150 г, выход 83%), чистота ВЭЖХ - 96%. Соединение формулы (1) также можно получить по процедуре, описанной в CN 110590747.

Стадия 2: Получение соединения 3

2-(3-бромфенил)-3-метилбутановую кислоту (**1**, 510 г, 1,98 моль) растворяли в 30% ИПС в воде (10,2 л; 3,06 л ИПС - 7,14 л воды) и добавляли (1*R*, 2*R*)-циклогексан-1,2-диамин (**2**, 113 г, 0,9 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут до появления осадка, затем нагревали до 100 °С, пока раствор не становился прозрачным, и перемешивали при той же температуре еще 30 минут. Реакционную смесь оставляли до постепенного достижения комнатной температуры в течение 8-12 часов. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали 500 мл 30%-ной смеси ИПС-вода и сушили в вакууме с получением соединения **3** (620 г, влажное).

Подготовка к анализу (на хиральную чистоту): небольшую порцию (100 мг) соединения **3** растворяли в ДХМ (2-3 мл) и добавляли 1 н. HCl (pH 2) при 0 °С до появления прозрачного раствора. Соединение экстрагировали ДХМ, сушили над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг). Для этого образца проводили хиральную ВЭЖХ, и в результате хиральной ВЭЖХ наблюдали 20,6% нежелательного изомера.

Для повышения хиральной чистоты титульного соединения применяли способ перекристаллизации, описанный ниже.

Стадия-3: Перекристаллизация

Соединение **3** (619,90 г) растворяли в 30%-ном растворе ИПС в воде (12,4 л), затем смесь нагревали до 100 °С до тех пор, пока раствор не становился прозрачным, и перемешивали при той же температуре еще 30 мин. Реакционную смесь оставляли до постепенного достижения комнатной температуры в течение 8-12 часов.

Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали 500 мл 30%-ного раствора ИПС-вода и сушили в вакууме с получением желаемого соединения (360 г, влажное).

Подготовка к анализу (на хиральную чистоту): небольшую порцию (100 мг) вышеуказанного соединения растворяли в ДХМ (2-3 мл), добавляли 1 н. HCl (pH 2) при 0 °С до появления прозрачного раствора и соединение экстрагировали ДХМ, сушили над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (35 мг). Для этого образца проводили хиральную ВЭЖХ, и в результате хиральной ВЭЖХ наблюдали 10,3% нежелательного изомера.

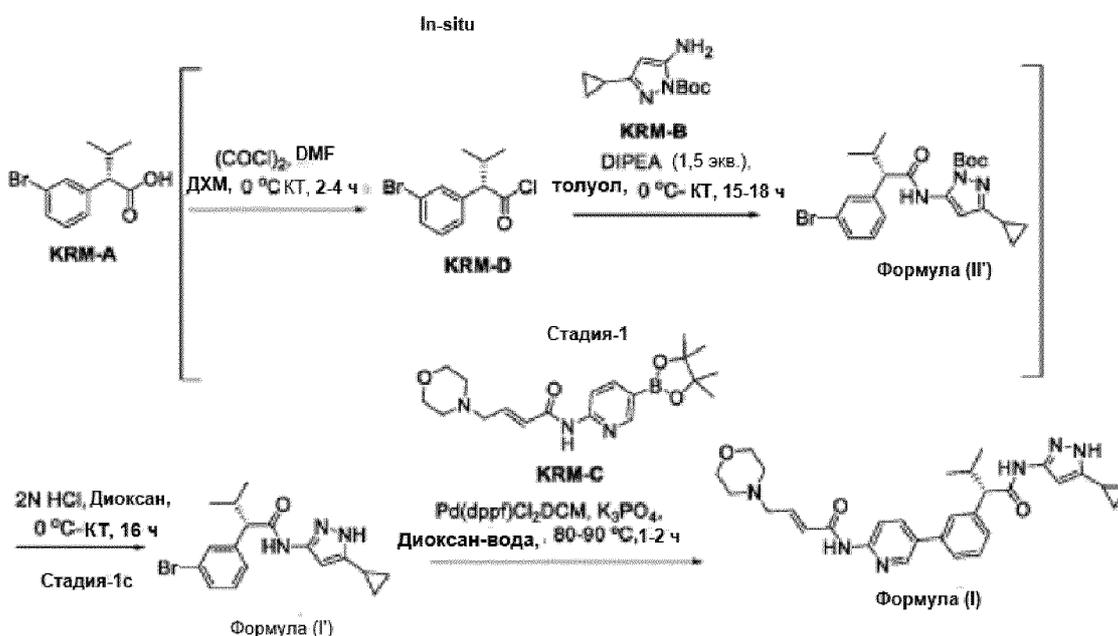
Способ перекристаллизации повторяли еще три раза, используя 30% ИПС в воде, в соответствии с вышеуказанной процедурой, для получения чистоты более 98,50% ее вместе с 0,27% другого изомера, чтобы получить 286 г соединения **4**.

