

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 026785

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.05.31

(51) Int. Cl. A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 271/08 (2006.01)

(21) Номер заявки
200702455

(22) Дата подачи заявки
2006.05.09

(54) МОДУЛЯТОРЫ ИНДОЛАМИН 2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 60/679,507

(56) US-A-4699916

(32) 2005.05.10

(33) US

(43) 2008.04.28

(86) PCT/US2006/017983

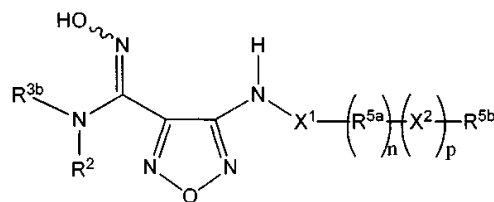
(87) WO 2006/122150 2006.11.16

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

(72) Изобретатель:
Коумз Эндрю П., Юэ Эдди В. (US)

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

(57) Изобретение относится к модуляторам индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO) общей формулы



а также к композициям, их содержащим, и способам лечения.

026785 B1

026785 B1

Изобретение относится к модуляторам индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO), а также к композициям, их содержащим, и способам лечения.

Триптофан (Трп) представляет собой незаменимую аминокислоту, необходимую для биологического синтеза белков, ниацина и нейротрансмиттера 5-гидрокситриптамина (серотонина). Фермент индоламин 2,3-диоксигеназа (также известный как INDO или IDO) катализирует первую и ограничивающую скорость стадию при деградации L-триптофана до N-формилкинуренина. В клетках человека уменьшенное количество Трп, происходящее в результате активности IDO, представляет собой важный механизм стимуляции гамма-интерферон (IFN- γ)-индуцируемого антимикробного эффектора. Стимуляция IFN- γ индуцирует активирование IDO, которое приводит к уменьшению количества Трп, тем самым приостанавливая рост Трп-зависимых внутриклеточных патогенов, таких как *Toxoplasma gondii* и *Chlamydia trachomatis*. Активность IDO также имеет антипролиферативное воздействие на многие опухолевые клетки, и индуцирование IDO наблюдается *in vivo* во время отторжения аллогенных опухолей, указывая на возможную роль для этого фермента в процессе отторжения опухоли (Daubener, et al., 1999, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 467: 517-24; Taylor, et al., 1991, *FASEB J.*, 5: 2516-22).

Наблюдается, что клетки HeLa, культивируемые совместно с лимфоцитами периферической крови (PBL), приобретают иммуноингибиторный фенотип посредством положительного регулирования активности IDO. Уменьшение пролиферации PBL при лечении с помощью интерлейкина-2 (IL2), как предполагается, происходит в результате высвобождения IDO клетками опухоли в ответ на секрецию IFN γ PBL. Это воздействие обращается посредством лечения с помощью 1-метилтриптофана (1MT), специфического ингибитора IDO. Предполагается, что активность IDO в клетках опухолей может служить для ослабления противоопухолевых реакций (Logan, et al., 2002, *Immunology*, 105: 478-87).

В последнее время иммунорегуляторной роли уменьшения количества Трп уделяется много внимания. Несколько цепочек доказательств говорят о том, что IDO вовлечен в индуцирование иммунотолерантности. Исследования беременности млекопитающих, устойчивости к опухолям, хронических инфекций и аутоиммунных заболеваний показывают, что клетки, экспрессирующие IDO, могут подавлять реакции Т-лимфоцитов и способствовать возникновению толерантности. Ускоренный катаболизм Трп наблюдается при заболеваниях и расстройствах, ассоциируемых с клеточным иммунным активированием, таких как инфекционные, злокачественные, аутоиммунные заболевания и СПИД, а также во время беременности. Например, повышенные уровни IFN и повышенные уровни метаболитов Трп в моче наблюдаются при аутоиммунных заболеваниях; постулируется, что системное или локальное уменьшение количества Трп, происходящее при аутоиммунных заболеваниях, может быть связано с симптомами перерождения и истощения этих заболеваний. В подтверждение этой гипотезы, высокие уровни IDO наблюдаются в клетках, выделенных из синовиальной жидкости артритных суставов. Уровни IFN также повышаются у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и повышение уровней IFN ассоциируется с прогнозом ухудшения. Таким образом, предполагается, что IDO хронически индуцируется ВИЧ инфекцией и дополнительно повышается посредством условно-патогенных инфекций, и что хронические потери Трп инициируют механизмы, ответственные за кахексию, деменцию и диарею и, возможно, за подавление иммунитета у пациентов со СПИД (Brown, et al., 1991, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 294: 425-35). В этой связи, недавно показано, что ингибирование IDO может повышать уровни вирус-специфических Т-лимфоцитов и, одновременно, уменьшать количество вирусно-инфицированных макрофагов у модели мышей ВИЧ (Portula et al., 2005, *Blood*, 106: 2382-90).

IDO, как предполагается, играет роль в процессах подавления иммунитета, которые предотвращают отторжение плода в матке. Более 40 лет назад было обнаружено, что во время беременности генетически отличающийся плод млекопитающих выживает, несмотря на то, что предсказывала бы иммунология трансплантации тканей (Medawar, 1953, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 7: 320-38). Анатомическое разделение матери и плода и антигенная незрелость плода не могут полностью объяснить выживание фетального трансплантата. Недавно внимание сосредоточилось на иммунологической толерантности матери. Поскольку IDO экспрессируется клетками синцитиотрофобластов человека и системная концентрация триптофанов падает во время нормальной беременности, была высказана гипотеза, что экспрессия IDO на материнско-фетальной границе раздела является необходимой для предотвращения иммунологического отторжения фатальных трансплантатов. Для исследования этой гипотезы беременные мыши (носящие сингенные или аллогенные плоды) экспонируются для 1MT, и наблюдается быстрое индуцируемое Т-лимфоцитами отторжение всех аллогенных плодов. Таким образом, посредством катаболизации триптофана плод млекопитающих, видимо, подавляет активность Т-лимфоцитов и защищает сам себя от отторжения, и блокирование триптофан катаболизма во время беременности грызунов позволяет материнским Т-лимфоцитам провоцировать отторжение фетального трансплантата (Munn, et al., 1998, *Science* 281: 1191-3).

Дополнительное доказательство механизма иммунной устойчивости к опухолям на основе деградации триптофана посредством IDO происходит из наблюдения того, что большинство опухолей человека конститутивно экспрессирует IDO, и что экспрессирование IDO клетками опухолей иммуногенных мышей предотвращает их отторжение предварительно иммунизированными мышами. Это воздействие сопровождается отсутствием аккумуляции специфических Т-лимфоцитов в месте расположения опухоли и

может быть частично обращено посредством системного лечения мышей с помощью ингибитора IDO, при отсутствии заметной токсичности. Таким образом, предполагается, что эффективность терапевтической вакцинации пациентов, больных раком, может быть улучшена посредством одновременного введения ингибитора IDO (Uyttenhove et al., 2003, *Nature Med.*, 9: 1269-74). Показано также, что IDO ингибитор, 1-MT, может синергизироваться с химиотерапевтическими агентами для уменьшения роста опухоли у мышей, а это говорит о том, что ингибирование IDO может также повысить противоопухолевую активность обычной цитотоксической терапии (Muller et al., 2005, *Nature Med.*, 11: 312-9).

Один из механизмов, вносящих вклад в иммунологическую нечувствительность по отношению к опухолям, может представлять собой антигены опухолей посредством толерогенных APC хозяев. Также описывается подмножество экспрессирующих IDO, антиген-презентирующих клеток человека (APC), которые совместно экспрессируют CD123 (IL3RA) и CCR6 и ингибируют пролиферацию Т-лимфоцитов. Как зрелые, так и незрелые CD123-положительные дендритные клетки подавляют активность Т-лимфоцитов, и эта активность подавления IDO блокируется посредством 1MT (Munn, et al., 2002, *Science* 297: 1867-70). Также демонстрируется, что сообщающаяся с опухолью лимфатические узлы мышей (TDLN) содержат подмножество плазматоидных дендритных клеток (pDC), которые конститутивно экспрессируют подавляющие иммунитет уровни IDO. Несмотря на то что они составляют только 0,5% клеток лимфатических узлов, *in vitro*, эти pDC мощно подавляют реакции Т-лимфоцитов на антигены, презентруемые самими pDC, а также доминантным образом подавляют реакции Т-лимфоцитов на посторонние антигены, презентруемые несупрессивными APC. В популяции pDC большая часть функциональной IDO-опосредуемой супрессорной активности отделяется вместе с новым подмножеством pDC, совместно экспрессирующим маркер В-клетки CD19. Таким образом, высказывается гипотеза, что IDO-опосредованное подавление pDC в TDLN создает локальную микроскопическую окружающую среду, которая является очень супрессивной для реакций противоопухолевых Т-лимфоцитов-хозяев (Munn, et al., 2004, *J. Clin. Invest.*, 114(2): 280-90).

IDO разлагает индолный остаток триптофана, серотонина и мелатонина и инициирует продуцирование нейроактивных и иммунорегуляторных метаболитов, в общем известных как кинуренины. Посредством локального уменьшения количества триптофана и повышения уровней проапоптических кинуренинов, IDO, экспрессируемый дендритными клетками (DC), может сильно воздействовать на пролиферацию и выживание Т-лимфоцитов. Индуцирование IDO в DC может представлять собой общий механизм делеционной толерантности, осуществляемый посредством регуляторных Т-лимфоцитов. Поскольку такие толерогенные реакции могут, как ожидается, работать в разнообразных физиопатологических условиях, метаболизм триптофана и продуцирование кинуренина могут представлять собой критическую границу раздела между иммунной и нервной системами (Grohmann, et al., 2003, *Trends Immunol.*, 24: 242-8). В состояниях стойкой иммунной активации доступность свободного сывороточного Trp уменьшается и, как следствие уменьшения продуцирования серотонина, могут также быть затронуты серотонинэргические функции (Wirleitner, et al., 2003, *Curr. Med. Chem.*, 10: 1581-91).

Интересно, что введение интерферона- α , согласно наблюдениям, вызывает нейропсихиатрические побочные воздействия, такие как депрессивные симптомы и изменения в познавательной функции. Непосредственное воздействие на серотонинэргическую нейротрансмиссию может вносить вклад в эти побочные воздействия. В дополнение к этому, поскольку активирование IDO приводит к понижению уровня триптофана, предшественник серотонина (5-НТ) IDO может играть роль в этих нейропсихиатрических побочных воздействиях посредством уменьшения центрального синтеза 5-НТ. Кроме того, метаболиты кинуренина, такие как 3-гидроксикинуренин (3-ОН-KYN) и хинолиновая кислота (QUIN), имеют токсические воздействия на функционирование головного мозга. 3-ОН-KYN способен вызывать оксидативный стресс посредством повышения продуцирования химически активных частиц кислорода (ROS), а QUIN может вызывать избыточную стимуляцию рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) в гиппокампе, которая приводит к апоптозу и атрофии гиппокампа. Избыточное продуцирование ROS и атрофия гиппокампа, вызываемая избыточным стимулированием NMDA, ассоциируются с депрессией (Wiener and Maes, 2004, *J. Psychiatry Neurosci*, 29: 11-17). Таким образом, активность IDO может играть некоторую роль при депрессии.

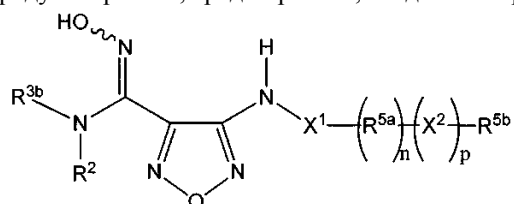
Разработаны низкомолекулярные ингибиторы IDO для лечения или предотвращения заболеваний, связанных с IDO, таких как те, которые описаны выше. Например, публикация РСТ заявки на Международный патент WO 99/29310 сообщает о способах изменения медируемого Т-лимфоцитами иммунитета, включающих изменение локальных внеклеточных концентраций триптофана и метаболитов триптофана, с использованием ингибитора IDO, такого как 1-метил-DL-триптофан, пара-(3-бензофуранил)-DL-аланин, пара[3-бензо(b)тиенил]-DL-аланин и 6-нитро-1-триптофан (Munn, L999). В заявке на международный патент WO 03/087347, опубликованной также как европейский патент 1501918, сообщается о способах получения антиген-презентирующих клеток для повышения или понижения толерантности Т-лимфоцитов (Munn, 2003). О соединениях, имеющих ингибиторную активность индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), дополнительно сообщается в заявке на международный патент WO 2004/094409; а публикация заявки на патент США № 2004/0234623 направлена на способы лечения субъекта с раком или инфекцией посредством введения ингибитора индоламин-2,3-диоксигеназы в сочетании с другими

терапевтическими способами лечения.

В свете экспериментальных данных, указывающих на роль IDO в подавлении иммунитета, при устойчивости к опухолям и/или отторжении, при хронических инфекциях, при ВИЧ-инфекции, при СПИД (включая его проявления, такие как кахексия, деменция и диарея), аутоиммунных заболеваниях или расстройствах (таких как ревматоидный артрит) и иммунологической толерантности, и предотвращения отторжения плода *in utero*, являются желательными терапевтические агенты, предназначенные для подавления деградации триптофана посредством ингибирования активности IDO. Ингибиторы IDO могут использоваться для активирования Т-лимфоцитов и повышения таким путем активирования Т-лимфоцитов, когда Т-лимфоциты подавляются посредством беременности, злокачественного заболевания или вируса, такого как ВИЧ. Ингибирование IDO может также представлять собой важную стратегию лечения для пациентов с неврологическими или нейропсихиатрическими заболеваниями или расстройствами, такими как депрессия. Соединения, композиции и способы, приведенные в настоящем описании, помогают удовлетворить имеющуюся в настоящее время потребность в модуляторах IDO.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение предусматривает, среди прочего, соединения формулы



или их фармацевтически приемлемые соли.

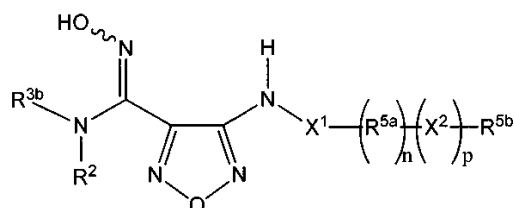
Настоящее изобретение дополнительно предусматривает композиции, содержащие соединение вышеуказанной формулы и фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы ингибирования активности фермента индоламин 2,3-диоксигеназы, включающие приведение в контакт указанной индоламин 2,3-диоксигеназы с соединением вышеуказанной формулы или его фармацевтически приемлемой солью.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы лечения заболеваний, ассоциируемых с индоламин 2,3-диоксигеназой, включая, например, рак, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения вышеуказанной формулы.

Подробное описание

Настоящее изобретение предусматривает, среди прочего, соединения формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

X^1 и X^2 независимо выбирают из $(CR^aR^b)_t$, $(CR^aR^b)_uC(O)(CR^aR^b)_v$, $(CR^aR^b)_uC(O)NR^c(CR^aR^b)_v$, $(CR^aR^b)_uS(O)_2NR^c(CR^aR^b)_v$ и $(CR^aR^b)_uNR^c(CR^aR^b)_v$;

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{5a} представляет собой C_{1-8} алкила;

R^{3b} представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила или CN;

R^{5b} представляет H или C_{1-8} алкил;

R^a и R^b , каждый, представляют собой H;

R^c представляет собой H;

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

t независимо равно 1 или 2;

u независимо равно 0, 1 или 2;

v независимо равно 0, 1 или 2.

В некоторых вариантах осуществления R^{5b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления n равно 0.

В некоторых вариантах осуществления p равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H и p равно 1.

В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой H, p равно 1 и R^{5b} представляет собой

H.

В настоящем описании заместители соединений по настоящему изобретению описываются в группах или пределах.

Подразумевается, что настоящее изобретение включает каждую и любую индивидуальную внутреннюю комбинацию элементов таких групп и пределов. Например, термин "C₁₋₆алкил" предназначается для индивидуального описания метила, этила, C₃алкила, C₄алкила, C₅алкила и C₆алкила.

Дополнительно подразумевается, что соединения по настоящему изобретению являются стабильными. Как используется в настоящем описании, термин "стабильный" относится к соединению, которое является достаточно стойким, чтобы выдержать выделение с достаточным уровнем чистоты из реакционной смеси, и предпочтительно, пригодным для приготовления терапевтически эффективного агента.

Дополнительно подразумевается, что определенные особенности настоящего изобретения, которые, для ясности, описываются в контексте отдельных вариантов осуществления, могут также предусматриваться в сочетании, в одном варианте осуществления. Наоборот, различные особенности настоящего изобретения, которые, для ясности, описываются в контексте одного варианта осуществления, могут также предусматриваться отдельно или в любой пригодной для использования внутренней комбинации.

Как используется в настоящем описании, термин "алкил" относится к насыщенной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), пропил (например, n-пропил и изопропил), бутил (например, n-бутил, изобутил, трет-бутил), пентил (например, n-пентил, изопентил, неопентил) и т.п. Алкильная группа может содержать от 1 до примерно 20, от 2 до примерно 20, от 1 до примерно 10, от 1 до примерно 8, от 1 до примерно 6, от 1 до примерно 4 или от 1 до примерно 3 атомов углерода.

Как используется в настоящем описании, термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, имеющей один или несколько галогеновых заместителей. Примеры галогеналкильных групп включают CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅ и т.п.

Как используется в настоящем описании, термин "карбоциклические" группы представляют собой насыщенные (т.е. не содержащие двойных или тройных связей) или ненасыщенные (т.е. содержащие одну или несколько двойных или тройных связей) циклические углеводородные остатки. Карбоциклические группы могут быть моно- или полициклическими (например, имеющими 2, 3 или 4 конденсированных кольца или спироцикла). Примеры карбоциклических групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентил, 1,3-циклопентадиенил, циклогексенил, норборнил, норпинил, норкарнил, адамантил, фенил и т.п. Карбоциклические группы могут быть ароматическими (например, "арильными") или неароматическими (например, "циклоалкильными"). В некоторых вариантах осуществления карбоциклические группы могут иметь от примерно 3 до примерно 30 атомов углерода, от примерно 3 до примерно 20, от примерно 3 до примерно 10 или от примерно 3 до примерно 7 атомов углерода.

Как используется в настоящем описании, термин "арил" относится к моноциклическим или полициклическим (например, имеющим 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическим углеводородам, таким как, например, фенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и т.п. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют от 6 до примерно 20 атомов углерода.

Как используется в настоящем описании, термин "циклоалкил" относится к неароматическим карбоциклам, включая циклизированные алкильные, алкенильные и алкинильные группы. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы, включая спироциклы. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы могут иметь от 3 до примерно 20 атомов углерода, от 3 до примерно 14 атомов углерода, от 3 до примерно 10 атомов углерода или от 3 до 7 атомов углерода. Циклоалкильные группы могут дополнительно иметь 0, 1, 2 или 3 двойные связи и/или 0, 1 или 2 тройные связи. Также включенными в определение циклоалкила являются остатки, которые имеют одно или несколько ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензопроизводные пентана, пентена, гексана и т.п. Один или несколько атомов углерода в кольце циклоалкильной группы могут быть окисленными, например, имеющими оксо- или сульфидный заместитель. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, адамантил и т.п.

Как используется в настоящем описании, термин "гетероциклический" или "гетероцикл" относится к насыщенной или ненасыщенной циклической группе, в которой один или несколько из атомов кольца представляют собой гетероатом, такой как O, S или N. Гетероциклические группы включают моно- или полициклические кольцевые системы. Гетероциклические группы могут быть ароматическими (например, "гетероарильными") или неароматическими (например, "гетероциклоалкильными").

Гетероциклические группы могут характеризоваться как имеющие 3-14, 3-12, 3-10, 3-7 или 3-6 атомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклические группы могут содержать, в дополнение, по меньшей мере к одному гетероатому от примерно 1 до примерно 13, от примерно 2 до примерно 10 или от примерно 2 до примерно 7 атомов углерода и могут соединяться/связываться либо через атом углерода, либо через гетероатом. В дополнительных вариантах осуществления гетероатом может

быть окисленным (например, иметь оксо- или сульфидозаместитель), или атом азота может быть кватернизованным. Примеры гетероциклических групп включают морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и т.п., а также любую из групп, перечисленных ниже как "гетероарил" и "гетероциклоалкил". Дополнительные примеры гетероциклов включают пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, 3,6-дигидропиридил, 1,2,3,6-тетрагидропиридил, 1,2,5,6-тетрагидропиридил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридогтазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2Н-пирролил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6Н-1,2,5-гиадазинил, 1,2,3-гиадазолил, 1,2,4-гиадазолил, 1,2,5-гиадазолил, 1,3,4-гиадазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, ксантенил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, декагидрохинолинил, 2Н, 6Н-1,5,2-дитаазинил, дигидрофуро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, карбазолил, 4аН-карбазолил, карболинил, хэоманил, хроменил, циннолинил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1Н-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3Н-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил и изоксазолил. Дополнительные примеры гетероциклов включают азетидин-1-ил, 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, пирролидин-1-ил, изохинол-2-ил, пиридин-1-ил, 3,6-дигидропиридин-1-ил, 2,3-дигидроиндол-1-ил, 1,3,4,9-тетрагидрокарболин-2-ил, тиено[2,3-*c*]пиридин-6-ил, 3,4,10,10а-тетрагидро-1Н-пиразино[1,2-*a*]индол-2-ил, 1,2,4,4а,5,6-гексагидропиразино[1,2-*a*]хинолин-3-ил, пиразино[1,2-*a*]кинолин-3-ил, диазепан-1-ил, 1,4,5,6-тетрагидро-2Н-бензо[*f*]изокинолин-3-ил, 1,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2Н-бензо[*f*]зохинолин-3-ил, 3,3а,8,8а-тетрагидро-1Н-2-азабициклопента[*a*]инден-2-ил и 2,3,4,7-тетрагидро-1Н-азепин-1-ил, азепан-1-ил.

Как используется в настоящем описании, термин "гетероарильная" группа относится к ароматическому гетероциклу, имеющему, по меньшей мере, один гетероатом кольца, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают моноциклические и полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы. Любой атом N в кольце в гетероарильной группе также может быть окисленным с образованием N-оксоостатка. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридил, N-оксопиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изокинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пиррил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-гиадазолил, изотиазолил, бензотиенил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил и т.п. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет от 1 до примерно 20 атомов углерода, и в дополнительных вариантах осуществления от примерно 3 до примерно 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа содержит от 3 до примерно 14, от 3 до примерно 7 или от 5 до 6 атомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа имеет от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или от 1 до 2 гетероатомов.