Стадия-4: Получение (S)-2-(3-бромфенил)-3-метилбутановой кислоты (KRM-A)

Соединение **4** (286 г) растворяли в ДХМ (1,3 л), затем добавляли 1 н. HCl при 0 °С до появления прозрачного раствора, и соединение экстрагировали ДХМ (500 мл x 2). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (500 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель выпаривали из реакционной смеси с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (148 г, выход 60%). Хиральная ВЭЖХ: 98,50%

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,5 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 2H), 3,16 (д, 1H), 2,23-2,11 (м, 1H), 0,98 (д, 3H), 0,63 (д, 3H); Хиральная ВЭЖХ: 98,50% время удержания: 4,588 мин.

Схема-2: Получение соединения формулы (I)



Стадия-1: Синтез (S)-2-(3-бромфенил)-N-(5-циклопропил-1H-пиразол-3-ил)-3-метилбутанамида

Стадия-1а: Получение KRM-D

К перемешиваемому раствору KRM-A (100 г, 0,388 моль) в сухом ДХМ (600 мл, 6 объемов) добавляли каталитическое количество ДМФ (10 мл), а затем по каплям при 0 °С оксалилхлорид (45 мл, 0,525 моль). в течение 30 мин. После завершения добавления реакцию смесь перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. Реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры и перемешивали в течение 2-4 часов. После завершения реакции (реакцию контролировали методом ТСХ, образование хлорангидрида проверяли гашением аликвоты реакционной смеси MeOH) реакционную смесь концентрировали в вакууме при 40-45 °С с получением неочищенного (S)-2-(3-бромфенил)-3-метилбутаноилхлорида (KRM-D). Неочищенный KRM-D растворяли в толуоле (500 мл) и использовали на следующей стадии.

Стадия 1b: Получение соединения формулы (II)

(5)-2-(3-бромфенил)-3-метилбутаноилхлорид в толуоле медленно добавляли к предварительно охлажденному раствору (от 0 до 5°C) трет-бутил-3-амино-5-циклопропил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (KRM-B, 95,5 г, 0,427 моль) и N, N-диизопропилэтиламина (100 мл, 0,583 моль) в толуоле (1,2 л) при 0 °С в течение 1-2 часов. Реакционную смесь оставляли до достижения КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до 0-5°C и промывали ледяной 1,5 н. HCl (3 x 500 мл). Органический слой промывали раствором бикарбоната натрия (500 мл), соевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме при 45-50°C с получением неочищенного трет-бутил(S)-5-(2-(3-бромфенил)-3-метилбутанамидо)-3-циклопропил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (соединение формулы (IG)) в виде светло-коричневого масла (~180 г, ЖХМС: m/z= 461,9 (M+H)⁺, ВЭЖХ: 80,80%, время удерживания: 15,89 мин). Неочищенный продукт брали на следующую стадию как есть, без дополнительной очистки.

Стадия-1с: Получение соединения формулы (I)

К суспензии трет-бутил (S)-5-(2-(3-бромфенил)-3-метилбутанамидо)-3-циклопропил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (180 г, 1,731 моль) в диоксане (360 мл) добавляли 2 н. водный раствор HCl (360 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.