Как используется в настоящем описании, термин "гетероциклоалкил" относится к неароматическому гетероциклу, в котором один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатом, такой как O, N или S атом. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) кольцевые системы, а также спироциклы. Примеры "гетероциклоалкильных" групп включают морфолино, тиоморфолино, пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, 2,3-дигидробензофурил, 1,3-бензодиоксол, бензо-1,4-диоксан, пиперидинил, пирролидинил, изоксазолидинил, изотиазолидинил, пиразолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолидинил и т.п. Атомы углерода в кольце и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно замещенными оксо или сульфидо. Также включенными в определения гетероциклоалкила являются остатки, которые имеют одно или несколько ароматических колец, конденсированных (т.е. имеющих общую связь) с неароматическим гетероциклическим кольцом, например, фталимидильные, нафталимидильные и бензопроизводные гетероциклов, такие как индоленовая и изоиндоленовая группы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до примерно 20 атомов углерода, а в дополнительных вариантах осуществления от примерно 3 до примерно 20 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 3 до примерно 20, от 3 до примерно 14, от 3 до примерно 7 или от 5 до 6 атомов в кольце. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа имеет от 1 до примерно 4, от 1 до примерно 3 или от 1 до 2 гетероатомов. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных

связей, в некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 тройных связей.

Как используется в настоящем описании, термин "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод.

Как используется в настоящем описании, термин "галогеналкил" относится к алкильной группе, замещенной по меньшей мере одним атомом галогена. Примеры галогеналкильных групп включают фторметил, дифторметил, трифторметил и т.п.

Как используется в настоящем описании, термин "алкокси" относится к -О-алкильной группе. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси), третбутокси и т.п.

Как используется в настоящем описании, термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой.

Как используется в настоящем описании, термин "галогеналкокси" относится к -О-галогеналкильной группе. Пример галогеналкоксигруппы представляет собой OCF_3 .

Как используется в настоящем описании, термин "арилалкил" относится к алкилу, замещенному арилом, и "циклоалкилалкил" относится к алкилу, замещенному циклоалкилом. Пример арилалкильной группы представляет собой бензил.

Как используется в настоящем описании, термин "гетероарилалкил" относится к алкилу, замещенному гетероарилом, и "гетероциклоалкилалкил" относится к алкилу, замещенному гетероциклоалкилом.

Как используется в настоящем описании, термин "амино" относится к NH_2 .

Как используется в настоящем описании, термин "алкиламино" относится к аминогруппе, замещенной алкильной группой.

Как используется в настоящем описании, термин "диалкиламино" относится к аминогруппе, замещенной двумя алкильными группами.

Понятно, что когда заместитель изображается структурно как связывающий остаток, он обязательно является минимум двухвалентным. Например, когда R^a структуры, изображенной на формуле I, представляет собой алкил, алкильный остаток понимается как алкильный связывающий остаток, такой как $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, CH_3CH_2- и т.п.

Соединения, описанные в настоящем описании, могут быть асимметричными (например, имеющими один или несколько стереоцентров). Предполагаются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иного. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической форме. Способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов известны в данной области, например, посредством разрешения рацемических смесей или посредством стереоселективного синтеза. Множество геометрических изомеров олефинов, двойных связей $C=N$ и т.п., также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящем описании, и все такие стабильные изомеры предполагаются в настоящем изобретении. Цис- и трансгеометрические изомеры соединений по настоящему изобретению описываются и могут быть выделены в виде смеси изомеров или как отдельные изомерные формы.

Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы, такие как кето-энольные таутомеры.

Соединения по настоящему изобретению также могут включать все изотопы атомов, присутствующие в промежуточных продуктах или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одно и то же атомное число, но различные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящем описании. Как используется в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицируется посредством преобразования существующего кислотного или основного остатка в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваясь этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония и исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут синтезироваться из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный остаток, посредством обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, подобные простому эфиру, этилацетату, этанолу, изопропанолу или ацетонитрилу. Списки пригодных для использования солей находятся в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), которые включены в настоящее описание в качестве ссылок во всей своей полноте.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется в настоящем описании этих соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые являются, в рамках известных медицинских суждений, пригодными для использования в контакте с тканями живых существ и животных, без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, в соответствии с разумным отношением выгода/риск.

Синтез.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены множеством способов, известных специалистам в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут синтезироваться с использованием способов, как описывается ниже, вместе со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или их вариаций, как очевидно специалистам в данной области.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены из легкодоступных исходных материалов с использованием следующих общих способов и процедур. Будет понятно, что там, где приводятся типичные или предпочтительные условия способа (т.е. температуры реакции, время, молярные отношения реагентов, растворители, давления и т.п.); могут также использоваться и другие условия процесса, если не утверждается иного. Оптимальные условия реакции могут изменяться вместе с конкретными используемыми реагентами или растворителем, но такие условия могут определяться специалистом в данной области с помощью общепринятых процедур оптимизации.

Способы, описанные в настоящем описании, могут отслеживаться в соответствии с любым пригодным для использования способом, известным в данной области. Например, образование продукта может отслеживаться с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ видимого света), или масс-спектрометрия, или посредством хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

Получение соединений может включать создание и снятие защиты для различных химических групп. Необходимость в создании и снятии защиты и выбор соответствующих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области. Химию защитных групп можно найти, например, в Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991, которая включается в настоящее описание в качестве ссылки во всей своей полноте.

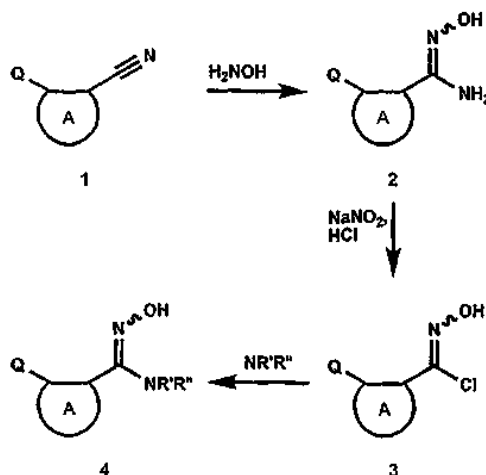
Реакции способов, описанных в настоящем описании, могут осуществляться в соответствующих растворителях, которые могут легко быть выбраны специалистом в области органического синтеза. Соответствующие растворители могут быть, по существу, не взаимодействующими химически с исходными материалами (реагентами), промежуточными продуктами или продуктами при тех температурах, при которых осуществляются реакции, т.е. температурах, которые могут находиться в пределах от температуры заморозки растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может осуществляться в одном растворителе или в смеси растворителей. В зависимости от конкретной стадии реакции могут выбираться соответствующие растворители для конкретной стадии реакции.

Разрешение рацемических смесей соединений может осуществляться посредством любого из многочисленных способов, известных в данной области. Пример способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием "хиральной разрешающей кислоты", которая представляет собой оптически активную, образующую соль органическую кислоту. Соответствующие разрешающие агенты для способов фракционной перекристаллизации представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот. Разрешение рацемических смесей может также осуществляться элюированием на колонке, набитой оптически активным разрешающим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Соответствующая композиция элюирующего растворителя может определяться специалистом в данной области.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций, описанных ниже.

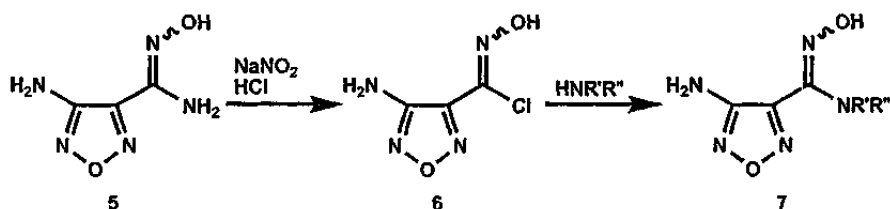
Соединения формулы I могут синтезироваться специалистами в данной области. Один из примеров показан на схеме 1 (Q представляет собой $\text{N}\{(\text{X}^1)_m(\text{R}^{5a})_n(\text{X}^2)_p\text{R}^{5b}\}\{(\text{Y}^1)_q(\text{R}^{4a})_r(\text{Y}^2)_s\text{R}^{4b}\}$ и $\text{NR}'\text{R}''$ представляет собой $\text{N}(\text{R}^2)\{(\text{R}^{3a})_a(\text{W})_b\text{R}^{3b}\}$). Нитрилы (1) могут преобразовываться в амидоксимы (2). Хлорирование амидоксимов может давать хлороксимы (3), которые могут взаимодействовать с разнообразными аминами, с получением замещенных амидоксимов (4).

Схема 1



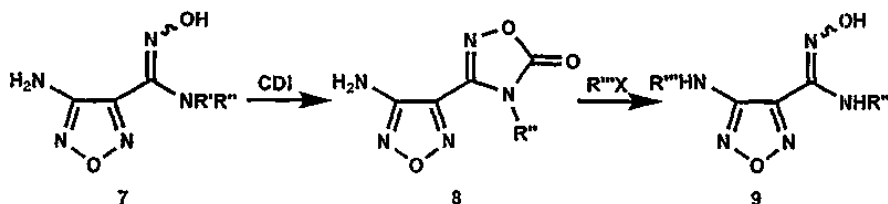
Пример синтеза оксадиазольных ядер показан на схеме 2. 4-Амино-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид (5) [J. Heterocycl. Chem. (1965), 2, 253] может преобразовываться в хлороксим 6 [Synth. Commun. (1988), 18, 1427]. Добавление разнообразных аминов к 6 может давать замещенные амидоксими (7).

Схема 2

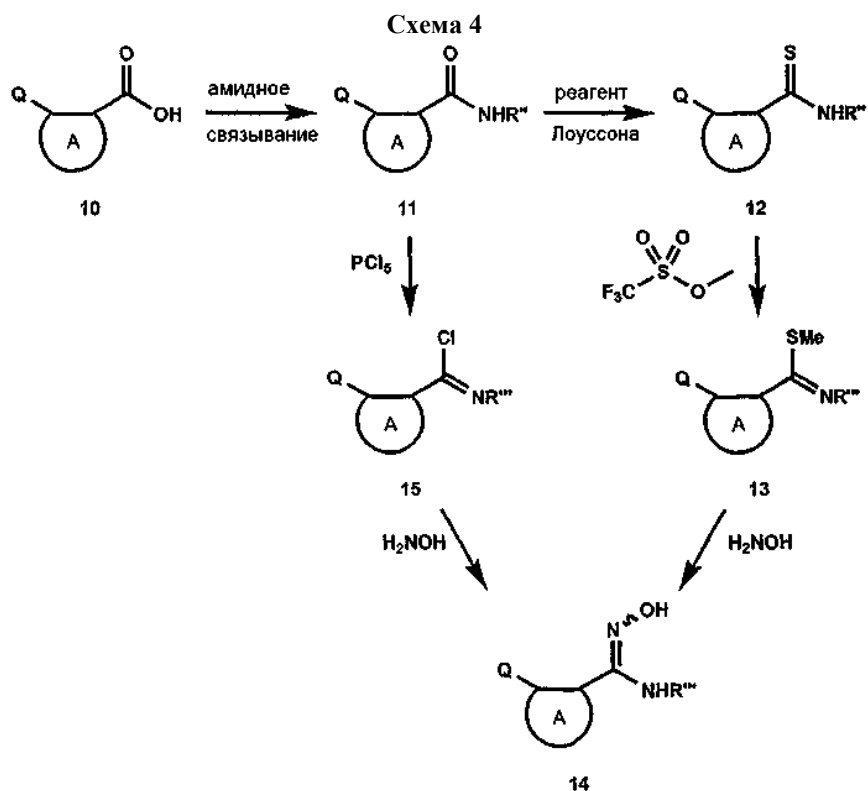


Дополнительные соединения формулы I могут синтезироваться, как показано на схеме 3. Защита амидоксима 7 может давать 8, который может взаимодействовать с разнообразными алкилгалогенидами, галогенангидридами, сульфилгалогенидами, изоцианатами и галогенформатами и т.п. (X представляет собой уходящую группу, такую как галоген), с получением их соответствующих алкиламинов, амидов, сульфонамидов, мочевины и карбаматов (9).

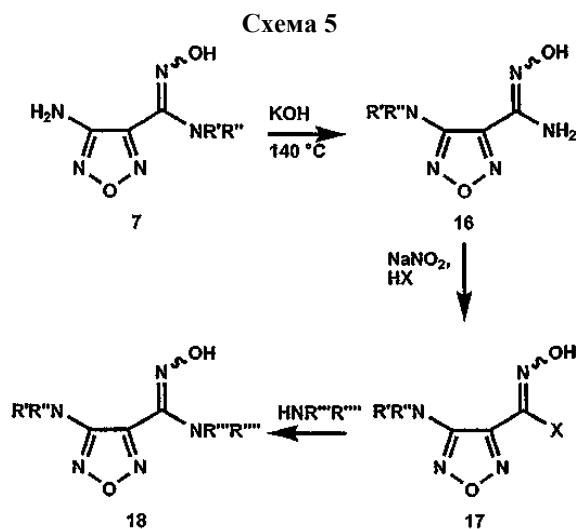
Схема 3



Амидоксими могут также быть получены, как показано на схеме 4. Связывание кислоты, такой как 10, с амином может давать амид 11. Амид 11 может преобразовываться в тиаомид 12, который может метилироваться, с получением метилтиоимидата 13. Взаимодействие 13 с гидросиламином может давать амидоксим 14. Альтернативно, амидоксим 14 может быть получен из хлоримидата 15, который может синтезироваться из амида 11, с использованием пентахлорида фосфора.

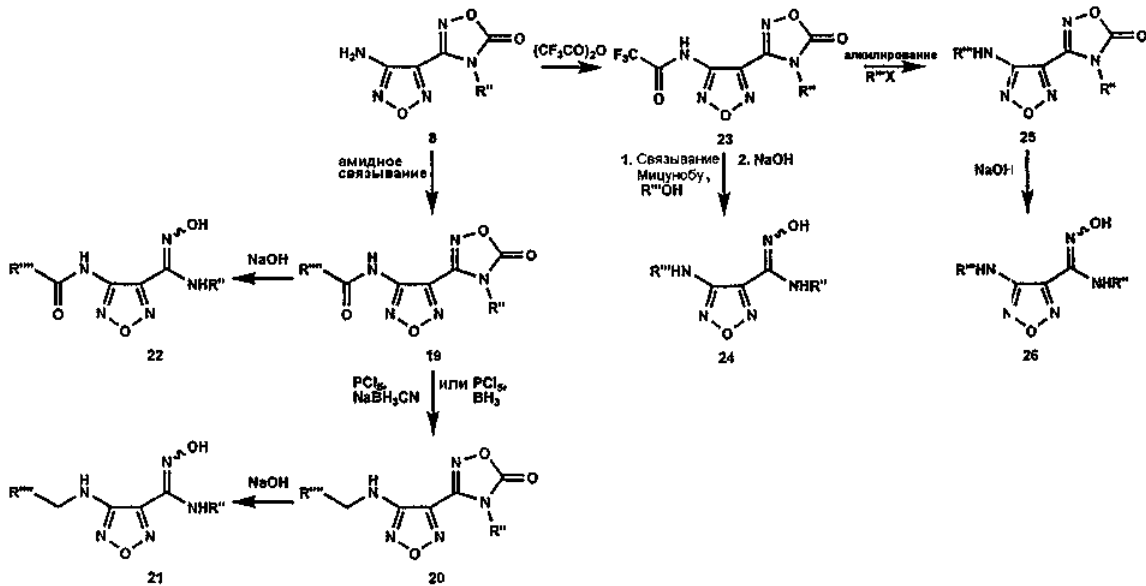


Дополнительные amidоксими могут синтезироваться, как описано на схеме 5 (X представляет собой уходящую группу). Перегруппировка amidоксима 7 может давать 16, который может преобразовываться в 17 с помощью нитрита натрия в HCl. Взаимодействие 17 с аминами может давать соединения, такие как 18.



Дополнительные соединения могут синтезироваться, как показано на схеме 6. Амидное связывание 8 может давать 19, который может обрабатываться пентахлоридом фосфора и впоследствии восстанавливаться с помощью гидрида, такого как цианоборгидрид натрия, или борана, с получением 20. Снятие защиты с 20 с помощью гидроксида натрия может давать amidоксим 21. С амида 19 также может сниматься защита с получением 22. Соединение 8 может также преобразовываться в 23, который может связываться с соответствующими спиртами при связывании Мицунобу, с получением 24 после снятия защиты. Альтернативно, соединение 23 может алкилироваться с получением 25, с которого может сниматься защита, с получением 26.

Схема 6



Способы использования.

Соединения по настоящему изобретению могут модулировать активность фермента индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO). Термин "модулировать", как подразумевается, относится к способности к повышению или понижению активности фермента или рецептора. Соответственно, соединения по настоящему изобретению могут использоваться в способах модулирования IDO посредством приведения в контакт фермента с одним или несколькими из соединений или композиций, описанных в настоящем описании. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут действовать в качестве ингибиторов IDO. В дополнительных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут использоваться для модулирования активности IDO в клетке или в индивидууме, нуждающемся в модулировании фермента, посредством введения модулирующего (например, ингибирующего) количества соединения по настоящему изобретению.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы ингибирования деградации триптофана в системе, содержащей клетки, экспрессирующие IDO, такой как ткань, живой организм или культура клеток. В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предусматривает способы изменения (например, увеличения) внеклеточных уровней триптофана у млекопитающих посредством введения эффективного количества соединения композиции, предусмотренной в настоящем описании. Способы измерения уровней триптофана и деградации триптофана хорошо известны в данной области.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы ингибирования подавления иммунитета, такого как IDO-опосредованное подавление иммунитета, у пациента, посредством введения пациенту эффективного количества соединения или композиции, упоминаемой в настоящем описании. IDO-опосредованное подавление иммунитета ассоциируется, например, с раковыми заболеваниями, ростом опухолей, метастазами, вирусной инфекцией, репликацией вируса и т.п.

Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы лечения заболеваний, связанных с активностью или экспрессией, включая аномальную активность и/или сверхэкспрессию IDO у индивидуума (например, пациента), посредством введения индивидууму, нуждающемся в таком лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции. Примеры заболеваний могут включать любое заболевание, расстройство или состояние, которое непосредственно или опосредованно связано с экспрессией или активностью фермента IDO, такой как сверхэкспрессия или аномальная активность. IDO-ассоциируемое заболевание может также включать любое заболевание, расстройство или состояние, которое может предотвращаться, ослабляться или лечиться посредством модулирования активности фермента. Примеры IDO-ассоциируемых заболеваний включают рак, вирусную инфекцию, такую как ВИЧ-инфекция, депрессию, нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Хантингтона, травму, возрастные катаракты, трансплантацию органов (например, отторжение трансплантатов органов) и аутоиммунные заболевания, включая астму, ревматоидный артрит, множественный склероз, воспалительное заболевание желудка, псориаз и системную красную волчанку. Примеры раковых заболеваний, излечиваемых с помощью способов, приведенных в настоящем описании, включают рак тонкой кишки, поджелудочной железы, груди, простаты, легких, головного мозга, яичников, шейки матки, яичек, почек, головы и шеи, лимфому, лейкемию, меланому и т.п.

Как используется в настоящем описании, термин "клетка" относится к клетке, которая находится in

vitro, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может представлять собой часть образца ткани, иссеченной из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в культуре клеток. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, например, в млекопитающем.

Как используется в настоящем описании, термин "приведение в контакт" относится к сведению вместе указанных остатков в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, "приведение в контакт" IDO фермента с соединением по настоящему изобретению включает введение соединения по настоящему изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему IDO, а также, например, введение соединения по настоящему изобретению в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент IDO.

Как используется в настоящем описании, термин "индивидуум" или "пациент" используется взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, баранов, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно людей.

Как используется в настоящем описании, фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологическую или медицинскую реакцию, которая предусматривается в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или другим клиницистом, которая включает одно или несколько из следующих событий:

(1) предотвращение заболевания; например, предотвращение заболевания, состояния или расстройства индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологии или симптоматики заболевания;

(2) ингибирование заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или расстройства индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства; и

(3) ослабление заболевания; например, ослабление заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или проявляет патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройств (например, обращение патологии и/или симптоматики), такое как уменьшение тяжести заболевания.

Сочетанная терапия.

Один или несколько дополнительных фармацевтических агентов или способов лечения, таких, например, как противовирусные агенты, препараты для химиотерапии или другие противораковые агенты, усилители иммунитета, иммуносупрессанты, радиация, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (например, IL2, GM-CSF и т.п.) и/или ингибиторы тирозинкиназы могут использоваться в сочетании с соединениями по настоящему изобретению для лечения IDO-ассоциируемых заболеваний, расстройств или состояний. Агенты могут объединяться с настоящими соединениями в одной стандартной дозированной форме или агенты могут вводиться одновременно или последовательно в отдельных дозированных формах.

Пригодные для использования противовирусные агенты, предполагаемые для использования в сочетании с соединениями по настоящему изобретению, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеаз и другие противовирусные лекарственные средства.

Примеры пригодных для использования NRTI включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); зальцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил[бис-(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BCH-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4C и называемый также бета-L-2',3'-диклеокси-5-фторцитидин); DAPD, ((-)-бета-D-2,6-диаминопуридиндиоксолан) и лоденозин (FddA). Типичные пригодные для использования NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (BHAP, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-фенилметил)-(2,4(1H,3H)-пиримидиндион); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные пригодные для использования ингибиторы протеазы включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нельфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; АВТ-378; и AG-1549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и Yissum Project No. 11607.

Пригодные для использования химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничения, азотные горчицы, производные этиленмина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловая горчица, хлорметин, циклофосфамид (CytoxanTM), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пиноброман, триэтиленмеламин, триэтилендиофосфорамин, бусульфид, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Пригодные для использования химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, антимагалолины (включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пи-

римидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндеаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флоксурин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Пригодные для использования химиотерапевтические или другие противораковые агенты дополнительно включают, например, определенные природные продукты и их производные (например, алкалоиды винка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубицин, идарубин, ара-С, паклитаксел (TaxolTM), митрамицин, деоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (в особенности IFN-α), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксичные агенты включают навельбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифозамид и дролоксафин.

Также пригодными для использования являются цитотоксичные агенты, такие как эпидофиллотоксин; антинеопластический фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цисплатин и карбоплатин; модификаторы биологической реакции; ингибиторы роста; противогормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур и гематопоэтические факторы роста.

Другой(ие) противораковый(е) агент(ы) включает(ют) терапевтические препараты на основе антител, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимуляторным молекулам, такие как СТLА-4, 4-1ВВ и PD-1 или антитела к цитокинам (IL-10, TGF-β и т.п.).