После завершения реакции диоксан концентрировали, реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и подщелачивали твердым бикарбонатом натрия (до pH 8). Полученное соединение экстрагировали ДХМ (700 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (300 мл), соевым раствором (300 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Органический слой концентрировали с получением неочищенного (S)-2-(3-бромфенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-3-метилбутанамид (соединение формулы (G)) в виде полутвердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в толуоле (500 мл) и раствор перемешивали в течение 18 часов. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали толуолом (100 мл) и н-гептаном (200 мл). Твердое вещество дополнительно сушили в вакууме при 45-50°C в течение 6 часов с получением указанного в заголовке соединения (110 г, выход: 78% за две стадии). ЖХМС: m/z= 362 (M+H)⁺, ВЭЖХ: 97,66%, время удержания: 24,10 мин

Стадия 2: Получение (S, E)-N-(5-(3-(1-((5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)фенил)пиридин-2-ил)-4-морфолинобут-2-енамида (соединение формулы (I))

К дегазированному раствору (S)-2-(3-бромфенил)-N-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)-3-метилбутанамид (50 г, 0,138 моль) и (E)-4-морфолино-N-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)бут-2-енамида (KRM-C, 56,6 г, 0,151 моль, 1,1 экв) (полученный в соответствии с процедурой, описанной в W020202001) в 1,4-диоксане (500 мл, 10 об.) и воде (100 мл, 2 об.) добавляли трехосновный K₃PO₄ (73,2 г, 0,345 моль, 2,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали 20

мин при продувке аргоном (дегазации). К реакционной смеси добавляли Pd(dppf)Cl₂.DCM (3,38 г, 0,0042 моль и 0,03 экв.) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1-2 часов (Реакцию контролировали с помощью ТСХ с использованием 10% метанола в ДХМ в качестве системы растворителей).

После завершения реакции реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита[®]. Слой промывали 1,4-диоксаном (200 мл) и фильтрат концентрировали с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растворяли в 5% метаноле в ДХМ (400 мл) и промывали водой (200 мл x 2). Водный слой отделяли и экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, фильтровали и сушили над сульфатом натрия. Органический слой концентрировали в вакууме при 35-40°C с получением неочищенного соединения, указанного в заголовке (~80 г).

Неочищенное соединение формулы (I) (80 г) растворяли в 700 мл этилацетата. Реакционную смесь охлаждали до 15°C и медленно добавляли 2 н. HCl (до pH ~1). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и слои разделяли. Водный слой (содержащий продукт) промывали этилацетатом (300 мл x 3). Водный слой охлаждали до 0°C и доводили pH до ~8, используя 20% водный раствор Na₂CO₃. Продукт экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (300 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (300 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат обрабатывали активированным углем (16 г, 20% мас/мас по отношению к неочищенному исходному веществу 80 г), затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали через слой целита[®]. Слой промывали 5% метанолом в ДХМ (~20 об., до отсутствия продукта по данным ТСХ). Фильтрат концентрировали в вакууме при температуре 35°C - 40°C с получением соединения формулы (I) (70 г, чистота по ВЭЖХ: 92,70%, время удерживания: 15,65 мин).

Обработка для повышения хиральной чистоты: Вышеуказанное соединение формулы (I) растворяли в этилацетате (~30 объемов, 2 л) и промывали водным раствором лимонной кислоты (2 раза, 400 мл x 1 и 200 мл x 1), водным раствором NaHCO₃ (2%, 500 мл x 1) и водным раствором NaCl (10%, 500 мл x 1). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме при температуре 35°C - 40°C с получением соединения формулы (I) (~60 г).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ: 10,79 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,07-8,05 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,39 (м, 2H), 6,84-6,77 (м, 1H), 6,62 (с, 2H), 6,51 (д, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,62-3,59 (м, 4H), 3,35 (д, 1H), 3,15-3,13 (м, 2H), 2,42-2,39 (м, 5H), 1,80-1,77 (м, 1H), 0,98 (д, 3H), 0,88-0,85 (м, 2H), 0,67 (д, 3H), 0,62-0,60 (м, 2H); ЖХМС: m/z= 529,25-свободное основание (M+H)⁺, ВЭЖХ: 98,98%, время удержания: 15,40 мин.