Другие противораковые агенты также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты к рецепторам хемокинов, включая ССR2 и ССR4.

Другие противораковые агенты также включают те, которые усиливают иммунную систему, такие как адьюванты или переносчики адоптивных Т-лимфоцитов.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, вакцины ДНК и рекомбинантные вирусы.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области. В дополнение к этому, их введение описывается в общепринятой литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описывается в "Physicians' Desk Reference" (PDR, например, 1996, edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включается в настоящее описание в качестве ссылки.

Фармацевтические препараты и дозированные формы.

Когда они используются в качестве фармацевтических препаратов, соединения по настоящему изобретению могут вводиться в форме фармацевтических композиций, которые представляют собой сочетание соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармации, и могут вводиться с помощью разнообразных способов, в зависимости от того, является ли желательным местное или системное лечение, и от участка, который должен лечиться. Введение может быть местным (включая офтальмологическое введение и введение на слизистые мембраны, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), пульмонарным (например, посредством ингаляции или инсуффляции (вдувания) порошков или аэрозолей, включая использование небулайзера; интратрахеальное, интраназальное, эпидермальное и трансдермальное), окулярным, пероральным или парентеральным. Способы окулярной доставки могут включать местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение посредством баллонного катетера или офтальмологических вставок, хирургически размещаемых в конъюнктивальном мешке. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутривентрикулярную или внутримышечную инъекцию или вливание; или интракраниальное, например, интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме одной дозы болюса или может осуществляться, например, посредством непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и препараты для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Могут быть необходимыми или желательными обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента одно или несколько соединений по настоящему изобретению, описанных выше, в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. При приготовлении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент, как правило, смешивают с наполнителем, разбавляют посредством наполнителя или заключают внутри такого носителя, в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда наполнитель служит в качестве разбавителя, он может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует в качестве связующего материала, носителя или среды для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, леденцов, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого продукта или в жидкой среде), мазей,

содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При приготовлении препарата активное соединение может быть измельчено для получения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является, по существу, нерастворимым, оно может измельчаться до размера частиц, меньших чем 200 меш. Если активное соединение является, по существу, водорастворимым, размер частиц может устанавливаться посредством измельчения, с получением, по существу, равномерного распределения в препарате, например, примерно 40 меш.

Некоторые примеры пригодных для использования наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Препараты могут дополнительно содержать смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния, и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульсифицирующие и суспендирующие агенты; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подслащивающие агенты и ароматизирующие агенты. Композиции по настоящему изобретению могут приготавливаться таким образом, чтобы обеспечить быстрое поддерживаемое или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту посредством использования процедур, известных в данной области.

Композиции могут быть приготовлены в виде стандартной дозированной формы, каждая доза содержит от примерно 5 до примерно 100 мг, чаще, от примерно 10 до примерно 30 мг, активного ингредиента. Термин "стандартные дозированные формы" относится к физически дискретным единицам, пригодным для использования в качестве стандартных доз для субъектов - людей и других млекопитающих, каждая стандартная доза содержит заданное количество активного материала, рассчитанное для оказания желаемого терапевтического воздействия, в ассоциации с пригодным для использования фармацевтическим наполнителем.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и, как правило, вводится в фармацевтически эффективном количестве. Будет понятно, однако, что количество соединения, которое вводится реально, обычно будет определяться врачом, в соответствии с обстоятельствами, включая состояние, которое лечат, выбранный способ введения, реально вводимое соединение, возраст, массу и реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов у пациента и т.п.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, активный ингредиент смешивается с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой композиции промежуточного препарата, содержащей гомогенную смесь соединения по настоящему изобретению. При упоминании этих композиций промежуточного препарата как гомогенных активный ингредиент обычно диспергируется равномерно по композиции, так что композиция может легко разделяться на одинаково эффективные стандартные дозированные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Этот твердый промежуточный препарат затем разделяется на стандартные дозированные формы типа, описанного выше, содержащие, например, от 0,1 до примерно 500 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут снабжаться покрытием или компаундироваться иным образом для получения дозированной формы, придающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутреннюю дозировку и компонент наружной дозировки, последний находится в форме оболочки, поверх первой. Оба компонента могут разделяться энтеральным слоем, который служит для предотвращения разрушения в желудке и делает возможным прохождение интактного внутреннего компонента в двенадцатиперстную кишку или замедление высвобождения. Для таких энтеральных слоев или покрытий могут использоваться разнообразные материалы, такие как материалы, включающие ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которых соединения и композиции по настоящему изобретению могут включаться для перорального введения или инъекции, включают водные растворы, соответствующим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии, и ароматизированные эмульсии со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и сходные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляций или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смеси, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать соответствующие фармацевтически приемлемые наполнители, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводятся с помощью перорального или назального респираторного способа для локального или системного воздействия. Композиции могут распыляться с использованием инертных газов. Распыляемые растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может прикрепляться к лицевой маске или к устройству для создания положительного давления, для искусственного дыхания. Композиции в растворе, суспензии или порошки могут вводиться перорально или назально из устройств, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет изменяться, в зависимости от

того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.п. При терапевтических применениях композиции могут вводиться пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичной приостановки симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния пациента, а также от решения наблюдающего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса и общее состояние пациента и т.п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут стерилизоваться с помощью обычных технологий стерилизации или могут стерильно фильтроваться. Водные растворы могут упаковываться для использования в жидкой форме или лиофилизироваться, при этом лиофилизированный препарат объединяется со стерильным водным носителем перед введением. рН препаратов соединения, как правило, будет находиться в пределах между 3 и 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Будет понятно, что использование некоторых из указанных выше наполнителей, носителей или стабилизаторов будет приводить к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединений по настоящему изобретению может изменяться, например, в соответствии с конкретным применением для лечения, со способом введения соединения, здоровьем и состоянием пациента и решением лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может изменяться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и способ введения. Например, соединения по настоящему изобретению могут предусматриваться в водном растворе физиологического буфера, содержащем от примерно 0,1 до примерно 10% мас./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные пределы доз составляют от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах осуществления пределы доз составляют от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных как тип и степень развития заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, от приготовления наполнителя и от способа его введения. Эффективные дозы могут быть получены с помощью экстраполяции кривых доз-реакция, полученных на модельных исследуемых системах *in vitro* или животных.

Соединения по настоящему изобретению также могут приготавливаться в сочетании с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать любой фармацевтический агент, такой как противовирусные агенты, вакцины, антитела, усилители иммунитета, иммуносупрессанты, противовоспалительные агенты, и т.п.

Меченые соединения и способы анализа.

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым флуоресцентным красителям, спиновой меткой, тяжелым металлом или радиоактивно меченым соединениям по настоящему изобретению, которые были бы полезны не только при получении изображений, но также и при анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного определения фермента IDO в образцах тканей, включая человека, и для идентификации лигандов фермента IDO посредством ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы фермента IDO, которые содержат такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно меченные соединения формулы I. "Изотопно" или "радиоактивно меченое" соединение представляет собой соединение по настоящему изобретению, в котором один или несколько атомов заменяются или замещаются атомом, имеющим атомную массу или массовый номер, отличающийся от атомной массы или массового номера, обычно встречающихся в природе (т.е. естественного). Соответствующие радионуклиды, которые могут инкорпорироваться в соединения по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь этим, ^2H (D, дейтерий), ^3H (T, тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, который инкорпорируется в готовые радиоактивно меченные соединения, будет зависеть от конкретного применения этого радиоактивно меченого соединения. Например, для анализов с мечением и конкуренцией фермента IDO *in vitro*, как правило, наиболее полезными будут соединения, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S . Для применений с получением радиоактивных изображений, как правило, наиболее полезными будут ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

Понятно, что "радиоактивно меченное" или "меченое соединение" представляет собой соединение, которое имеет по меньшей мере один инкорпорированный радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбирается из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br .

Способы синтеза для инкорпорирования радиоизотопов в органические соединения являются применимыми к соединениям по настоящему изобретению и хорошо известны в данной области.

Радиоактивно меченное соединение по настоящему изобретению может использоваться при скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. В общих терминах вновь синтезируемое или идентифицируемое соединение (т.е. исследуемое соединение) может оцениваться на его способность к уменьшению связывания радиоактивно меченого соединения по настоящему изобретению с ферментом IDO. Соответственно, способность исследуемого соединения к конкуренции с радиоактивно меченым

соединением за связывание с ферментом IDO непосредственно коррелирует с его способностью к связыванию.

Наборы.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, пригодные, например, при лечении или предотвращении IDO-ассоциируемых заболеваний или расстройств, тучности, диабета и других заболеваний, упоминаемых в настоящем описании, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению. Такие наборы могут дополнительно включать, если это желательно, один или несколько обычных компонентов из фармацевтических наборов, таких, например, как контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры, и т.п., как будет очевидно специалисту в данной области. Инструкции либо в виде вставок, либо в виде этикеток, указывающие количества компонентов, которые должны вводиться, инструкции для введения и/или инструкции для смешивания компонентов могут также включаться в набор.

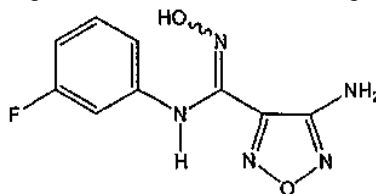
Настоящее изобретение будет описываться более подробно с помощью конкретных примеров. Следующие далее примеры предлагаются для иллюстративных целей и не предназначаются для ограничения изобретения каким-либо образом. Специалисты в данной области легко заметят множество некритичных параметров, которые могут изменяться или модифицироваться, с получением, по существу, таких же результатов. Примерные соединения ниже, как обнаружено, являются ингибиторами IDO в соответствии с одним или несколькими анализами, описанными в настоящем описании.

Примеры

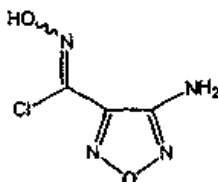
Как детектируется с помощью ^1H ЯМР, препараты примерных соединений, ниже, содержат как E-, так и Z-изомеры. Без ограничения теорией предполагается, что главный изомер представляет собой Z-изомер на основе, например, данных, приведенных в Zh. Org. Chim. (1993), 29, 1062-1066.

Пример 1.

4-Амино-N-(3-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид



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



Раствор 3 М хлористого водорода в воде (190 мл) обрабатывают 4-амино-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамидом [J. Heterocycl. Chem. (1965), 2, 253] (7,3 г, 0,051 моль) при 0°C. Реакционную смесь обрабатывают достаточным количеством 12 М раствора хлористого водорода (~19 мл) до растворения твердых продуктов, а затем обрабатывают раствором нитрита натрия (4,4 г, 0,063 моль) в воде (24 мл) по каплям, в то же время поддерживая внутреннюю температуру при 0-5°C с помощью бани лед/насыщенный раствор соли. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 ч и фильтруют с получением бежевого твердого продукта. Очистка неочищенной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ дает желаемый продукт (1,7 г, 21%) в виде беловатого твердого продукта.

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

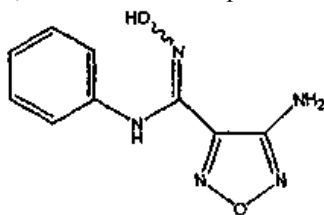
Раствор 3-фторанилина (36 мкл, 0,37 ммоль) в этаноле (0,5 мл) обрабатывают раствором 4-амино-N-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидоил хлорида (50 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (1,5 мл), а затем триэтиламино (51 мкл, 0,37 ммоль), по каплям.

Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (21 мг, 29%).

ЖХ-МС для $\text{C}_9\text{H}_9\text{FN}_5\text{O}_2$ (M+H) $^+$: m/z = 238,0.

Пример 2.

4-Амино-N'-гидрокси-N-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

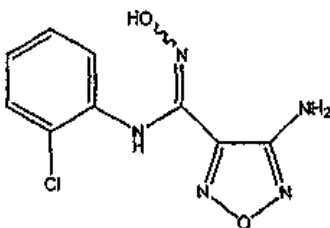


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием анилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_{10}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 220,0$.

Пример 3.

4-Амино-N-(2-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

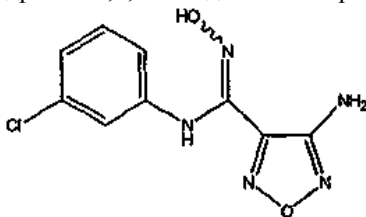


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 2-хлоранилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_9ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 254,0$.

Пример 4.

4-Амино-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

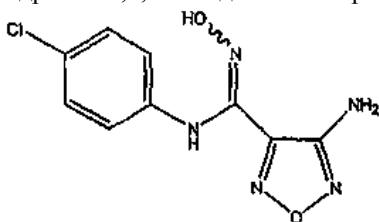


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-хлоранилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_9ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 254,1$.

Пример 5.

4-Амино-N-(4-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

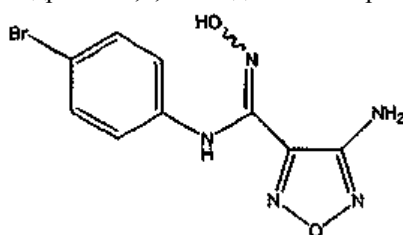


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 4-хлоранилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_9ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 254,1$.

Пример 6.

4-Амино-N-(4-бромфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

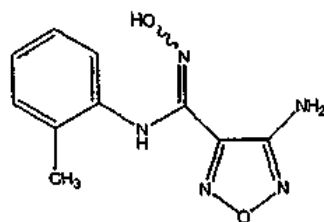


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 4-броманилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_9BrN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 297,9$.

Пример 7.

4-Амино-*N*¹-гидрокси-*N*-(2-метилфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

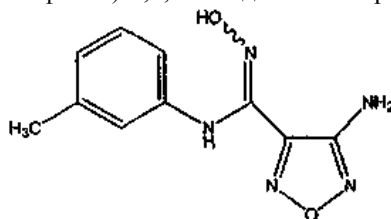


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 2-метиланилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{12}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 234,1$.

Пример 8.

4-Амино-*N*¹-гидрокси-*N*-(3-метилфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

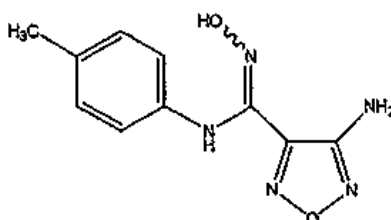


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-метиланилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{12}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 234,0$.

Пример 9.

4-Амино-*N*¹-гидрокси-*N*-(4-метилфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

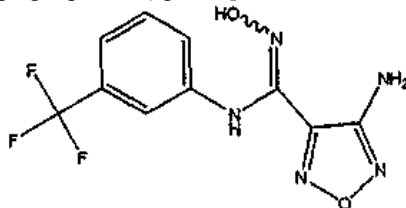


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 4-метиланилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{12}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 234,0$.

Пример 10.

4-Амино-*N*¹-гидрокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

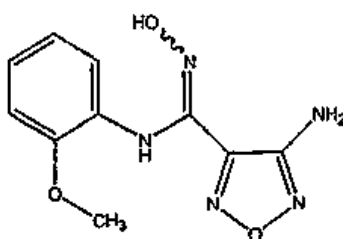


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-(трифторметил)анилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_9F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 288,0$.

Пример 11.

4-Амино-*N*¹-гидрокси-*N*-(2-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

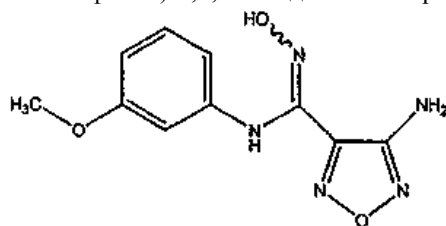


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 2-метоксианилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 250,0$.

Пример 12.

4-Амино-N'-гидрокси-N-(3-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

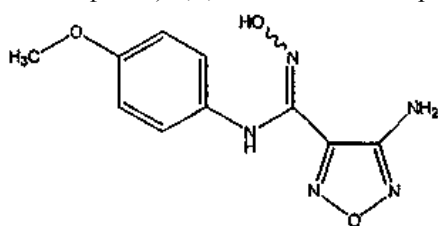


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-метоксианилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 250,0$.

Пример 13.

4-Амино-N'-гидрокси-N-(4-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

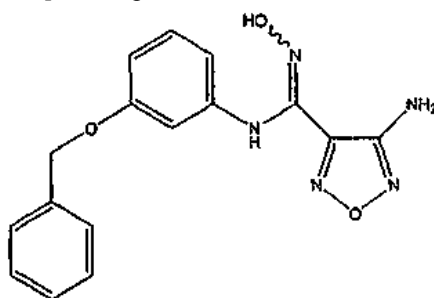


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 4-метоксианилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 250,0$.

Пример 14.

4-Амино-N-[3-(бензилокси)фенил]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

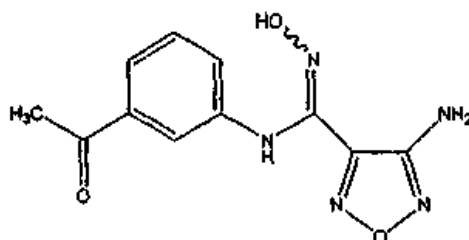


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-(бензилокси)анилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{16}H_{16}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 326,2$.

Пример 15.

N-(3-Ацетилфенил)-4-амино-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

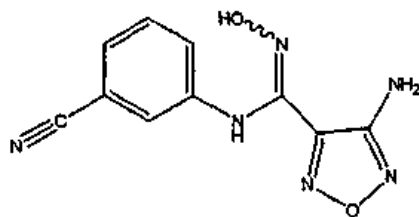


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-аминоацетофенона в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{11}H_{12}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 262,2$.

Пример 16.

4-Амино-N-(3-цианофенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

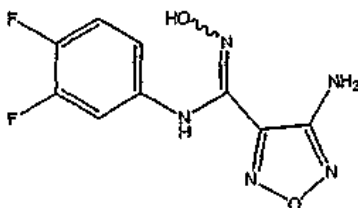


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-аминобензонитрила в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_9N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 245,0$.

Пример 17.

4-Амино-N-(3,4-дифторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

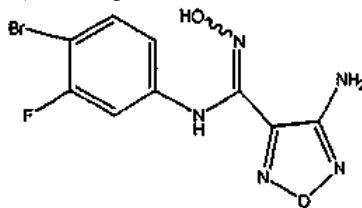


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3,4-дифторанилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_8F_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 256,1$.

Пример 18.

4-Амино-N-(4-бром-3-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

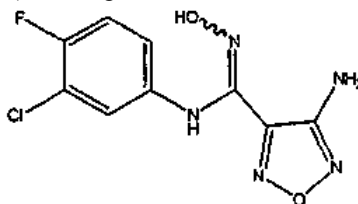


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 4-бром-3-фторанилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_8BrFN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 316,0, 318,0$.

Пример 19.

4-Амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

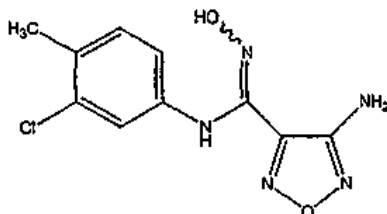


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-хлор-4-фторанилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_8ClFN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 272,0$.

Пример 20.

4-Амино-N-(3-хлор-4-метилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

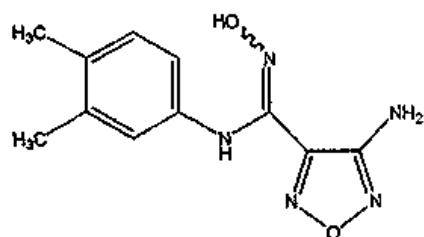


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-хлор-4-метиланилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{11}ClN_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 268,1$.

Пример 21.

4-Амино-N-(3,4-диметилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

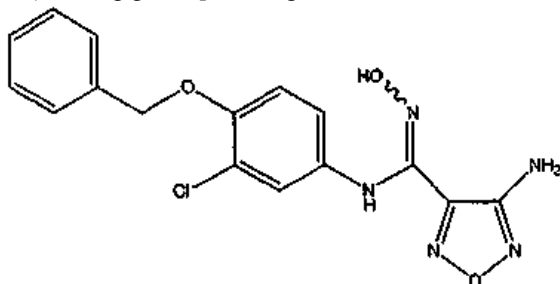


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3,4-диметиланилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{11}H_{14}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 248,0$.

Пример 22.

4-Амино-N-[4-(бензилокси)-3-хлорфенил]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

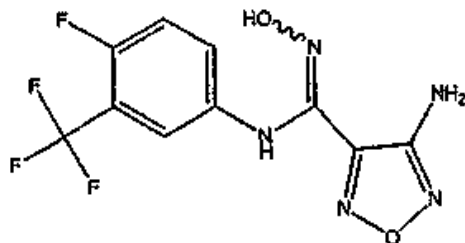


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 4-(бензилокси)-3-хлоранилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{16}H_{15}ClN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 360,0$.

Пример 23.

4-Амино-N-[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

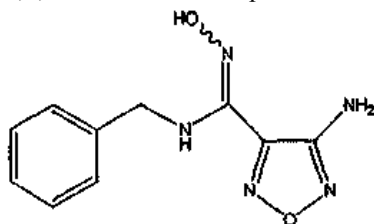


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 4-фтор-3-(трифторметил)анилина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_8F_4N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 306,1$.

Пример 24.

4-Амино-N-бензил-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

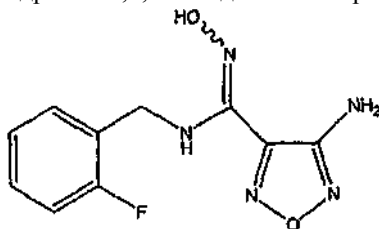


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием бензиламина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{12}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 234,2$.

Пример 25.

4-Амино-N-(2-фторбензил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

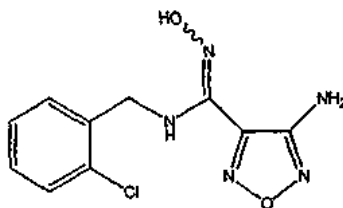


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 2-фторбензиламина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{11}FN_5O_2(M+H)^+$: $m/z = 252,0$.

Пример 26.

4-Амино-N-(2-хлорбензил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

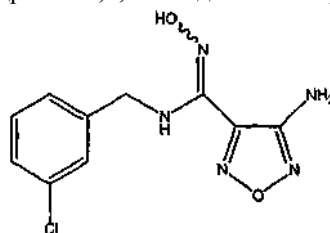


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 2-хлорбензиламина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{11}ClN_5O_2(M+H)^+$: $m/z = 268,1$.

Пример 27.

4-Амино-N-(3-хлорбензил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

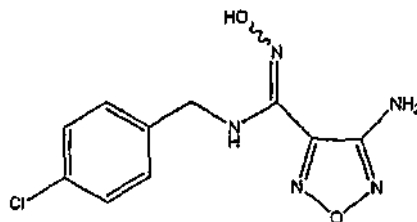


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-хлорбензиламина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{11}ClN_5O_2(M+H)^+$: $m/z = 268,0$.

Пример 28.

4-Амино-N-(4-хлорбензил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

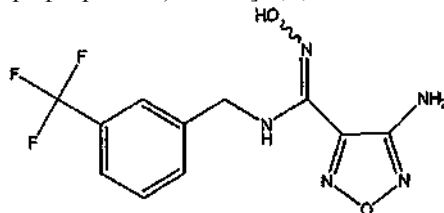


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 4-хлорбензиламина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{10}H_{11}ClN_5O_2(M+H)^+$: $m/z = 268,1$.

Пример 29.

4-Амино-N'-гидрокси-N-[3-(трифторметил)бензил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

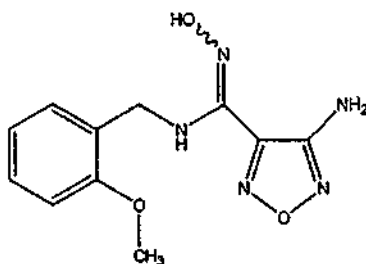


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 3-(трифторметил)бензиламина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{11}H_{11}F_3N_5O_2(M+H)^+$: $m/z = 302,2$.

Пример 30.

4-Амино-N'-гидрокси-N-(2-метоксибензил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

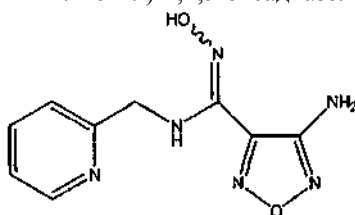


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 2-(метокси)бензиламина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{11}H_{14}N_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 264,0$.

Пример 31.

4-Амино-N'-гидрокси-N-(пиридин-2-илметил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

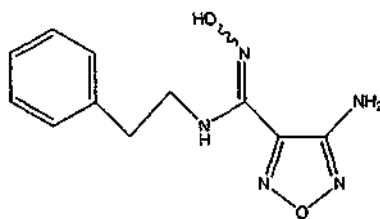


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 2-(аминометил)пиридина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_{11}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 235,0$.

Пример 32.

4-Амино-N'-гидрокси-N-(2-фенилэтил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

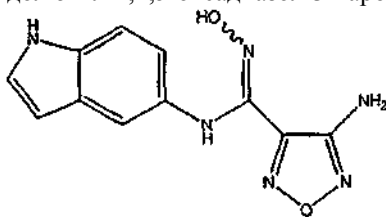


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием фенетиламина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{11}H_{14}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 248,0$.

Пример 33.

4-Амино-N'-гидрокси-N-1H-индол-5-ил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

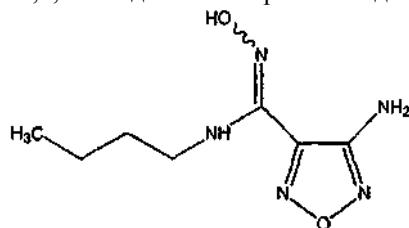


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием 5-аминоиндола в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{11}H_{11}N_6O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 259,2$.

Пример 34.

4-Амино-N-бутил-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

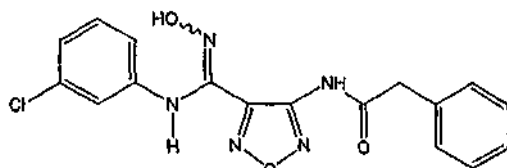


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием бутиламина в качестве исходного материала.

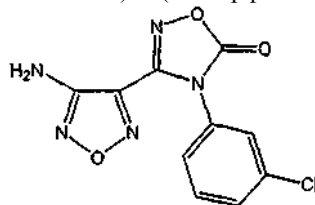
ЖХ-МС для $C_7H_{14}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 200,2$.

Пример 35.

N-{4-[[3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-фенилацетамид



Стадия 1. 3-(4-Амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он



Раствор 4-амино-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидаида (540 мг, 2,1 ммоль) и N,N-карбонилдиимидазола (380 мг, 2,3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) нагревают при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (150 мл) и промывают 0,1н. HCl (3×75 мл) и насыщенным раствором соли (75 мл). Органический слой сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и концентрируют с получением желаемого продукта (560 мг, 94%) в виде белого твердого продукта, который используют без дополнительной очистки.

ЖХ-МС для C₁₀H₇ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 279,9.

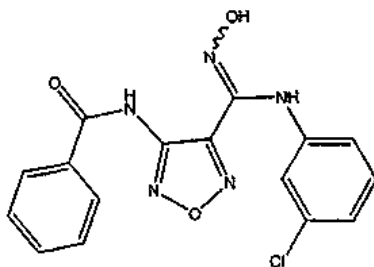
Стадия 2. N-{4-[[3-Хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-фенилацетамид.

Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она (30,0 мг, 0,107 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (2,6 мг, 0,021 ммоль) в пиридине (0,50 мл) обрабатывают бензоилхлоридом (42,6 мкл, 0,322 ммоль) и перемешивают в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют и повторно разбавляют этанолом (1,0 мл) и 2 М раствором гидроксида натрия в воде (0,30 мл), перемешивают в течение 45 мин. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ дает желаемый продукт (18 мг, 45%).

ЖХ-МС для C₁₇H₁₅ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 371,9.

Пример 36.

N-{4-[[3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид

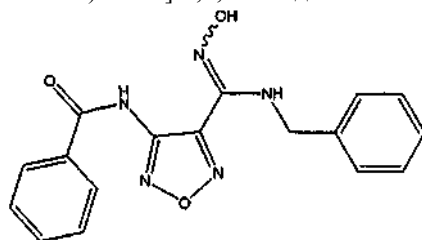


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 35 с использованием бензоилхлорида в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для C₁₆H₁₃ClN₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 358,1.

Пример 37.

N-{4-[(бензиламино)(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид

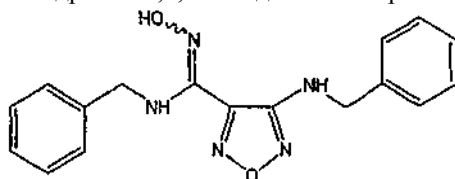


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 35 с использованием 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-бензил-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она и бензоилхлорида в качестве исходных материалов.

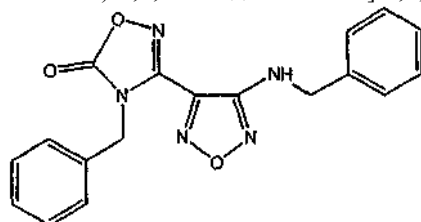
ЖХ-МС для C₁₇H₁₆N₅O₃ (M+H)⁺: m/z = 338,2.

Пример 38.

N-бензил-4-(бензиламино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид



Стадия 1. 4-Бензил-3-[4-(бензиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-бензил-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (60,0 мг, 0,231 ммоль) и бензилбромида (28 мкл, 0,23 ммоль) нагревают при 150°C в течение 5 ч. Дополнительный бензилбромид (28 мкл) добавляют к незавершенной реакции и нагревание продолжают в течение следующих 16 ч. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ дает желаемый продукт (12 мг, 15%).

ЖХ-МС для $C_{18}H_{16}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 349,9.

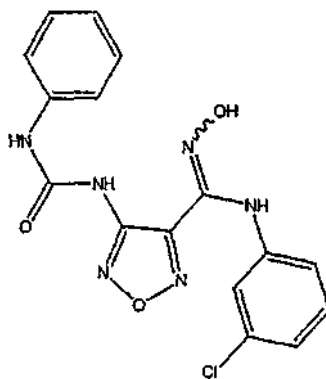
Стадия 2. N-бензил-4-(бензиламино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.

Раствор 4-бензил-3-[4-(бензиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (12 мг, 34 мкмоль) в этаноле (1 мл) обрабатывают 2 М раствором гидроксида натрия в воде (300 мкл) и перемешивают при 25°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят уксусной кислотой и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (10 мг, 90%) в виде белого твердого продукта.

ЖХ-МС для $C_{17}H_{18}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 324,2.

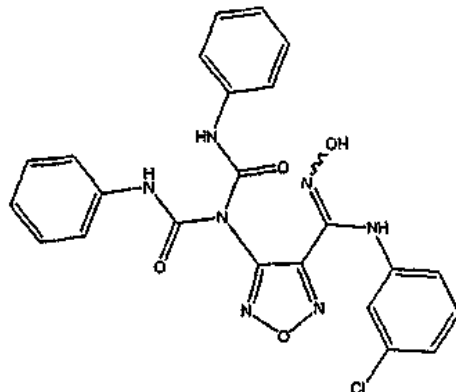
Пример 39.

4-[(Анилинокарбонил)амино]-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид



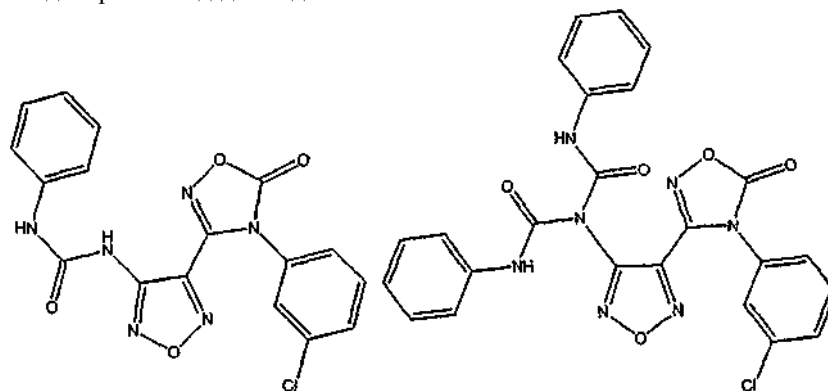
Пример 40.

4-[бис-(Анилинокарбонил)амино]-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид



Стадия 1. N-{4-[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-N'-фенилмочевины и N-{4-[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-}

3-ил}-N,N'-дифенилдикарбонимид-диамид



Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она (30 мг, 0,1 ммоль) в пиридине (0,5 мл, 6,2 ммоль) обрабатывают фенилизоцианатом (12 мкл, 0,1 ммоль) и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывают 4-диметиламинопиридином (3 мг, 24 мкмоль) и дополнительным фенилизоцианатом (10 мкл, 92 мкмоль) и перемешивают в течение следующих 2 ч. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ дает желаемые продукты N-{4-[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-N'-фенилмочевину (5 мг, 12%) и N-{4-[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-N,N'-дифенилдикарбонимиддиамид (7 мг, 12%).

ЖХ-МС для $C_{17}H_{12}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 398,9 и ЖХ-МС для $C_{24}H_{16}ClN_7O_5Na$ (M+H)⁺: m/z = 540,0.

Стадия 2. 4-[(Анилинокарбонил)амино]-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид и 4-[бис-(анилинокарбонил)амино]-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.

Раствор N-{4-[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-N'-фенилмочевины (17 мг, 43 мкмоль) в этаноле (1,5 мл) обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,3 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ дает желаемый продукт 4-[(анилинокарбонил)амино]-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид (6 мг, 38%).

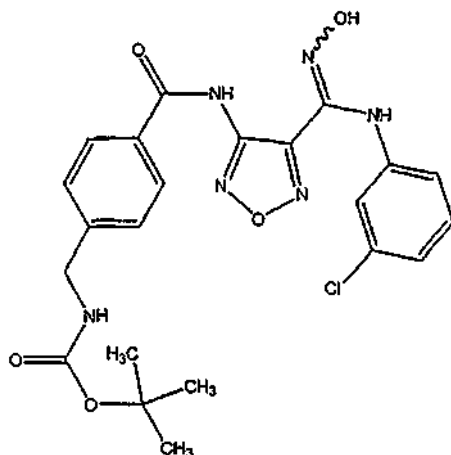
ЖХ-МС для $C_{16}H_{14}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 373,0.

4-[бис-(Анилинокарбонил)амино]-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид получают подобным образом из N-{4-[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-N,N'-дифенилдикарбонимид-диамида.

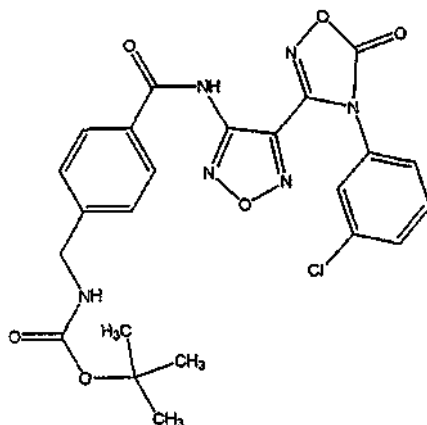
ЖХ-МС для $C_{23}H_{19}ClN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 492,0.

Пример 41.

трет-Бутил{4-[(E,Z)-[4-(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}аминокарбонил]бензил}карбамат



Стадия 1. трет-Бутил{4-[(E,Z)-[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}аминокарбонил]бензил}карбамат



Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (50 мг, 0,18 ммоль) и 4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}бензойной кислоты (49 мг, 0,2 ммоль) в дихлорметане (3,5 мл) обрабатывают 4-диметиламинопиридином (13 мг, 0,1 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (93 мкл, 0,54 ммоль). После того как реакционная смесь станет прозрачной, ее обрабатывают бром-трис-(пирролидино)фосфоний гексафторфосфатом (50 мг, 0,11 ммоль) и дополнительным N,N-диизопропилэтиламином (93 мкл, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч, обрабатывают дополнительным бром-трис-(пирролидино)фосфоний гексафторфосфатом (50 мг, 0,11 ммоль) и перемешивают в течение следующих 6 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (60 мл) и промывают 0,1 М HCl (2×25 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл), сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и концентрируют. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ЖХ-МС дает желаемый продукт (22 мг, 24%).

ЖХ-МС для $C_{19}H_{14}ClN_6O_6$ ($[M-tBu+H]^+$): $m/z = 457,1$.

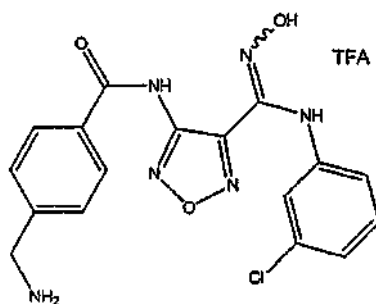
Стадия 2. трет-Бутил {4-[(E,Z)-[4-(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}аминокарбонил}бензил}карбамат.

Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 38, стадия 2, с использованием трет-бутил {4-[(E,Z)-[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}аминокарбонил}бензил}карбамата в качестве исходного материала.

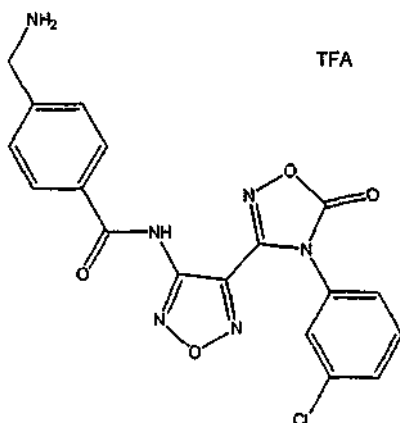
ЖХ-МС для $C_{22}H_{24}ClN_6O_5$ ($M+H$) $^+$: $m/z = 487,0$.

Пример 42.

4-(Аминометил)-N-{4-[(E,Z)-[4-(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид трифторацетат



Стадия 1. 4-(Аминометил)-N-{4-[(E,Z)-[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид трифторацетат



Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (0,5 г, 1,8 ммоль) и 4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]метил}бензойной кислоты (0,67 г, 2,7 ммоль) в дихлорметане (35 мл) обрабатывают 4-диметиламинопиридином (0,13 г, 1,1 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (0,93 мл, 5,4 ммоль), а затем бром-трис-(пирролидино)фосфонийгексафторфосфатом (1,3 г, 2,7 ммоль) и дополнительным N,N-диизопропилэтиламином (0,93 мл, 5,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч, разбавляют этилацетатом (~200 мл) и промывают 0,1 М HCl (2×100 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл), сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и концентрируют. Очистка неочищенной реакционной смеси на силикагеле дает промежуточное соединение трет-бутил {4-[[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]амино}карбонил}бензил}карбамат. Этот материал разбавляют дихлорметаном (30 мл), обрабатывают 4,0 М HCl в 1,4-диоксане (4,5 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (542 мг, 58%).

ЖХ-МС для $C_{18}H_{14}ClN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 413,0.

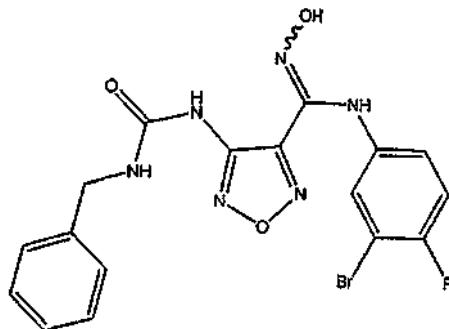
Стадия 2. 4-(Аминометил)-N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид трифторацетат.

Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 38, стадия 2, с использованием 4-(аминометил)-N-{4-[[4-(3-хлорфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид трифторацетата в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{17}H_{16}ClN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 387,0.

Пример 43.

4-{[(Бензиламино)карбонил]амино}-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

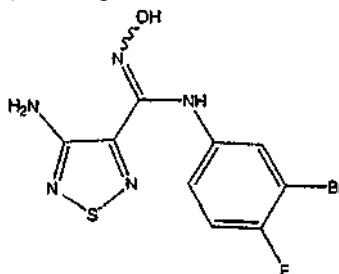


Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (30 мг, 88 мкмоль) и 4-диметиламинопиридина (5 мг, 40 мкмоль) в пиридине (0,5 мл) обрабатывают бензилизоцианатом (29 мг, 0,2 ммоль) и нагревают в микроволновой печи при 150°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением промежуточного соединения N-бензил-N'-{4-[[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]мочевины. Этот материал разбавляют этанолом (1,5 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,3 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ дает желаемый продукт (11 мг, 28%).

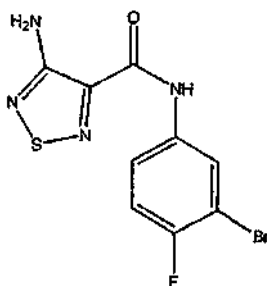
ЖХ-МС для $C_{17}H_{15}BrFN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 448,9, 451,0.

Пример 44.

4-Амино-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-тиадиазол-3-карбоксимидамид



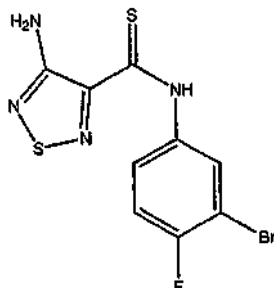
Стадия 1. 4-Амино-N-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамид



Раствор 4-амино-1,2,5-тиадиазол-3-карбоновой кислоты (250 мг, 1,7 ммоль) и 3-бром-4-фторанилина (393 мг, 2,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) обрабатывают *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурионий гексафторфосфатом (784 мг, 2,1 ммоль), а затем *N,N*-диизопропилэтиламино (0,36 мл, 2,1 ммоль) и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют насыщенным раствором соли (50 мл) и 0,1н. HCl (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и концентрируют. Очистка неочищенной реакционной смеси на силикагеле дает желаемый продукт (414 мг, 76%).

ЖХ-МС для $C_9H_7BrFN_4OS$ ($M+H$)⁺: $m/z = 316,9, 318,8$.

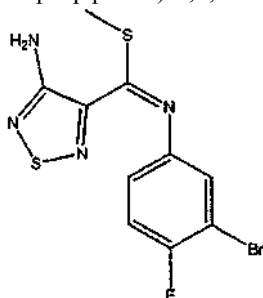
Стадия 2. 4-Амино-*N*-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,5-тиадиазол-3-карботиоамид



Раствор 4-амино-*N*-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,5-тиадиазол-3-карбоксамид (225 мг, 0,7 ммоль) и 2,4-бис-(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетана (570 мг, 1,4 ммоль) в толуоле (6,8 мл) перемешивают при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50 мл), и нерастворимые соли отфильтровывают. Фильтрат концентрируют до неочищенного остатка, который очищают на силикагеле, с получением желаемого продукта (130 мг, 55%).

ЖХ-МС для $C_9H_7BrFN_4S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 332,8, 334,9$.

Стадия 3. Метил 4-амино-*N*-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,5-тиадиазол-3-карбимидотиоат



Раствор 4-амино-*N*-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,5-тиадиазол-3-карботиоамида (130 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (5,2 мл) обрабатывают метилтрифторметансульфонатом (64 мкл, 0,6 ммоль), а затем *N,N*-диизопропилэтиламино (102 мкл, 0,6 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном (100 мл), промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и концентрируют с получением желаемого продукта (133 мг, 98%).

ЖХ-МС для $C_{10}H_9BrFN_4S_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 346,8, 348,8$.

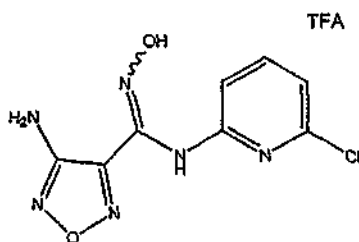
Стадия 4. 4-Амино-*N*-(3-бром-4-фторфенил)-*N'*-гидрокси-1,2,5-тиадиазол-3-карбоксимидамид.

Раствор метил 4-амино-*N*-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,5-тиадиазол-3-карбимидотиоата (78 мг, 0,22 ммоль) в этаноле (2,3 мл) обрабатывают гидроксиламингидрохлоридом (62 мг, 0,9 ммоль), а затем *N,N*-диизопропилэтиламино (180 мкл, 1,0 ммоль) и перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (58 мг, 78%).

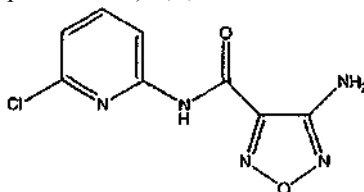
ЖХ-МС для $C_9H_8BrFN_5OS$ ($M+H$)⁺: $m/z = 331,9, 333,9$.

Пример 45.

4-Амино-*N*-(6-хлорпиридин-2-ил)-*N'*-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат



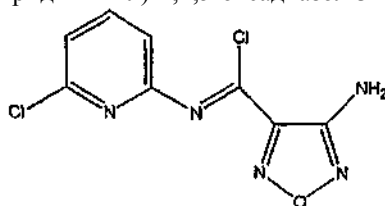
Стадия 1. 4-Амино-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Раствор 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты (0,4 г, 3,1 ммоль) и 6-хлорпиридин-2-амина (0,56 г, 4,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6,2 мл) обрабатывают N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уридий гексафторфосфатом (1,4 г, 3,7 ммоль), а затем N,N-диизопропилэтиламино (0,76 мл, 4,3 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч, выливают в насыщенный раствор NaHCO₃ (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяют и промывают насыщенным раствором соли (25 мл), сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и концентрируют до неочищенного твердого продукта. Неочищенный твердый продукт промывают этилацетатом и фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают на силикагеле с получением желаемого продукта с некоторым количеством примесей. Примеси удаляют с помощью промывки твердого продукта хлороформом с получением желаемого продукта (65 мг, 9%).