Включение посредством ссылки

Все публикации и патенты, упомянутые в данном документе, включены в него посредством ссылки в полном объеме, как если бы каждая отдельная публикация или

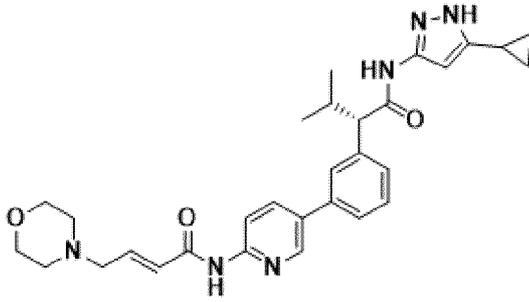
патент были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. В случае противоречия настоящая заявка, включая все содержащиеся в ней определения, будет иметь преимущественную силу.

Эквиваленты

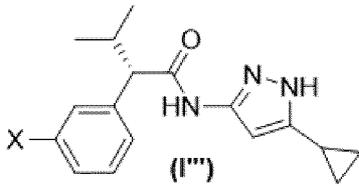
Хотя были обсуждены конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не ограничительным. Многие варианты изобретения станут очевидными для специалистов в данной области после ознакомления с настоящим описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем изобретения следует определять, ссылаясь на формулу изобретения, а также на полный объем эквивалентов, и описание, наряду с такими вариациями.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

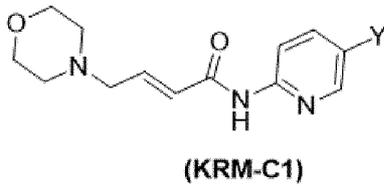
1. Способ получения соединения формулы (I):



включающий: приведение в контакт соединения формулы (G''):



с соединением формулы (KRM-C1)

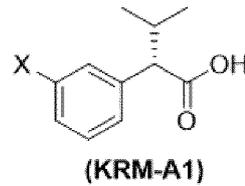


, где X представляет собой Br, Cl или I; Y представляет собой

$-B(OH)_2$ или $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{B} \\ \diagdown \\ \text{O} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} \text{---} \end{matrix}$, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными C_{1-4} алкильными заместителями, где нижний индекс n равен 1 или 2.

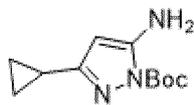
2. Способ по п. 1, где реакцию проводят в присутствии палладиевого катализатора.

3. Способ по п. 1 или 2, где соединение формулы (G'') получают путем приведения



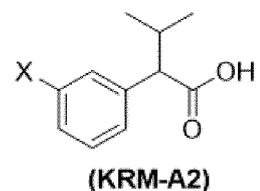
в контакт соединения формулы (KRM-A1):

с соединением формулы



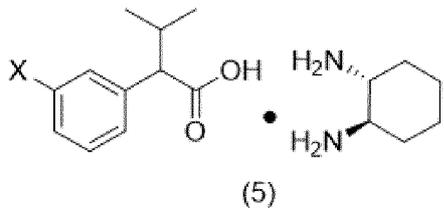
(KRM-B): где X представляет собой Br, Cl или I.

4. Способ по п. 3, где соединение формулы (KRM-A1) получают способом, включающим:

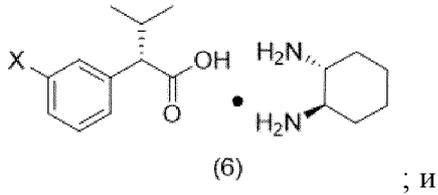


а) приведение в контакт соединения формулы (KRM-A2):

(1R,2R)-циклогексан-1,2-диамином с образованием соли формулы:



b) перекристаллизацию соли (5) с получением соли (6) формулы:

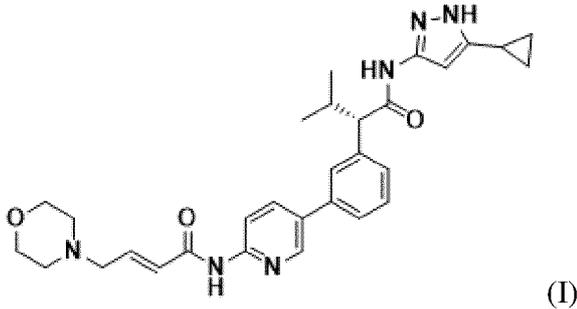


с) обработку соли формулы (6) кислотой с получением соединения формулы (KRM-A1).