ЖХ-МС для C₈H₇ClN₅O₂ (M+H)⁺: m/z = 240,1.

Стадия 2. 4-Амино-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидоил хлорид



Раствор 4-амино-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (62 мг, 0,26 ммоль) в бензоле (5 мл) обрабатывают фосфор пентахлоридом (0,12 г, 0,57 ммоль) и перемешивают при нагреве с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют и повторно разбавляют бензолом, концентрируют (3x) с получением желаемого продукта, который используют непосредственно на следующей стадии.

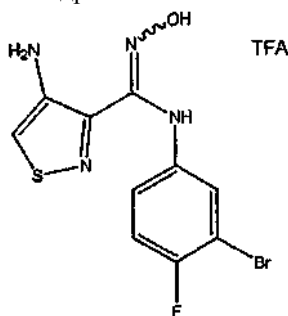
Стадия 3. 4-Амино-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат.

Раствор 4-амино-N-(6-хлорпиридин-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидоил хлорида (67 мг, 0,26 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) обрабатывают 20 М раствором гидроксиламина в воде (0,26 мл, 5 ммоль) и перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь обрабатывают дополнительным 20 М раствором гидроксиламина в воде (0,13 мл, 2,5 ммоль) и нагревают при 70°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют до неочищенного остатка, который очищают с помощью препаративной ЖХ-МС, с получением желаемого продукта (12 мг, 12%).

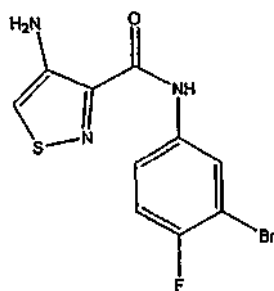
ЖХ-МС для C₈H₈ClN₆O₂(M+H)⁺: m/z = 255,0.

Пример 46.

4-Амино-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидроксиизотиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат



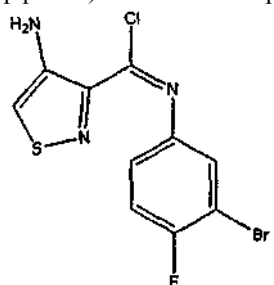
Стадия 1. 4-Амино-N-(3-бром-4-фторфенил)изотиазол-3-карбоксамид



Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 44, стадия 1, с использованием гидрохлорида 4-аминоизотиазол-3-карбоновой кислоты и 3-бром-4-фторанилина в качестве исходных материалов.

ЖХ-МС для $C_{10}H_8BrFN_3OS$ $(M+H)^+$: $m/z = 315,9, 317,9$.

Стадия 2. 4-Амино-N-(3-бром-4-фторфенил)изотиазол-3-карбоксимидоил хлорид



Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 45, стадия 2, с использованием 4-амино-N-(3-бром-4-фторфенил)изотиазол-3-карбоксамид в качестве исходного материала, и используют непосредственно на следующей стадии.

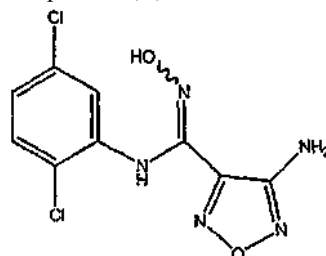
Стадия 3. 4-Амино-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидроксиизотиазол-3-карбоксимидамид трифтор-ацетат.

Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 45, стадия 3, с использованием 4-амино-N-(3-бром-4-фторфенил)изотиазол-3-карбоксимидоил хлорида в качестве исходного материала.

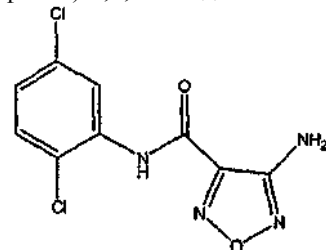
ЖХ-МС для $C_{10}H_9BrFN_4OS$ $(M+H)^+$: $m/z = 330,9, 332,9$.

Пример 47.

4-Амино-N-(2,5-дихлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид



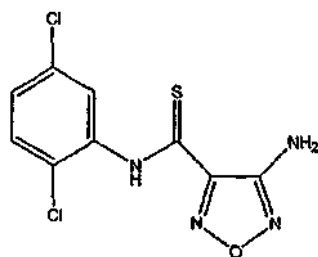
Стадия 1. 4-Амино-N-(2,5-дихлорфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид



Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 45, стадия 1, с использованием 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбоновой кислоты и 2,5-дихлоранилина в качестве исходных материалов.

ЖХ-МС для $C_9H_7Cl_2N_4O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 273,0$.

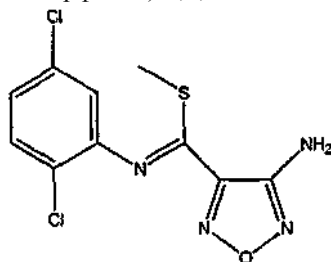
Стадия 2. 4-Амино-N-(2,5-дихлорфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карботиоамид



Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 44, стадия 2, с использованием 4-амино-N-(2,5-дихлорфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_9H_7Cl_2N_4OS$ $(M+H)^+$: $m/z = 289,0$,

Стадия 3. Метил 4-амино-N-(2,5-дихлорфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбимидотиоат



Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 44, стадия 3, с использованием 4-амино-N-(2,5-дихлорфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карботиоамида в качестве исходного материала и используют непосредственно на следующей стадии.

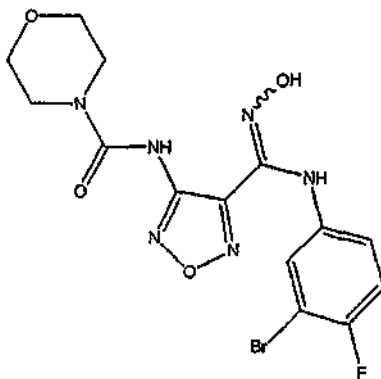
Стадия 4. 4-Амино-N-(2,5-дихлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.

Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 44, стадия 4, с использованием метил 4-амино-N-(2,5-дихлорфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбимидотиоата в качестве исходного материала.

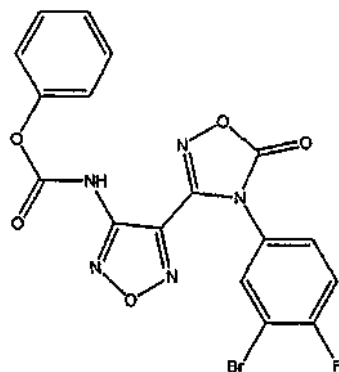
ЖХ-МС для $C_9H_8Cl_2N_5O_2$ $(M+H)^+$: $m/z = 288,0$.

Пример 48.

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}морфолин-4-карбоксамид



Стадия 1. Фенил {4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}карбамат



Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 35 с использованием 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она и фенилхлороформиата в качестве исходных материалов.

ЖХ-МС для $C_{17}H_{10}BrFN_5O_5$ $(M+H)^+$: $m/z = 461,9, 463,7$.

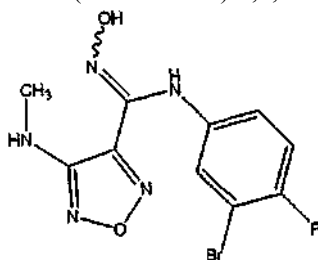
Стадия 2. N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}морфолин-4-карбоксамид.

Раствор фенил {4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}карбамата (25 мг, 54 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) обрабатывают морфолином (14 мкл, 0,16 ммоль) и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют до неочищенного остатка, который разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,15 мл, 3 ммоль) и перемешивают в течение 45 мин. Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (6 мг, 26%).

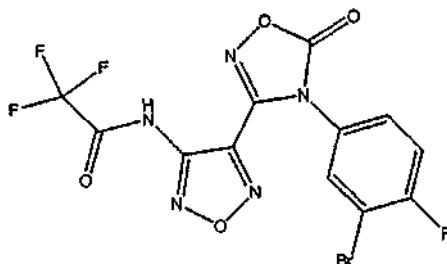
ЖХ-МС для $C_{14}H_{15}BrFN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 428,9, 430,9.

Пример 49.

N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-(метиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид



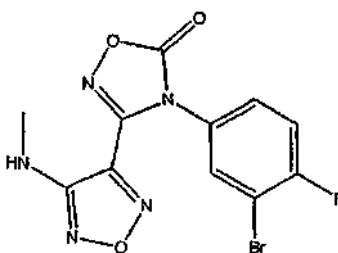
Стадия 1. N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,2,2-трифторацетамид



Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (0,4 г, 1,2 ммоль) в пиридине (6,5 мл) обрабатывают 4-диметиламинопиридином (71 мг, 0,6 ммоль) и трифторуксусным ангидридом (0,41 мл, 2,9 ммоль) и перемешивают в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрируют до неочищенного остатка, который очищают с помощью силикагеля с получением желаемого продукта (0,46 г, 89%).

ЖХ-МС для $C_{12}H_5BrF_4N_5O_4$ (M+H)⁺: m/z = 438,0, 439,9.

Стадия 2. 4-(3-Бром-4-фторфенил)-3-[4-(метиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



Раствор N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,2,2-трифторацетамида (0,59 мг, 1,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) обрабатывают карбонатом калия (0,28 г, 2,0 ммоль), а затем метилйодидом (125 мкл, 2 ммоль) и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывают дополнительным метилйодидом (200 мкл, 3,2 ммоль) и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл) и экстрагируют этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (3×100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл), сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и концентрируют до неочищенного остатка, который очищают с помощью силикагеля с получением желаемого продукта

(0,39 г, 81%).

ЖХ-МС для $C_{11}H_8BrFN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 355,9, 358,0.

Стадия 3. N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-(метиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.

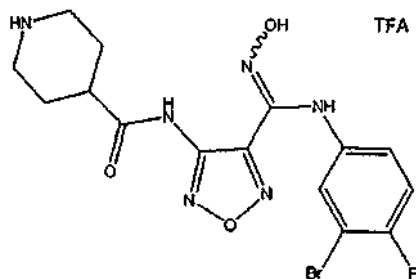
Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 38, стадия 2, с использованием 4-

(3-бром-4-фторфенил)-3-[4-(метиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она в качестве исходного материала.

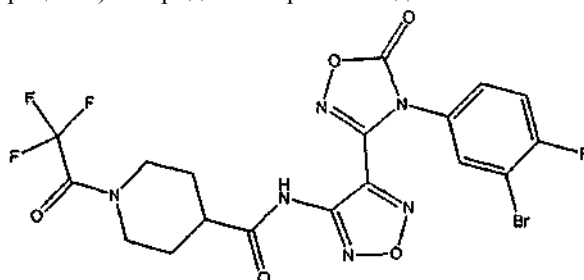
ЖХ-МС для $C_{10}H_{10}BrFN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z = 329,9, 332,0.

Пример 50.

N-{4-[(E,Z)-[(3-Бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} пиперидин-4-карбоксамид трифторацетат



Стадия 1. N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-(трифторацетил)пиперидин-4-карбоксамид



Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 35 с использованием 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она и 1-(трифторацетил)пиперидин-4-карбонил хлорида в качестве исходных материалов.

ЖХ-МС для $C_{18}H_{14}BrF_4N_6O_5$ (M+H)⁺: m/z = 549,0, 550,9.

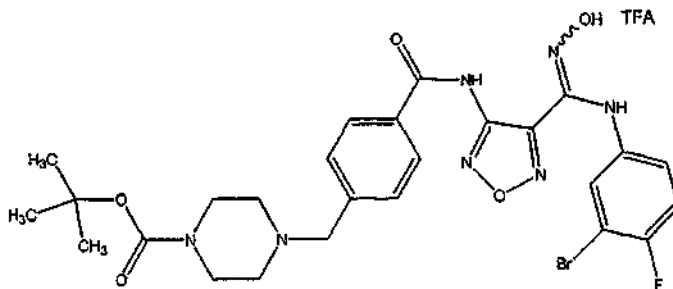
Стадия 2. N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино]гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} пиперидин-4-карбоксамид трифторацетат.

Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 38, стадия 2, с использованием N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-(трифторацетил)пиперидин-4-карбоксамид в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{15}H_{17}BrFN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 427,0, 429,9.

Пример 51.

трет-Бутил 4-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино]гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-2-ил}аминокарбонилбензил} пиперазин-1-карбоксилат трифторацетат

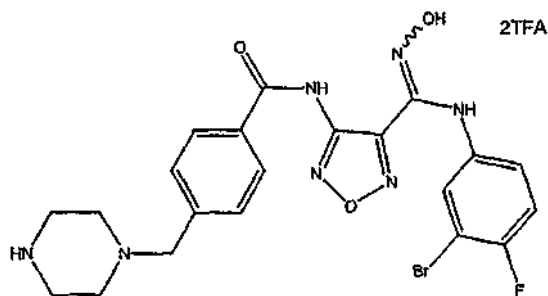


Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (30 мг, 88 мкмоль), 4-{4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил}метил}бензойной кислоты (84 мг, 0,26 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (6,4 мг, 53 мкмоль) в пиридине (0,75 мл) обрабатывают по каплям фосфорилхлоридом (25 мкл, 0,27 ммоль) при -15°C. Реакционную смесь нагревают в микроволновой печи при 100°C в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрируют до остатка, который повторно разбавляют метанолом (1 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,3 мл, 0,6 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят уксусной кислотой (50 мкл, 0,9 ммоль), фильтруют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС, с получением желаемого продукта (29 мг, 45%).

ЖХ-МС для $C_{26}H_{30}BrFN_7O_5$ (M+H)⁺: m/z = 618,0, 620,0.

Пример 52.

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино]гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(пиперазин-1-илметил)бензамид бис-(трифторацетат)

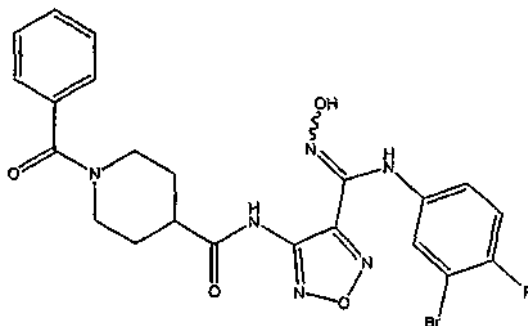


Раствор трет-бутил 4-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}амино)карбонил)бензил}пиперазин-1-карбоксилат трифторацетата (25 мг, 34 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают 4,0 М HCl в 1,4-диоксане (1 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (15 мг, 59%).

ЖХ-МС для $C_{21}H_{22}BrFN_7O_3$ (M+H)⁺: m/z = 518,0, 520,0.

Пример 53.

1-Бензоил-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-2-ил}пиперидин-4-карбоксамид

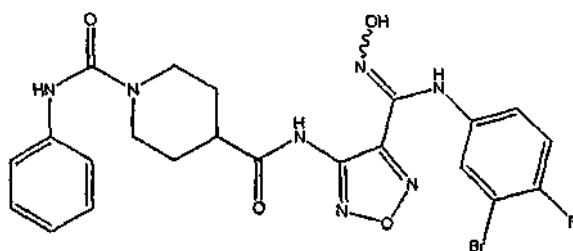


Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 35, стадия 2, с использованием N-{4-[(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пиперидин-4-карбоксамид трифторацетата и бензоилхлорида в качестве исходных материалов.

ЖХ-МС для $C_{22}H_{21}BrFN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 531,0, 533,0.

Пример 54.

N(4)-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-N(1)-фенилпиперидин-1,4-дикарбоксамид

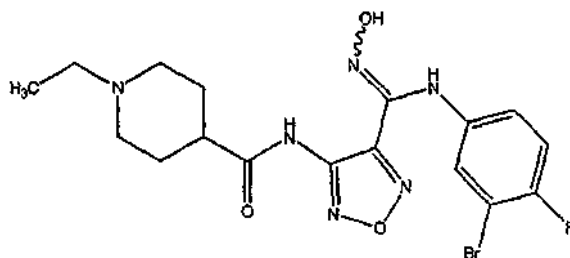


Раствор N-{4-[(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пиперидин-4-карбоксамид трифторацетата (20 мг, 35 мкмоль) и 4-диметиламинопиридина (2 мг, 20 мкмоль) в ацетонитриле (0,13 мл) обрабатывают фенилизоцианатом и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют, повторно разбавляют этанолом (0,4 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,12 мл, 0,24 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят уксусной кислотой (20 мкл, 0,35 ммоль), фильтруют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (6 мг, 31%).

ЖХ-МС для $C_{22}H_{22}BrFN_7O_4$ (M+H)⁺: m/z = 546,0, 548,0.

Пример 55.

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-этилпиперидин-4-карбоксамид трифторацетат

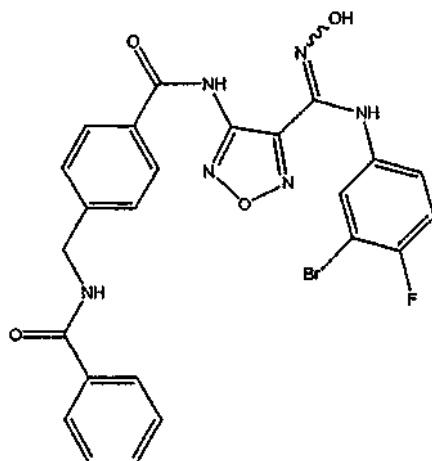


Раствор N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пиперидин-4-карбоксамид трифторацетата (20 мг, 35 мкмоль) в ацетонитриле (1 мл) обрабатывают N,N-диизопропилэтиламином (12 мкл, 71 мкмоль), а затем йодэтаном (4 мкл, 53 мкмоль) и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют, повторно разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,2 мл, 0,4 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят уксусной кислотой (50 мкл, 0,88 ммоль), фильтруют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (5 мг, 25%).

ЖХ-МС для $C_{17}H_{21}BrFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 455,0, 457,0$.

Пример 56.

4-[(Бензоиламино)метил]-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид

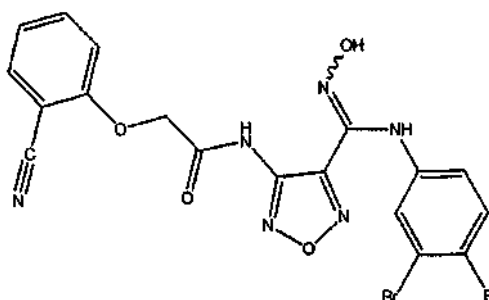


Раствор 4-(аминометил)-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид трифторацетата (30 мг, 51 мкмоль) и бензойной кислоты (9,3 мг, 76 мкмоль) в дихлорметане (0,4 мл) и N,N-диметилформамиде (0,1 мл), обрабатывают N,N-диизопропилэтиламином (22 мкл, 0,1 ммоль) и 0,6 М 1-гидрокси-7-азабензотриазолом в N,N-диметилформамиде (20 мкл, 10 мкмоль), а затем N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимидгидрохлоридом (14,5 мг, 76 мкмоль) и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют, повторно разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,3 мл, 0,6 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят уксусной кислотой (50 мкл, 0,88 ммоль), фильтруют и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (4 мг, 14%).

ЖХ-МС для $C_{24}H_{19}BrFN_6O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 553,0, 555,0$.

Пример 57.

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-цианофенокси)ацетамид



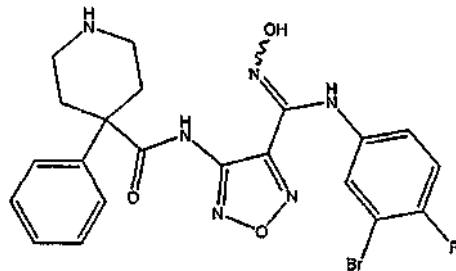
Раствор (2-цианофенокси)уксусной кислоты (62 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (3 мл) обрабатывают оксалилхлоридом (60 мкл, 0,7 ммоль), а затем N,N-диметилформамидом (10 мкл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч и концентрируют до неочищенного остатка, который разбавляют пиридином и обрабатывают 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-бром-4-фторфенил)-

1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-оном (40 мг, 0,12 ммоль) и 4-диметиламинопиридином (7 мг, 58 мкмоль). Реакционную смесь нагревают в микроволновой печи при 150°C в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрируют, повторно разбавляют этанолом (1,45 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,3 мл, 0,6 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь гасят уксусной кислотой (50 мкл, 0,88 ммоль), фильтруют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (4 мг, 7%).

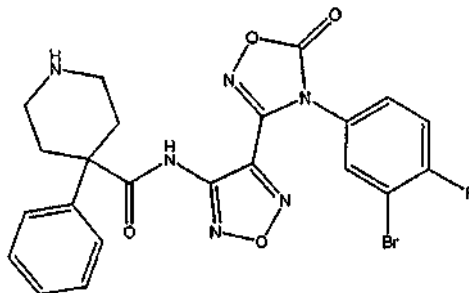
ЖХ-МС для $C_{18}H_{13}BrFN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 474,9, 477,0.

Пример 58.

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-фенилпиперидин-4-карбоксамид трифторацетат



Стадия 1. N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-фенилпиперидин-4-карбоксамид трифторацетат



Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она (0,15 г, 0,44 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты (0,4 г, 1,3 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (32 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) обрабатывают фосфорилхлоридом (0,13 мл, 1,4 ммоль) и нагревают в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрируют, остаток разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают водой (25 мл) и насыщенным раствором соли (25 мл), сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и концентрируют до неочищенного остатка, который очищают с помощью силикагеля с получением связанного продукта, трет-бутил 4-[(4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]амино)карбонил]-4-фенилпиперидин-1-карбоксилата. Этот материал разбавляют дихлорметаном (5 мл) и обрабатывают 4,0 М раствором HCl в 1,4-диоксане (3 мл), и перемешивают в течение 45 мин. Реакционную смесь концентрируют и неочищенный остаток очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (10 мг, 4%).

ЖХ-МС для $C_{22}H_{19}BrFN_6O_4$ (M+H)⁺: m/z = 529,0, 531,0.

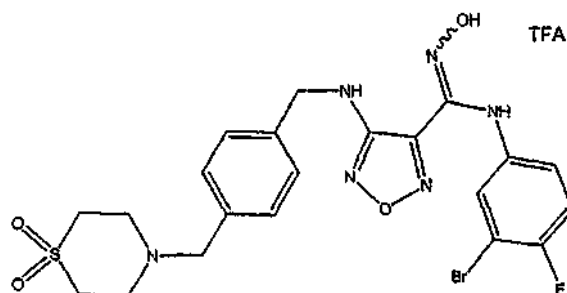
Стадия 2. N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-фенилпиперидин-4-карбоксамид трифторацетат.

Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 38, стадия 2, с использованием N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-фенилпиперидин-4-карбоксамид трифторацетата в качестве исходного материала.

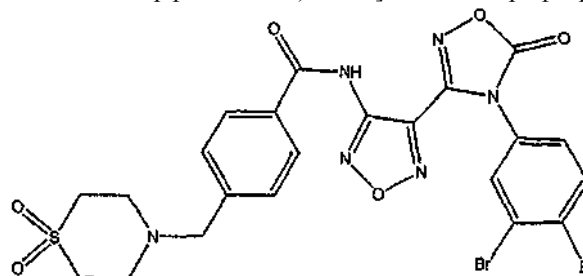
ЖХ-МС для $C_{21}H_{21}BrFN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 503,0, 504,9.

Пример 59.

N-(3-бром-4-фторфенил)-4-({4-[(1,1-диоксидиоморфолин-4-ил)метил]бензил}амино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид трифторацетат



Стадия 1. N-4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензамид трифторацетат



Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-она (0,50 г, 1,5 ммоль), 4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензойной кислоты (1,0 г, 3,7 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (110 мг, 0,88 ммоль) в ацетонитриле (8,3 мл) и пиридине (1,2 мл) обрабатывают по каплям фосфорилхлоридом (0,42 мл, 4,5 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревают в микроволновой печи при 120°C в течение 20 мин, разбавляют этилацетатом (150 мл) и промывают водой (50 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с помощью сульфата натрия, фильтруют и концентрируют. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ЖХ-МС дает желаемый продукт (0,36 г, 35%).

ЖХ-МС для $C_{22}H_{19}BrFN_6O_6S$ (M+H)⁺: m/z = 593,0, 595,0.

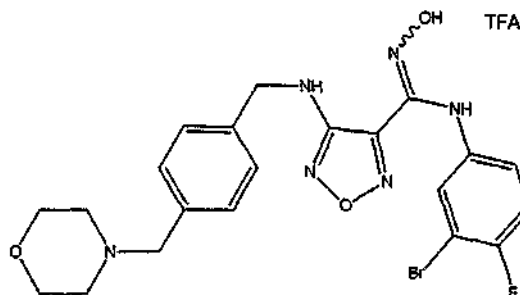
Стадия 2. N-(3-бром-4-фторфенил)-4-({4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензил}амино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат.

Раствор N-4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензамид трифторацетата (20 мг, 28 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,83 мл) обрабатывают 2,0 М раствором комплекса боран-диметилсульфид в толуоле (42 мкл, 85 мкмоль), нагревают в микроволновой печи при 130°C в течение 5 мин. Реакционную смесь обрабатывают дополнительным 2,0 М раствором комплекса боран-диметилсульфид в толуоле (40 мкл, 80 мкмоль) и нагревают в микроволновой печи при 130°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасят уксусной кислотой, концентрируют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (1 мг, 5%).

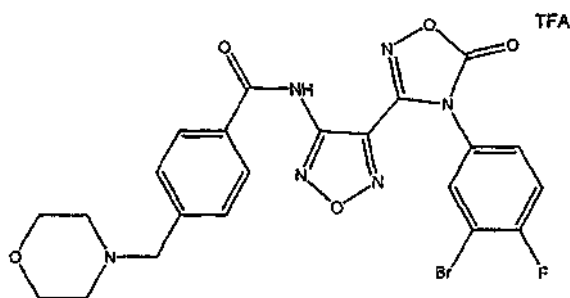
ЖХ-МС для $C_{21}H_{23}BrFN_6O_4S$ (M+H)⁺: m/z = 553,0, 554,9.

Пример 60.

N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-({4-(морфолин-4-илметил)бензил}амино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат



Стадия 1. N-4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(морфолин-4-илметил)бензамид трифторацетат



Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 59, стадия 1, с использованием 4-(морфолин-4-илметил)бензойной кислоты в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{22}H_{19}BrFN_6O_5$ ($M+H$)⁺: $m/z = 544,9, 547,0$.

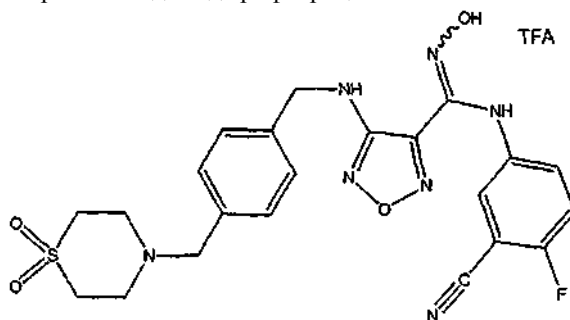
Стадия 2. N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-({4-(морфолин-4-илметил)бензил}амино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидат трифторацетат.

Раствор N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(морфолин-4-илметил)бензамид трифторацетата (60 мг, 91 мкмоль) в бензоле (1,8 мл) обрабатывают фосфорпентахлоридом (76 мг, 0,36 ммоль) и перемешивают при нагреве с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакционную смесь концентрируют до остатка, который разбавляют этанолом (1,4 мл), обрабатывают натрийцианоборгидридом (17 мг, 0,27 ммоль) и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят уксусной кислотой (50 мкл) и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС, с получением промежуточного соединения, 4-(3-бром-4-фторфенил)-3-(4-({4-(морфолин-4-илметил)бензил}амино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она. Это соединение разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,2 мл, 4 ммоль) и перемешивают в течение 45 мин. Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (15 мг, 27%).

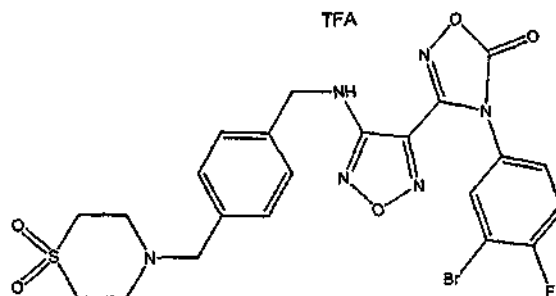
ЖХ-МС для $C_{21}H_{23}BrFN_6O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 505,0, 507,0$.

Пример 61.

N-(3-циано-4-фторфенил)-4-({4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензил}амино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидат трифторацетат



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



Раствор N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензамид трифторацетата (20 мг, 28 мкмоль) в пиридине (0,5 мл) обрабатывают фосфорпентахлоридом (18 мг, 85 мкмоль) и перемешивают при 0°C в течение 4, 5 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают натрийцианоборгидридом (5 мг, 85 мкмоль) и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (9 мг, 47%).

ЖХ-МС для $C_{22}H_{21}BrFN_6O_5S$ ($M+H$)⁺: $m/z = 579,0, 581,0$.

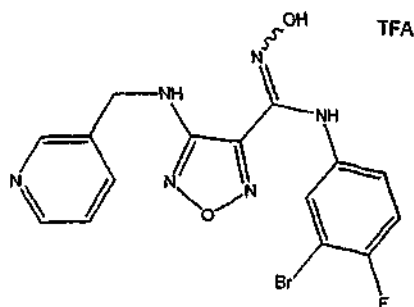
Стадия 2. N-(3-циано-4-фторфенил)-4-({4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензил}амино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидат трифторацетат.

Раствор 4-(3-бром-4-фторфенил)-3-[4-({4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензил}амино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он трифторацетата (10 мг, 14 мкмоль), цианида цинка (5 мг, 43 мкмоль) и тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) (8 мг, 7 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (0,25 мл) нагревают в микроволновой печи при 150°C в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляют ацетонитрилом/водой 3:1 (2 мл), фильтруют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением промежуточного соединения 5-[3-[4-({4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензил}амино)-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил]-2-фторбензонитрилтрифторацетата. Это соединение разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,1 мл) и перемешивают в течение 45 мин. Реакционную смесь гасят уксусной кислотой (50 мкл, 0,9 ммоль), фильтруют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (1 мг, 11%).

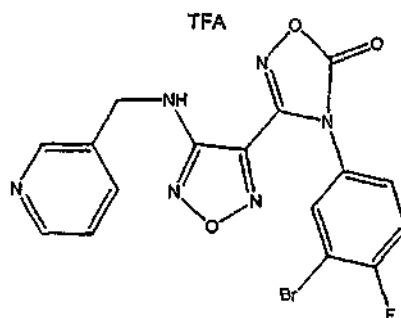
ЖХ-МС для $C_{22}H_{23}FN_7O_4S$ (M+H)⁺: m/z = 500,0.

Пример 62.

N-(3-Бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(пиридин-3-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат



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



Раствор N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,2,2-трифторацетамида (50 мг, 0,11 ммоль), никотинилового спирта (14 мкл, 0,15 ммоль) и трифенилфосфина (42 мг, 0,16 ммоль) в тетрагидрофуране (0,35 мл) при 0°C обрабатывают диизопропилазоди-карбоксилатом (34 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (4 мг, 6%).

ЖХ-МС для $C_{16}H_{11}BrFN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 432,9, 434,9.

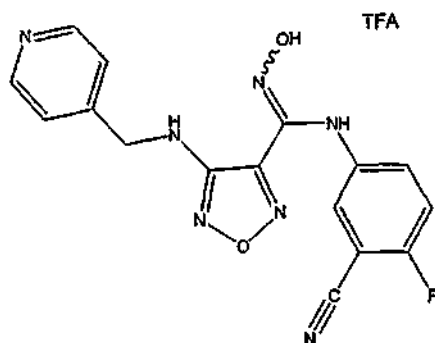
Стадия 2. N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(пиридин-3-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат.

Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 38, стадия 2, с использованием 4-(3-бром-4-фторфенил)-3-{4-[(пиридин-3-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он трифторацетата в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_{15}H_{13}BrFN_6O_2$ (M+H)⁺: m/z = 406,9, 408,9.

Пример 63.

N-(3-циано-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(пиридин-4-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат

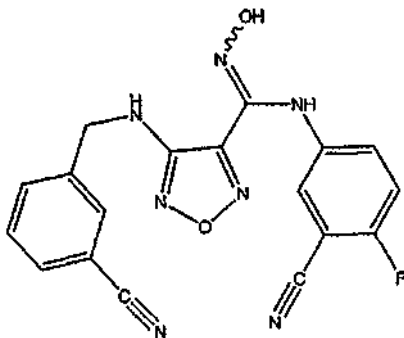


Раствор N-{4-[4-(3-циано-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}изоникотинамид трифторацетата (37 мг, 72 мкмоль) в пиридине (1,5 мл) при 0°C обрабатывают фосфорпентахлоридом (45 мг, 0,22 ммоль) и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют этанолом (2,5 мл), обрабатывают натрийцианоборгидридом (14 мг, 0,22 ммоль) и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением промежуточного соединения 2-фтор-5-[5-оксо-3-{4-[(пиридин-4-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил]бензонитрилтрифторацетата. Это соединение разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,2 мл) и перемешивают в течение 45 мин. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ дает желаемый продукт (8 мг, 24%).

ЖХ-МС для $C_{16}H_{13}FN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 354,0.

Пример 64.

4-[(3-Цианобензил)амино]-N-(3-циано-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

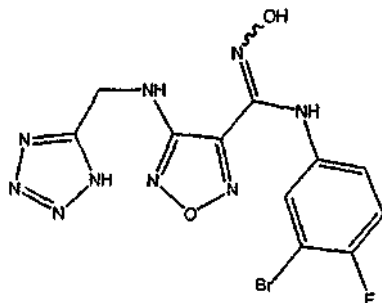


Раствор 3-циано-N-{4-[4-(3-циано-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамида (30 мг, 72 мкмоль) в бензоле (2 мл) при 0°C обрабатывают фосфорпентахлоридом (45 мг, 0,22 ммоль) и перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют этанолом (2,5 мл), обрабатывают натрийцианоборгидридом (14 мг, 0,22 ммоль) и перемешивают в течение 16 ч. Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением промежуточного соединения 5-[3-{4-[(3-цианобензил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил]-2-фторбензонитрила. Это соединение разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,2 мл) и перемешивают в течение 45 мин. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ВЭЖХ дает желаемый продукт (3 мг, 11%).

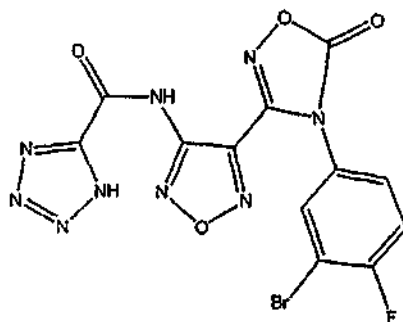
ЖХ-МС для $C_{18}H_{13}FN_7O_2$ (M+H)⁺: m/z = 378,0.

Пример 65.

N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(1H-тетразол-5-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид



Стадия 1. N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1H-тетразол-5-карбоксамид



Раствор 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-(3-бром-4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (50 мг, 0,15 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (11 мг, 88 мкмоль) в ацетонитриле (0,8 мл) и пиридине (0,12 мл) обрабатывают фосфорилхлоридом (42 мкл, 0,45 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют, растворяют в ацетонитриле/воде 3:1 и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (14 мг, 22%).

ЖХ-МС для $C_{12}H_6BrFN_9O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z = 437,8, 439,9$.

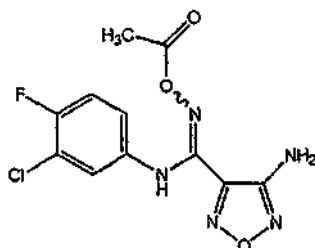
Стадия 2. N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-(1H-тетразол-5-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.

Раствор N-{4-[4-(3-бром-4-фторфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1H-тетразол-5-карбоксамид (12 мг, 27 мкмоль) в пиридине (С,3 мл) обрабатывают фосфорпентахлоридом (13 мг, 60 мкмоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч, концентрируют, повторно разбавляют толуолом и концентрируют до остатка. Это соединение разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают натрийцианоборгидридом (5 мг, 82 мкмоль) и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют этанолом (1 мл), обрабатывают 2,0 М раствором гидроксида натрия в воде (0,2 мл) и перемешивают в течение 45 мин. Очистка неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной ЖХ-МС дает желаемый продукт (2 мг, 19%).

ЖХ-МС для $C_{11}H_{10}BrFN_9O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z = 398,0, 400,0$.

Пример 66.

N'-(ацетилокси)-4-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

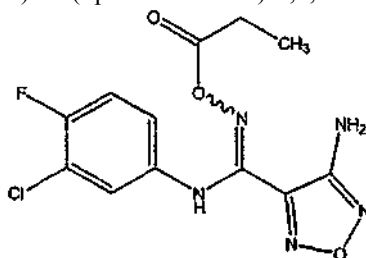


Раствор 4-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида (0,1 г, 0,37 ммоль) в уксусном ангидриде перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью препаративной ХХ-МС с получением желаемого продукта (625 мг, 54%).

ЖХ-МС для $C_{11}H_{10}ClFN_5C_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 314,1$.

Пример 67.

4-Амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-N'-(пропионилокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

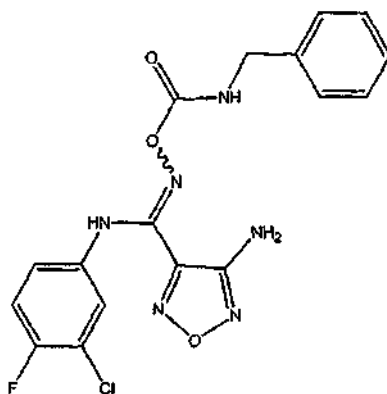


Раствор 4-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида (0,1 г, 0,37 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,16 мл, 0,92 ммоль) в дихлорметане (4 мл) обрабатывают пропаноилхлоридом (38 мкл, 0,44 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (57 мг, 47%).

ЖХ-МС для $C_{12}H_{12}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z = 328,0$.

Пример 68.

4-Амино-N'-{[(бензиламино)карбонил]окси}-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

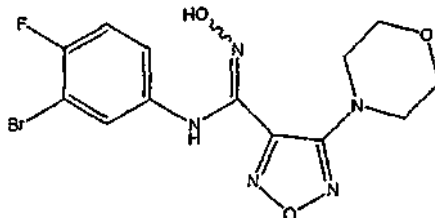


Раствор 4-амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида (50 мг, 0,18 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (64 мкл, 0,37 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают бензилоизоцианатом (29 мг, 0,22 ммоль) и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (18 мг, 24%).

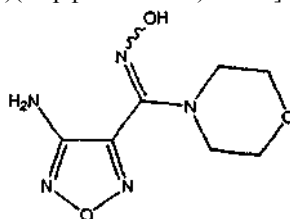
ЖХ-МС для $C_{17}H_{15}ClFN_6O_3$ (M+H)⁺: m/z = 405,0.

Пример 69.

N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-морфолин-4-ил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид



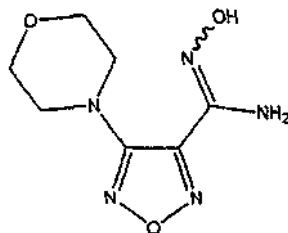
Стадия 1. 4-[(E,Z)-(гидроксиимино)(морфолин-4-ил)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-амин



Это соединение получают в соответствии с процедурой примера 1 с использованием морфолина в качестве исходного материала.

ЖХ-МС для $C_7H_{12}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 214,0.

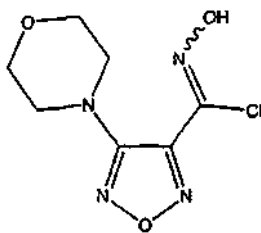
Стадия 2. N'-гидрокси-4-морфолин-4-ил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид



Раствор 4-[(E,Z)-(гидроксиимино) (морфолин-4-ил)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-амин (0,1 г, 0,47 ммоль) в 1,2-этандиоле (1,6 мл) обрабатывают гидроксидом калия (94 мг, 1,7 ммоль) и перемешивают при 130°C в течение 7 ч. Реакционную смесь обрабатывают дополнительным гидроксидом калия (53 мг, 0,94 ммоль) и перемешивают при 140°C в течение 5,5 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, нейтрализуют 6,0 М HCl и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (70 мг, 70%).

ЖХ-МС для $C_7H_{12}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 214,1.

Стадия 3. N-гидрокси-4-морфолин-4-ил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидоил хлорид



Раствор N'-гидрокси-4-морфолин-4-ил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида (66 мг, 0,3 ммоль) в 6,0 М HCl (0,62 мл) при 5-10°C обрабатывают по каплям раствором нитрита натрия (32 мг, 0,47 ммоль) в воде (0,5 мл) и перемешивают в течение 2 ч при 0°C. Суспензию фильтруют и твердый продукт промывают водой со льдом с получением желаемого продукта (22 мг, 30%). Фильтрат экстрагируют этилацетатом (30 мл), который промывают насыщенным раствором соли (10 мл), фильтруют и концентрируют, с получением дополнительного продукта (23 мг, 32%), который содержит немного примесей. Объединенный материал используют непосредственно на следующей стадии.

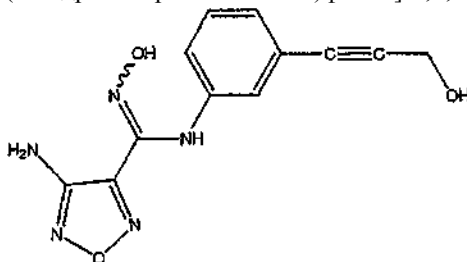
Стадия 4. N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-морфолин-4-ил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид.

Раствор N-гидрокси-4-морфолин-4-ил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидоил хлорида (40 мг, 0,17 ммоль) и 3-бром-4-фторанилина (49 мг, 0,26 ммоль) в этаноле (1 мл) обрабатывают раствором N,N-диизопропилэтиламина (45 мкл, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) и перемешивают в течение 62 ч. Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с получением желаемого продукта (32 мг, 48%).

ЖХ-МС для $C_{13}H_{14}ClFN_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 386,0, 388,0.

Пример 70.

4-Амино-N'-гидрокси-N-[3-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)фенил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид

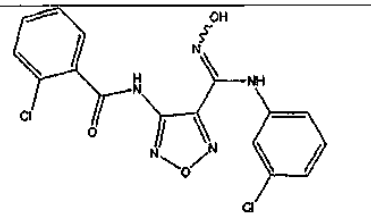
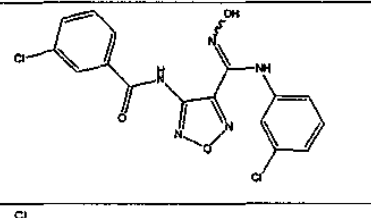
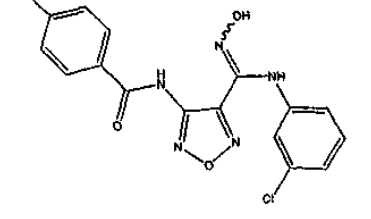
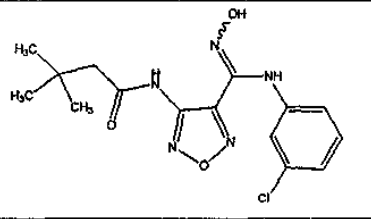
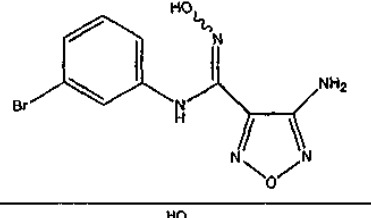
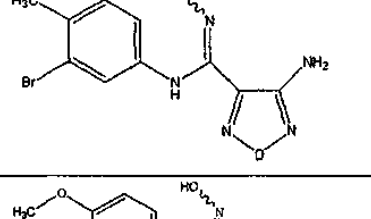
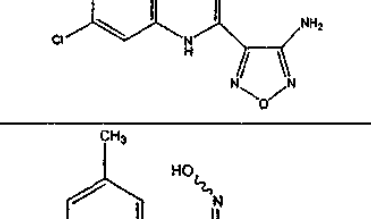
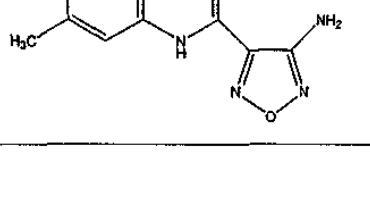


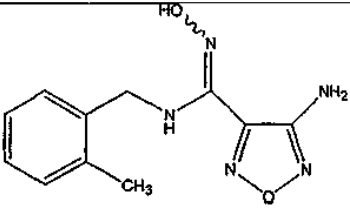
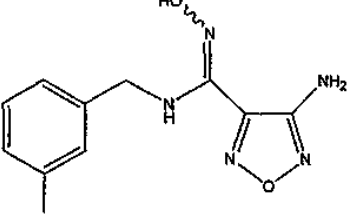
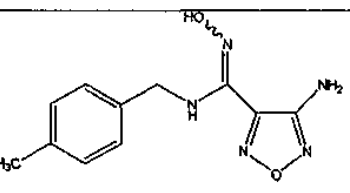
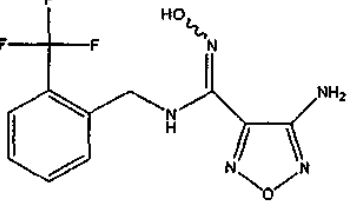
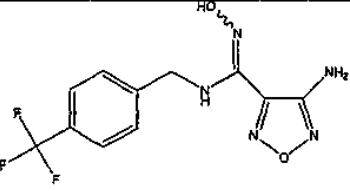
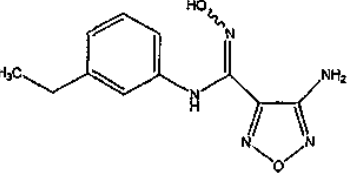
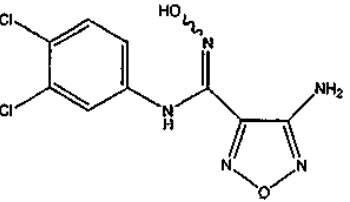
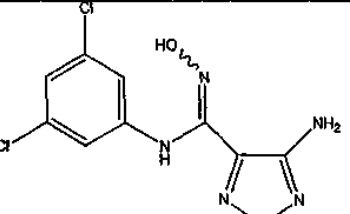
Раствор 4-амино-N'-гидрокси-N-(3-йодфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида (19 мг, 55 мкмоль), 2-поопин-1-ола (3,6 мкл, 62 мкмоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) хлорида (1 мг, 2 мкмоль) и йодида меди (I) (0,4 мг, 2 мкмоль) в N, N-диметилформамиде (0,5 мл) обрабатывают N,N-диэтиламином (74 мкл, 0,72 ммоль) и нагревают в микроволновой печи при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляют ацетонитрилом/водой, 1:1 (1,5 мл), фильтруют и очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с получением желаемого продукта (4 мг, 28%).