5. Способ по п. 4, где перекристаллизацию проводят в ацетоне, ацетонитриле, метаноле, изопропиловом спирте, изопропилацетате, изобутаноле, 1-пентаноле, 1-пропаноле, этаноле, воде или их смеси.

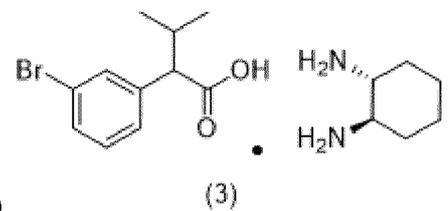
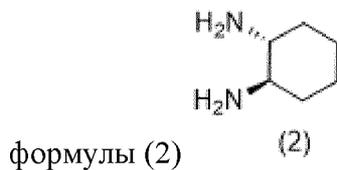
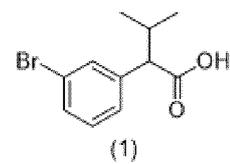
6. Способ по п. 4 или 5, где кислота представляет собой HCl.

7. Способ получения соединения формулы (I):

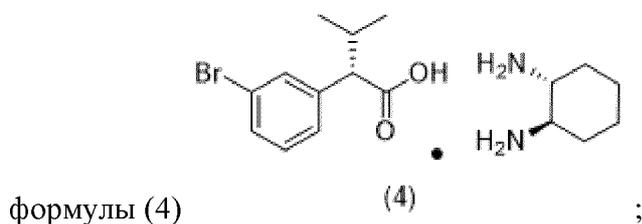


включающий:

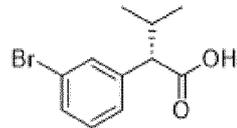
приведение в контакт соединения формулы (1)



перекристаллизацию соли формулы (3) в растворителе (B) с получением соли

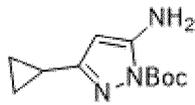


обработку смеси, содержащей соль формулы (4) и растворитель (С), кислотой с



получением соединения формулы (KRM-A) ;

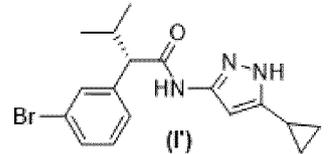
приведение в контакт соединения формулы (KRM-A) с соединением формулы



(KRM-B)

(KRM-B)

с получением соединения формулы (Г):

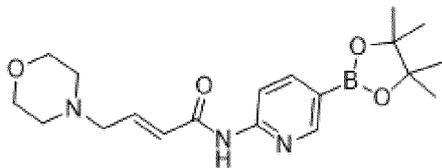


(Г)

;

и

приведение в контакт соединения формулы (G) с соединением формулы (KRM-C)



(KRM-C)

с получением соединения формулы (I).

8. Способ по п. 7, где стадию i) проводят в присутствии растворителя (А), выбранного из ацетона, дихлорметана, н-пропилацетата, ацетонитрила, метанола, изопропилового спирта, изопропилацетата, изобутанола, 2-бутанола, 1-бутанола, н-бутилацетата, 1-пентанола, 1-пропанола, хлороформа, метилацетата, изобутилацетата, изобутанола, этанола, воды или их смеси.

9. Способ по п. 8, где растворитель (А) представляет собой ацетонитрил, изопропиловый спирт, изопропилацетат, воду или их смеси.

10. Способ по п. 7, где стадию i) проводят при температуре от около 60°C до около 100°C.

11. Способ по п. 7, где стадия ii) включает:

получение смеси, содержащей соединение формулы (3) и растворитель (В);

нагревание смеси с образованием раствора; и

доведение раствора до пересыщения, тем самым вызывая осаждение соединения формулы (4) из раствора.

12. Способ по п. 11, где растворитель (В) представляет собой ацетон, ацетонитрил, метанол, изопропиловый спирт, изопропилацетат, изобутанол, 1-пентанол, 1-пропанол, этанол, воду или их смеси.

13. Способ по любому из пп. 11-12, где растворитель (В) представляет собой изопропиловый спирт или воду или любые их смеси.

14. Способ по п. 11, где стадия доведения раствора до пересыщения включает охлаждение раствора до температуры окружающей среды или ниже.