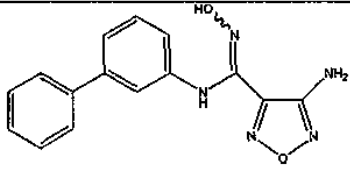
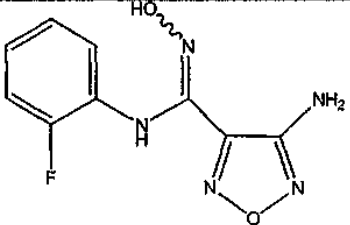
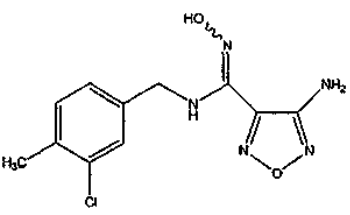
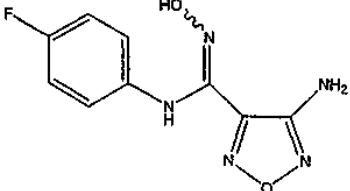
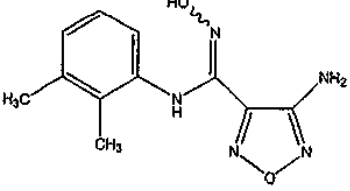
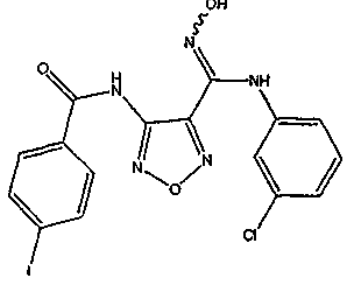
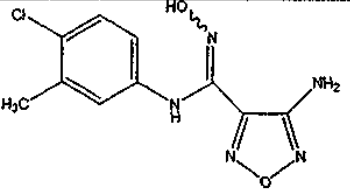
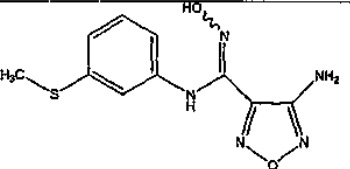
ЖХ-МС для $C_{12}H_{12}N_5O_3$ (M+H)⁺: m/z = 274,0.

Дополнительные примеры соединения по настоящему изобретению приводятся в таблице.

№ при- мера	Структура	Наименование	Способ получе- ния	MS (M+1)
71		N-{4-[(E,Z)-{(3-хлорфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}циклопентанкарбоксамид	Пример 35	350,0
72		N-{4-[(E,Z)-{(3-хлорфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}никотинамид трифторацетат	Пример 35	359,0
73		N-{4-[(E,Z)-{(3-хлорфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}изоникотинамид трифторацетат	Пример 35	359,0
74		N-{4-[(E,Z)-{(3-хлорфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-метоксибензамид	Пример 35	388,1
75		N-{4-[(E,Z)-{(3-хлорфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-метоксибензамид	Пример 35	387,9
76		N-{4-[(E,Z)-{(3-хлорфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-метоксибензамид	Пример 35	388,0

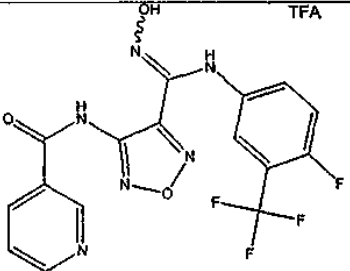
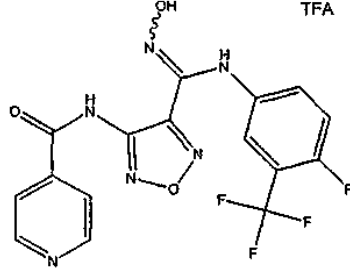
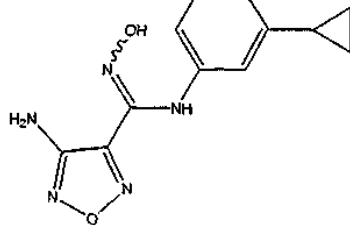
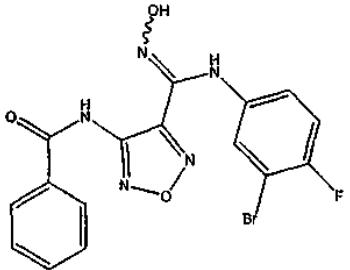
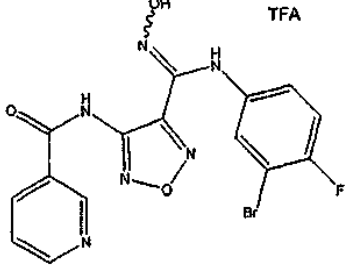
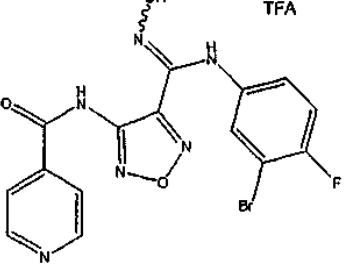
77		2-Хлор-N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид	Пример 35	391,9
78		3-Хлор-N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид	Пример 35	391,9
79		4-Хлор-N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид	Пример 35	391,9
80		N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3,3-диметилбутанамид	Пример 35	352,0
81		4-Амино-N-(3-бромфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	298,0 300,0
82		4-Амино-N-(3-бром-4-метилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	312,1 314,1
83		4-Амино-N-(3-хлор-4-метоксифенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	284,1
84		4-Амино-N-(3,5-диметилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	248,2

85		4-Амино-N'-гидрокси-N-(2-метилбензил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример I	248,2
86		4-Амино-N'-гидрокси-N-(3-метилбензил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример I	248,2
87		4-Амино-N'-гидрокси-N-(4-метилбензил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример I	248,2
88		4-Амино-N'-гидрокси-N-[2-(трифторметил)бензил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример I	302,1
89		4-Амино-N'-гидрокси-N-[4-(трифторметил)бензил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример I	302,1
90		4-Амино-N-(3-этилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример I	248,1
91		4-Амино-N-(3,4-дихлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример I	288,1
92		4-Амино-N-(3,5-дихлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример I	288,1

93		4-Амино-N-бифенил-3-ил-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	296,1
94		4-Амино-N-(2-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	238,1
95		4-Амино-N-(3-хлор-4-метилбензил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	282,1
96		4-Амино-N-(4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	238,1
97		4-Амино-N-(2,3-диметилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	248,2
98		N-(4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-4-йодбензамид	Пример 35	483,8
99		4-Амино-N-(4-хлор-3-метилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	268,2
100		4-Амино-N'-гидрокси-N-[3-(метилтио)фенил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	266,0

101		4-Амино-N-(3-хлор-2-метилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	268,1
102		4-Амино-N-(3-фтор-2-метилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	252,1
103		4-Амино-N'-гидрокси-N-(3-винилфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	246,1
104		4-Амино-N-(3-этинилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	244,0
105		4-Амино-N-(4-фтор-3-метилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	252,0
106		4-Амино-N'-гидрокси-N-(3-йодфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	345,9
107		4-Амино-N'-гидрокси-N-(3-изопропилфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	262,2
108		4-Амино-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	316,1

109		4-Амино-N'-гидрокси-N-(4-фенилбутил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	276,2
110		4-Амино-N'-гидрокси-N-[3-(1,3-оксазол-5-ил)фенил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	287,0
111		N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-цианобензамид	Пример 35	382,9
112		4-Амино-N'-гидрокси-N-[1-фенилэтил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	248,2
113		4-Амино-N'-гидрокси-N-1-нафтил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	270,2
114		4-Амино-N'-гидрокси-N-2-нафтил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	270,2
115		4-Амино-N-(3-хлор-2-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	272,1

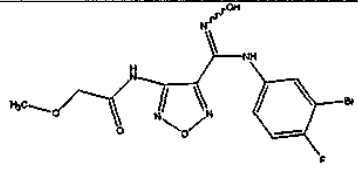
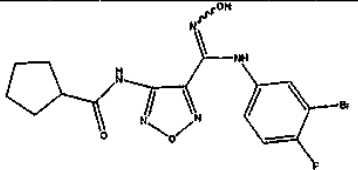
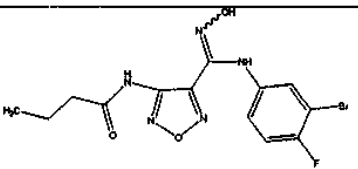
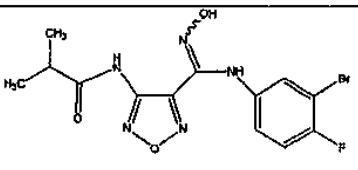
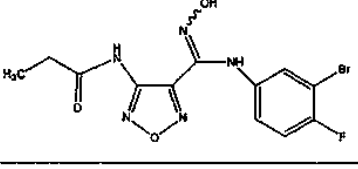
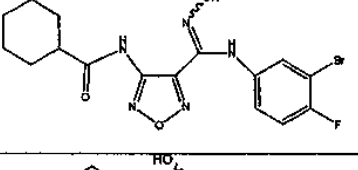
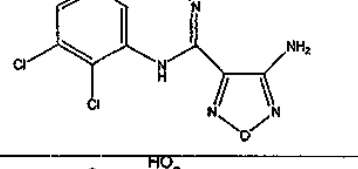
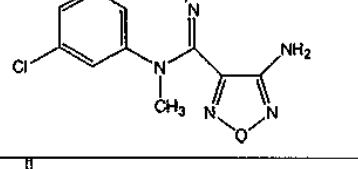
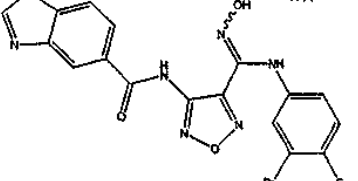
116		N-{4-[(E,Z)-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]амино}-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}никотинамид трифторацетат	Пример 35	411,1
117		N-{4-[(E,Z)-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]амино}-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}изоникотинамид трифторацетат	Пример 35	411,1
118		4-Амино-N-(3-циклопропилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	260,2
119		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид	Пример 35	420,0, 421,9
120		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}никотинамид трифторацетат	Пример 35	420,9, 422,9
121		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}изоникотинамид трифторацетат	Пример 35	421,0, 422,9

122		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-цианобензамид	Пример 35	444,9, 446,9
123		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-цианобензамид	Пример 35	445,0, 447,0
124		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-нафтамид	Пример 35	470,0, 472,0
125		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-нафтамид	Пример 35	470,0, 472,0
126		1-Ацетил-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}; пиперидин-4-карбоксамид	Пример 35	469,0, 471,0

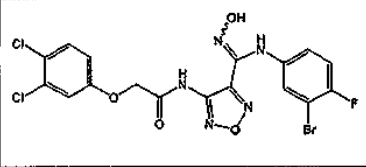
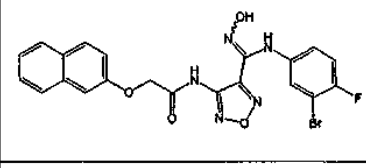
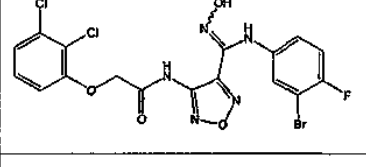
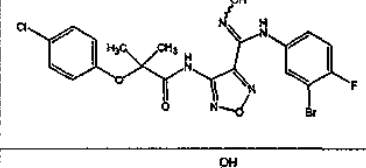
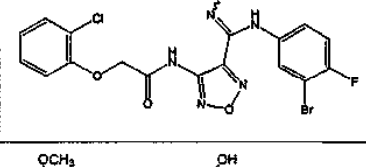
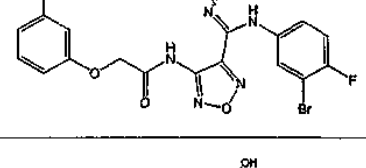
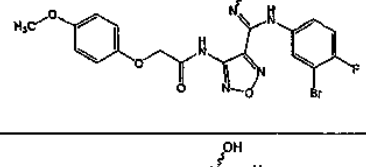
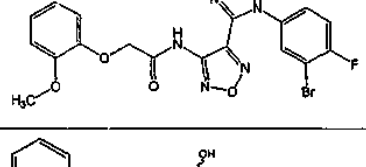
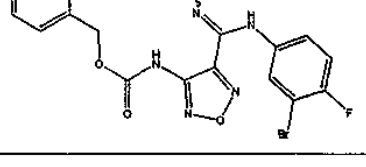
127		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-фураамид	Пример 35	409,9, 411,9
128		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}тиофен-2-карбоксамид	Пример 35	425,9, 427,9
129		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-фенил-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид	Пример 35	553,9, 556,0
130		4-(Ацетиламино)-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид	Пример 35	476,9, 479,0
131		трет-Бутил {4-[(4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]амино}карбонил}бензил}карбамат	Пример 41	548,9, 551,0

132		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-бензотиофен-2-карбоксамид	Пример 41	475,9 477,9
133		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид	Пример 41	426,9 428,9
134		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-бензотиофен-3-карбоксамид	Пример 41	475,9 477,9
135		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}тиофен-3-карбоксамид	Пример 41	425,8 427,9
136		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1H-имидазол-2-карбоксамид	Пример 41	409,9 411,9
137		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-метил-1,2,3-триадиазол-5-карбоксамид	Пример 41	441,9 443,9

138		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид	Пример 41	427,9, 429,9
139		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,1-бензизоксазол-3-карбоксамид	Пример 41	460,9, 462,9
140		4-(Аминометил)-N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид трифторацетат	Пример 41	448,9, 450,9
141		N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-({(2-фенилэтил)-амино}карбонил)амино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 43	463,0, 465,0
142		N-(3-бром-4-фторфенил)-4-{{{циклопентил}амино}карбонил)-амино}-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 43	426,9, 428,9
143		N-(3-бром-4-фторфенил)-4-{{{3-цианофенил}амино}карбонил)амино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 43	459,9, 461,9
144		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-трет-бутил-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамид	Пример 35	480,0, 482,0

145		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-метоксиацетамид	Пример 35	387,9, 389,9
146		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}циклопентанкарбоксамид	Пример 35	412,0, 413,9
147		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бутанамид	Пример 35	385,9, 388,0
148		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-метилпропанамид	Пример 35	386,0, 387,9
149		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пропанамид	Пример 35	371,9, 373,9
150		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}циклогексанкарбоксамид	Пример 35	426,0, 427,9
151		4-Амино-N-(2,3-дихлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 47	288,0
152		4-Амино-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-N-метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	268,1
153		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1H-бензимидазол-5-карбоксамид трифторацетат	Пример 35	460,0, 462,0

154		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-феноксиацетамид	Пример 35	449,9, 451,8
155		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}циклобутанкарбоксамид	Пример 35	398,0, 400,0
156		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-метилбутанамид	Пример 35	400,0, 402,0
157		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-пиридин-3-илпропанамид трифторацетат	Пример 35	449,0, 450,9
158		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}хинолин-6-карбоксамид	Пример 35	470,9, 472,9
159		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-хлорфенокси)ацетамид	Пример 35	483,9, 485,9
160		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-бромфенокси)ацетамид	Пример 35	527,8, 529,9, 531,8
161		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-фторфенокси)ацетамид	Пример 35	468,0, 470,0
162		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-трет-бутилфенокси)ацетамид	Пример 35	506,0, 508,0
163		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(3-хлорфенокси)ацетамид	Пример 35	483,9, 485,9

164		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(3,4-дихлорфенокси)ацетамид	Пример 35	518,0, 519,9, 522,0
165		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-нафтилокси)ацетамид	Пример 35	500,1, 502,0
166		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2,3-дихлорфенокси)ацетамид	Пример 35	517,8, 519,8, 521,8
167		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-хлорфенокси)-2-метилпропанамид	Пример 35	511,9, 513,9
168		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-хлорфенокси)ацетамид	Пример 35	483,8, 485,9
169		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(3-метоксифенокси)ацетамид	Пример 35	480,0, 481,9
170		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-метоксифенокси)ацетамид	Пример 35	479,9, 481,9
171		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-метоксифенокси)ацетамид	Пример 35	480,0, 482,0
172		Бензил {4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} карбамат	Пример 35	449,9, 451,9

173		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}ацетамид	Пример 35	357,9, 359,9
174		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пиперидин-1-карбоксамид	Пример 48	427,0, 429,0
175		N-(3-Бром-4-фторфенил)-4-({[(3-цианофенил)(метил)амино]карбонил}амино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид	Пример 48	473,9, 476,0
176		4-Амино-N'-гидрокси-N-(6-метилпиридин-2-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид трифторацетат	Пример 45	235,1
177		4-({[Бензил(метил)амино]карбонил}амино)-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид	Пример 48	463,0, 464,9
178		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-фенилацетамид	Пример 35	434,0, 436,0
179		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(3-метоксифенил)ацетамид	Пример 35	464,0, 466,0

180		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}метоксифенилацетамид	Пример 35	464,0, 466,0
181		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-метоксифенил)ацетамид	Пример 35	464,0, 466,0
182		4-Амино-N-(2,4-дихлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 45	288,0
183		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-цианобензамид	Пример 35	444,9, 446,9
184		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(3-бромфенил)пропанамид	Пример 35	525,9, 527,8, 529,8
185		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(4-бромфенил)пропанамид	Пример 35	525,8, 527,8, 529,8,
186		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(4-хлорфенил)пропанамид	Пример 35	481,9, 483,9

187		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(3-хлорфенил)пропанамид	Пример 35	481,9, 483,9
188		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(2-фторфенил)пропанамид	Пример 35	466,0, 467,9
189		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(3-фторфенил)пропанамид	Пример 35	465,9, 467,9
190		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(2-хлорфенил)пропанамид	Пример 35	481,9, 483,9
191		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(3-метилфенил)пропанамид	Пример 35	462,0, 464,0
192		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(3-(трифторметил)фенил)пропанамид	Пример 35	515,9, 517,9
193		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(4-фторфенил)пропанамид	Пример 35	465,9, 468,0

194		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(2-метоксифенил)пропанамид	Пример 35	477,9, 479,9
195		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(3-метоксифенил)пропанамид	Пример 35	477,9, 480,0
196		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(4-метоксифенил)пропанамид	Пример 35	477,9, 479,9
197		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-(4-метилфенил)пропанамид	Пример 35	462,0, 463,9
198		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-[4-(трифторметил)фенил]пропанамид	Пример 35	515,9, 517,9
199		3-[2,5-Бис(трифторметил)фенил]-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пропанамид	Пример 35	583,9, 585,9
200		3-[3,5-Бис(трифторметил)фенил]-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пропанамид	Пример 35	583,9, 585,9

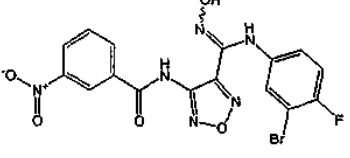
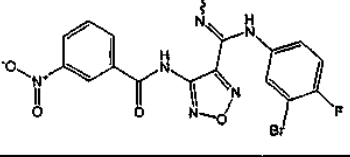
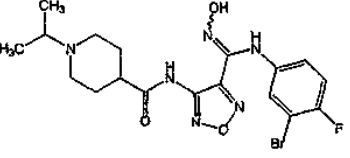
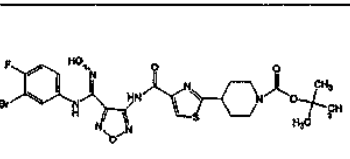
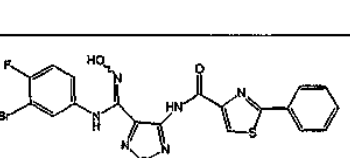
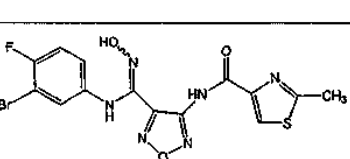
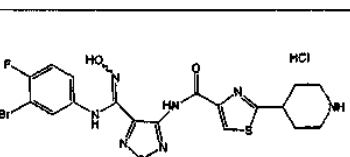
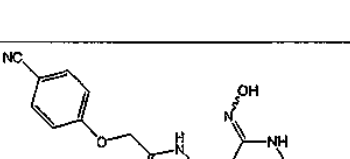
201		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-метил-3-фенилпропанамида	Пример 35	462,0, 464,0
202		2-Бензил-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3,3-диметилбутанамида	Пример 35	504,0, 506,0
203		4-Амино-N-(5-хлор-2-метоксифенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида	Пример 1	284,1
204		4-Амино-N-(5-хлор-2-метилфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида	Пример 1	268,1
205		4-Амино-N-(5-хлор-2-нитрофенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида	Пример 47	299,0
206		4-Амино-N-(5-хлор-2-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида	Пример 47	272,1
207		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-[4-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиперидин-4-карбоксамида	Пример 35	573,0, 575,0