15. Способ по п. 11, где стадия доведения раствора до пересыщения включает

поддержание температуры раствора выше около 20°C.

16. Способ по любому из пп. 11-15, дополнительно включающий фильтрацию соединения формулы (4) из смеси, содержащей соединение формулы (4).

17. Способ по п. 11, где стадии (а)-(с) повторяют по меньшей мере три раза.

18. Способ по любому из пп. 7-17, где смесь, содержащая соединение формулы (4) и растворитель (С), представляет собой суспензию.

19. Способ по любому из пп. 7-18, где стадия iii) включает охлаждение смеси, содержащей соединение формулы (4) и растворитель (С).

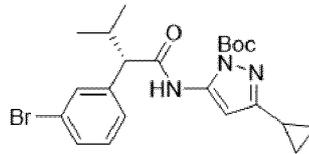
20. Способ по любому из пп. 18-19, где растворитель (С) представляет собой ацетон, дихлорметан, н-пропилацетат, ацетонитрил, метанол, изопропилацетат, изобутанол, 2-бутанол, 1-бутанол, н-бутилацетат, 1-пентанол, 1-пропанол, хлороформ, метилацетат, изобутилацетат, изобутанол или этанол.

21. Способ по любому из пп. 7-20, где кислота представляет собой HCl.

22. Способ по любому из пп. 7-21, дополнительно включающий выделение соединения формулы (KRM-A) из смеси.

23. Способ по п. 22, где смесь представляет собой раствор, и выделение соединения формулы (KRM-A) включает фильтрацию соединения формулы (KRM-A) из смеси.

24. Способ по п. 7, где соединение формулы (F) получают путем приведения в

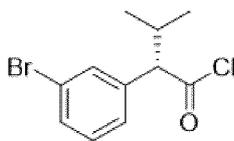


контакт соединения формулы (II'):

с агентом, снимающим защиту.

25. Способ по п. 24, где агент снимающий защиту представляет собой HCl.

26. Способ по п. 24, где соединение формулы (IF) получают путем i) приведения в контакт соединения формулы (KRM-A) с оксалилхлоридом с образованием соединения



формулы

(KRM-D); и ii) приведения в контакт соединения формулы

(KRM-D) in situ с соединением формулы (KRM-B).

27. Способ по п. 26, где стадию ii) проводят в присутствии основания.

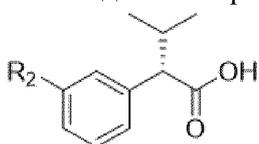
28. Способ по п. 27, где основание представляет собой N, N-диизопропилэтиламин.

29. Способ по любому из пп. 7, 24-28, где стадию v) проводят в присутствии палладиевого катализатора.

30. Способ по п. 29, где стадию v) проводят в присутствии растворителя.

31. Способ по п. 30, где растворитель представляет собой смесь диоксана и воды.

32. Соединение формулы (III)

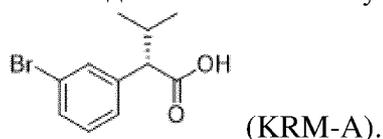


(III); где

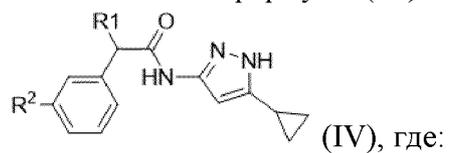
R^2 представляет собой галоген, метилсульфонилокси, п-толилсульфонилокси, фенилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси.

33. Соединение по п. 32, где R^2 представляет собой галоген.

34. Соединение по любому из пп. 32-33, имеющее структуру:



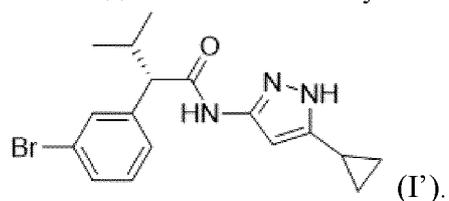
35. Соединение формулы (IV):



R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; R^2 представляет собой галоген, метилсульфонилокси, п-толилсульфонилокси, фенилсульфонилокси или трифторметилсульфонилокси.

36. Соединение по п. 35, где R^2 представляет собой галоген.

37. Соединение по любому из пп. 35-36, имеющее структуру:



По доверенности