208		1-Бензил-N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-трет-бутил-1H-пиразол-5-карбоксамид	Пример 35	556,0, 558,0
209		2-(Бензилокси)-N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}ацетамид	Пример 35	463,9, 466,0
210		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-(4-хлорфенил)-циклопентанкарбоксамид	Пример 35	521,9, 523,9
211		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-феноксикарбонилбензамид	Пример 35	511,9, 513,9
212		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,4,6-трихлорбензамид	Пример 35	521,8, 523,8, 525,8
213		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-метоксибензамид	Пример 35	449,9, 451,9
214		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-метоксибензамид	Пример 35	449,9, 451,9

215		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,2-дифенилацетамид	Пример 35	510,0, 512,0
216		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(трифторметокси)бензамид	Пример 35	503,9, 505,9
217		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-метоксибензамид	Пример 35	449,9, 451,8
218		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3,4-диметоксибензамид	Пример 35	479,9, 481,9
219		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-нитрофенокси)ацетамид	Пример 35	494,9, 496,9
220		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-хлорникотинамид трифторацетат	Пример 35	454,9, 456,9
221		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бифенил-4-карбоксамид	Пример 35	496,0, 497,9

222		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2,6-дихлорбензил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид	Пример 35	584,8, 586,8, 588,8
223		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,6-диметоксибензамид	Пример 35	479,9, 482,0
224		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-нитробензамид	Пример 35	464,9, 466,9
225		5-Бром-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино]- (гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}никотинамид трифторацетат	Пример 35	498,8, 500,8, 502,8
226		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3,3-диметилбутанамид	Пример 35	413,9, 415,9
227		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-тиенил)ацетамид	Пример 35	439,9, 441,9
228		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-фенилбутанамид	Пример 35	462,0, 464,0

229		4-Амино-N-(2-бром-5-хлорфенил)-N'-(гидроксиимино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид	Пример 47	332,0, 334,0
230		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилпропанамид	Пример 35	400,0, 401,9
231		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(морфолин-4-илметил)бензамид трифторацетат	Пример 35	519,0, 521,0
232		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензамид трифторацетат	Пример 35	567,0, 569,0
233		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-(фенилацетил)пиперидин-4-карбоксамид	Пример 53	545,0, 547,0
234		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамид	Пример 53	505,0, 507,0
235		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-пиридин-4-ил-1,3-тиазол-4-карбоксамид трифторацетат	Пример 35	504,0, 506,0

236		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-нитробензамид	Пример 35	464,9, 466,9
237		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-нитробензамид	Пример 35	464,9, 466,9
238		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-изопропилпиперидин-4-карбоксамид трифторацетат	Пример 55	469,0, 471,0
239		трет-Бутил 4-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}амино)карбонил]-1,3-тиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилат	Пример 51	510,0, 512,0*
240		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-фенил-1,3-тиазол-4-карбоксамид	Пример 35	502,9, 504,9
241		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-метил-1,3-тиазол-4-карбоксамид	Пример 35	441,0, 443,0
242		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-пиперидин-4-ил-1,3-тиазол-4-карбоксамид гидрохлорид	Пример 52	510,0, 512,0
243		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}(гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-цианофенокси)ацетамид	Пример 57	475,0, 476,9

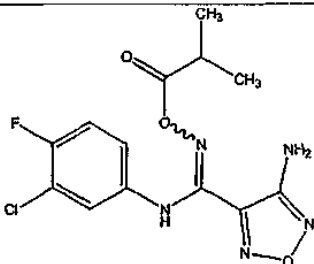
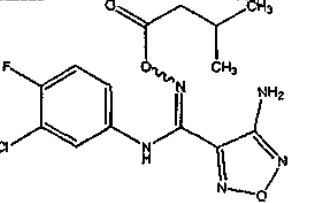
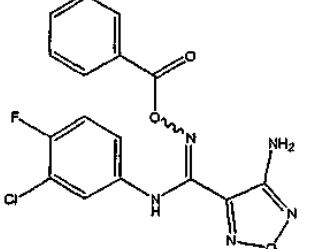
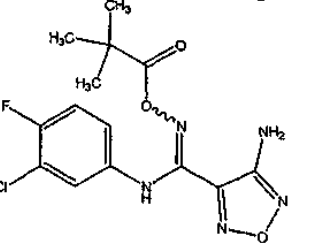
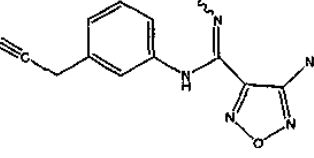
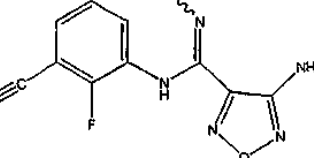
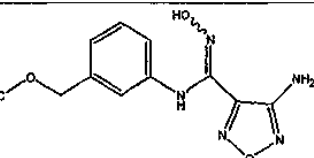
244		трет-Бутил 3-[[4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино]-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]амино)карбонил]-пиперидин-1-карбоксилат	Пример 51	527,0, 529,0
245		N-4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-3-(3-нитрофенил)пропанамид	Пример 51	493,0, 494,9
246		N-4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-2-(3-нитрофенокси)ацетамид	Пример 51	494,9, 497,0
247		N-4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-2-(4-нитрофенокси)ацетамид	Пример 51	494,9, 496,9
248		N-4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил] пиперидин-3-карбоксамид трифторацетат	Пример 52	426,9, 429,0
249		N-4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-4-метил-2-пиридин-3-ил-1,3-тиазол-5-карбоксамид трифторацетат	Пример 57	518,0, 520,0
250		N-4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]-4-метил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	Пример 57	441,0, 443,0

251		2-Амино-N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксамид трифторацетат	Пример 57	442,0, 444,0
252		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-метил-2-пиразин-2-ил-1,3-тиазол-5-карбоксамид трифторацетат	Пример 51	519,0, 521,0
253		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид	Пример 51	585,0, 587,0
254		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,4-диметил-1,3-тиазол-5-карбоксамид	Пример 57	455,0, 457,0
255		1-Ацетил-N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пирролидин-2-карбоксамид	Пример 51	454,9, 456,9
256		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,5-диметил-1Н-пиразол-3-карбоксамид	Пример 35	437,9, 439,9
257		N-{4-[(E,Z)-{(3-бром-4-фторфенил)амино}-(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-5-хлор-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид	Пример 35	457,9, 459,9

258		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,3-диметил-1H-пиразол-5-карбоксамид	Пример 35	438,0, 440,0
259		N-{4-[E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-метил-1H-имидазол-2-карбоксамид	Пример 51	424,1, 426,0
260		4-[(Ацетиламино)метил]-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бензамид	Пример 56	491,0, 493,0
261		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-4-карбоксамид трифторацетат	Пример 58	441,0, 443,0
262		1-Ацетил-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино]- (гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пиперидин-3-карбоксамид	Пример 53	469,0, 471,0
263		1-Ацетил-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино]- (гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-метилпиперидин-4-карбоксамид	Пример 53	483,0, 485,0
264		1-Ацетил-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино]- (гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-фенилпиперидин-4-карбоксамид	Пример 53	545,0, 547,0

265		4-(Бензиламино)-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 49	406,1, 408,0
266		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-этилпиперидин-3-карбоксамид трифторацетат	Пример 55	455,0, 457,0
267		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-этилпиперазин-1-карбоксамид трифторацетат	Пример 48	456,0, 458,0
268		4-Ацетил-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино]- (гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}пиперазин-1-карбоксамид	Пример 48	470,0, 472,0
269		N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)-метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(1-этилпиперидин-4-ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид трифторацетат	Пример 55	538,0, 540,0
270		4-Амино-N-(3-циано-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	263,1
271		N-(3-Бром-4-фторфенил)-N'-(1,3-тиазол-4-илметил)-N'-гидрокси-4-[(1,3-тиазол-4-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 60	413,0, 415,0

272		N-(3-бром-4-фторфенил)-4-[(4-цианобензил)амино]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 6С	431,0, 433,0
273		4-Амино-N-(3-хлор-5-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	272,0
274		4-Амино-N-[3-(дифторметил)фенил]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	270,1
275		N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-{{(1-метилпиперидин-4-ил)метил}амино}-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат	Пример 6С	427,0, 429,0
276		N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-{{4-(пиперазин-1-илметил)бензил}амино}-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид бис(трифторацетат)	Пример 60	504,0, 506,0
277		N-(3-бром-4-фторфенил)-4-({4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)бензил}амино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид бис(трифторацетат)	Пример 60	532,2, 534,2
278		4-Амино-N'-гидрокси-N-(3-гидроксифенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	236,1

279		4-Амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-N'-(изобутирилокси)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 67	342,0
280		4-Амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-N'-(3-метилбутаноил)окси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 67	356,0
281		4-Амино-N'-(бензоилокси)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 67	376,0
282		4-Амино-N-(3-хлор-4-фторфенил)-N'-(2,2-диметилпропаноил)окси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 67	356,0
283		4-Амино-N-[3-(цианометил)фенил]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	259,1
284		4-Амино-N-(3-циано-2-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	263,1
285		4-Амино-N'-гидрокси-N-[3-(метоксиметил)фенил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид	Пример 1	264,1

286		4-Амино-N'-гидрокси-N-[3-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)фенил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 70	287,9
287		4-Амино-N'-гидрокси-N-(2-метил-1,3-бензоксазол-4-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 1	275,0
288		4-Анилино-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 69	392,0, 394,0
289		N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(пиридин-4-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид трифторацетат	Пример 63	406,9, 408,9
290		N-(3-бром-4-фторфенил)-4-[(3-цианобензил)амино]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамид	Пример 64	430,9, 432,9

* $([M-\text{Вос}+H]+H)^+$.

Пример А.

Анализ фермента индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO) человека.

Индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO) человека с тагом His на N-окончании экспрессируется в *E. coli* и очищается до гомогенности. IDO катализирует окислительное расщепление пиррольного кольца индольного ядра триптофана с получением N'-формилкинурина. Анализы осуществляют при комнатной температуре, как описано в литературе, с использованием 95 нМ IDO и 2 мМ D-Trp, в присутствии 20 мМ аскорбата, 5 мкМ метиленового голубого и 0,2 мг/мл каталазы в 50 мМ калий-фосфатном буфере (pH 6,5). Начальные скорости реакции регистрируются посредством непрерывного следования за увеличением коэффициента поглощения на 321 нм, вызываемым образованием N'-формилкинурина. См. Sono, M., Taniguchi, T., Watanabe, Y., and Hayaishi, O. (1980), *J. Biol. Chem.* 255, 1339-1345. Соединения по настоящему изобретению, имеющие значение IC₅₀, примерно меньшее чем 100 мкМ, считаются активными.

Пример В.

Определение ингибиторной активности в анализе индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO)/кинурина на основе клеток HeLa.

Клетки HeLa (#CCL-2) получают от American Type Tissue Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) и обычным образом поддерживают в минимальной эссенциальной среде (Игла) с 2 мМ L-глутамина и BSS Эрла, подобранными так, чтобы там содержалось 1,5 г/л бикарбоната натрия, 0,1 мМ заменимых аминокислот, 1 мМ пирувата натрия 10% фетальной сыворотки теленка (все от Invitrogen). Клетки поддерживают при 37°C в увлажняемом инкубаторе, в который подается 5% CO₂. Анализ осуществляют следующим образом: клетки HeLa высевают в 96-луночный планшет для культивирования при плотности 5×10^3 на лунку и выращивают в течение ночи. На следующий день к клеткам добавляют IFN-γ (конечная концентрация 50 нг/мл) и последовательные разбавления соединений (в общем объеме 200 мкл среды для культивирования). После 48 ч инкубирования 140 мкл супернатанта на лунку переносят в новый 96-луночный планшет. 10 мкл 6,1н. трихлоруксусной кислоты (#T0699, Sigma) примешивают в каждую лунку.

ку и инкубируют при 50°C в течение 30 мин для гидролиза N-формилкинурина, произведенного с помощью индоламин 2,3-диоксигеназы, до кинуренина. Затем реакционную смесь центрифугируют в течение 10 мин при 2500 об/мин для удаления взвешенных частиц. 100 мкл супернатанта на лунку переносят в другой 96-луночный планшет и смешивают с 100 мкл 2% (мас./об.) раствора п-диметиламинобензальдегида (#15647-7, Sigma-Aldrich) в уксусной кислоте. Желтый цвет, получаемый от кинуренина, измеряют на 480 нм с использованием устройства для считывания микропланшетов SPEC-TRAmAx 250 (Molecular Devices). L-кинуренин (#K8625, Sigma) используют в качестве стандарта. Стандарты (240, 120, 60, 30, 15, 7,5, 3,75, 1,87 мкМ) приготавливают в 100 мкл культурных сред и смешивают с равным объемом 2% (мас./об.) раствора п-диметиламинобензальдегида. Определяют процент ингибирования при индивидуальных концентрациях и получают средние значения для пары опытов. Данные анализируют посредством использования нелинейной регрессии с генерированием значений IC₅₀ (Prism Graphpad). См. Takikawa O, et al. (1988). Mechanism of interferon-gamma action. Characterization of indoleamine 2,3-dioxygenase in cultured human cells induced by interferon-gamma and evaluation of the enzyme-mediated tryptophan degradation in its anticellular activity. *J. Biol. Chem.* 263(4): 2041-8. Соединения по настоящему изобретению, имеющие значение IC₅₀, примерно меньше чем 100 мкМ, считаются активными.

Пример С.

Определение воздействия ингибиторов IDO на пролиферацию Т-лимфоцитов, которая подавляется с помощью IDO-экспрессирующих дендритных клеток.

Моноциты собирают из периферических моноядерных клеток человека посредством лейкофореза. Затем моноциты высевают при плотности 1×10^6 клеток/лунка в 96-луночный планшет, с использованием среды RPMI 1640, дополненной 10% фетальной сывороткой теленка и 2 мМ L-глутамин (все от Invitrogen). Прилипшие клетки удерживаются на планшете после культивирования в течение ночи при 37°C. Затем прилипшие моноциты стимулируются в течение 5-7 дней с помощью 100 нг/мл GM-CSF (#300-03, PeproTech) и 250 нг/мл IL-4 (#200-04, PeproTech) с последующей активацией с помощью 5 мкг/мл LPS от *Salmonella typhimurium* (#437650, Sigma) и 50 нг/мл IFN- γ (#285-IF, R&D Systems) в течение дополнительных 2 дней для индуцирования созревания дендритных клеток.

После активирования дендритных клеток среду заменяют полной RPMI 1640, дополненной 100-200 ед./мл IL-2 (#CYT-209, ProSpec-Tany TechnoGene) и 100 нг/мл антитела анти-CD3 (#555336, PharMingen), Т-лимфоцитами ($2-3 \times 10^5$ клеток/лунка) и последовательными разбавлениями соединений IDO. После инкубирования в течение дополнительных 2 дней, пролиферацию Т-лимфоцитов измеряют с помощью анализа с инкорпорированием BrdU с использованием колориметрического набора Cell Proliferation ELISA, согласно инструкциям производителя (#1647229, Roche Molecular Biochemicals). Клетки непрерывно культивируют в течение 16-18 ч в присутствии 10 мкМ метящего раствора BrdU. Затем метящую среду удаляют и добавляют 200 мкл FixDenat на лунку к клеткам и инкубируют в течение 30 мин при комнатной температуре. Раствор FixDenat удаляют и добавляют 100 мкл/лунка рабочего раствора конъюгата антитела анти-BrdU-POD. Реакцию осуществляют в течение 90 мин при комнатной температуре. Затем конъюгат антитела удаляют и клетки промывают три раза 200 мкл/лунка промывочного раствора. Наконец, добавляют 100 мкл/лунка раствора субстрата и получают результаты с использованием устройства для считывания микропланшетов (Spectra Max PLUS, Molecular Devices) во время проявления окраски. Получают многократные считывания в различные моменты времени, чтобы убедиться в том, что данные находятся в линейном диапазоне. Данные получают обычным образом из повторяющихся экспериментов, и включаются соответствующие контроли. См. Terness P., et al. (2002). Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J. Exp. Med.* 196(4): 447-57; и Hwu P., et al. (2000). Indoleamine 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J. Immunol.* 164(7): 3596-9. Соединения по настоящему изобретению, имеющие значение IC₅₀, примерно меньше чем 100 мкМ, считаются активными.

Пример D.

Исследование *in vivo* ингибиторов IDO на их противоопухолевую активность.

Противоопухолевая эффективность *in vivo* может исследоваться с использованием модифицированных протоколов аллогенных/ксенотрансплантатных опухолей. Например, в литературе описано, что ингибирование IDO может иметь синергизм с цитотоксической химиотерапией у иммунокомпетентных мышей (Muller, A.J., et al.). Синергизм, как показано, является зависимым от Т-лимфоцитов, по сравнению с синергетическими эффектами исследуемого ингибитора IDO на моделях грызунов с ксенотрансплантатными опухолями (например, B16 и родственные варианты, CT-26, LLC), выращенными у иммунокомпетентных сингенных мышей, с теми, которые наблюдаются у сингенных мышей, которых лечат с помощью нейтрализующих антител анти-CD4, или с теми же опухолями, выращенными у мышей с ослабленным иммунитетом (например, nu/nu).

Концепция дифференциальных противоопухолевых воздействий у иммунокомпетентных мышей, по сравнению с мышами с ослабленным иммунитетом, может также сделать возможным исследование разрабатываемых ингибиторов IDO как отдельных агентов. Например, опухоли LLC хорошо растут в их

сингенном штамме-хозяине, C57B1/6. Однако если эти мыши обрабатываются ингибитором IDO 1-MT (по сравнению с плацебо), образование опухолей заметно замедляется, и это может говорить о том, что ингибирование IDO может быть ингибиторным для роста (Friberg, M., et al.). Следуя этой логике, можно проверить эффективность ингибирования IDO на модели привитой опухоли LLC, выращенной на иммунокомпетентной мыши C57B1/6, и сравнить ее с воздействиями ингибиторов IDO на рост опухоли LLC у голых мышей или мышей SCID (или мышей C57B1/6, обрабатываемых антителами, которые нейтрализуют активность Т-лимфоцитов). Поскольку воздействия ослабления активности подавления иммунитета, опосредуемой опухолью, IDO, вероятно, будут отличаться, в зависимости от иммуногенного потенциала различных моделей опухолей, могут осуществляться генетические модификации клеток опухолей для повышения их иммуногенного потенциала. Например, экспрессия GM-CSF в клетках B16.F10 повышает их иммуногенный потенциал (Dranoff, G., et al.). В этой связи в некоторых моделях опухолей (например, B16.F10) можно генерировать [поли]клоны, которые экспрессируют иммуностимуляторные белки, такие как GM-CSF, и исследовать ингибиторные воздействия на рост для ингибиторов IDO, по отношению к опухолям, устанавливаемым из этих опухолевых клеток, как у иммунокомпетентных мышей, так и у мышей с ослабленным иммунитетом.

Третий путь для оценки эффективности ингибиторов IDO *in vivo* использует модели 'предварительной иммунизации аллогенных/ксенотрансплантатных опухолей у грызунов. В этих моделях иммунокомпетентные мыши делаются чувствительными к конкретному антигену или антигенам опухоли, чтобы колировать терапевтическую противоопухолевую вакцинацию. Это примиряет мышей для противоопухолевой реакции, опосредуемой иммунной системой, когда мыши впоследствии провоцируются линиями опухолевых клеток грызунов (обладающими антигенами опухоли, сходными с теми, которые используются для иммунизации), в экспериментах с чужеродными трансплантатами. Экспрессия IDO, как показано, притупляет противоопухолевую реакцию и дает возможность привитым опухолям расти быстрее. Важно, что рост опухолей в этой модели ингибируется ингибитором IDO 1-MT (Uyttenhove, C., et al.). Эта модель является особенно привлекательной, поскольку активность IDO разрешает рост опухоли P815, и по этой причине специфичное ингибирование IDO должно быть ингибиторным для роста.

Наконец, терапевтическая иммунизация может использоваться для оценки влияния ингибиторов IDO *in vivo*. Например, с использованием клеток B16-BL6 продемонстрировано, что можно провоцировать мышей B1k/6 с помощью внутривенной инъекции клеток опухоли с последующим лечением с помощью хорошо характеризованного иммуногенного пептида (например, TRP-2; SVYDFFVWL), экспрессируемого клетками опухоли (Ji, et al., *J. Immunol*, 2005, 175: 1456-63). Важно, что модификаторы иммунной системы, такие как антитело анти-CTL-4, могут улучшить реакции на такие терапевтические иммунизации. Влияние ингибиторов IDO может оцениваться сходным образом - посредством иммунизации опухолевыми пептидами с ингибитором IDO или без него. Эффективность оценивается по выживаемости животных (времени до появления заболевания) или посредством измерения метастаз опухоли в легких и/или других органах в определенные моменты времени.

В любом/во всех указанных выше моделях также может быть возможным непосредственное и/или опосредованное измерение количества и/или активности иммунных клеток, взаимодействующих с опухолью. Способы измерения количества и/или активности иммунных клеток, взаимодействующих с опухолью, хорошо установлены и могут осуществляться с использованием методик, известных тем, кто имеет опыт в данной области (*Current Protocols in Immunology*, vol. 4, Coligan, J.E., et al.; *Immunotherapy of Cancer*, Human Press, 2006, Disis, M.L. и ссылки в них). Концептуально, уменьшение воздействий по подавлению иммунитета у IDO может приводить к увеличению количества или реакционной способности специфичных к опухоли иммунных клеток. Кроме того, ингибирование IDO может дополнительно увеличить количество или реакционную способность иммунных клеток, взаимодействующих с опухолью, когда они объединяются с другими терапевтическими агентами, например, препаратами для химиотерапии и/или иммуномодуляторами (например, антителом анти-CTLA4).

Все эксперименты с аллогенными/ксенотрансплантатными опухолями могут осуществляться с использованием стандартных методик работы с опухолями (обсуждаемых Corbett, et al.). Клонирование и введение генов (например, IDO, GM-CSF) в линии опухолевых клеток может осуществляться с использованием методик, известных специалистам в данной области (обсуждаются в Sambrook, J., et al.).

См.:

Corbett, T., Polin, L., et al. In vivo methods for screening and preclinical testing. *Cancer Drug Discovery and Development: Anticancer Drug Development Guide: Preclinical Screening, Clinical Trials, and Approval*, 2nd Ed. Teicher, B.A. and Andrews, P.A., Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2004; Dranoff, G., Jaffee, E., et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 90: 3539-3543, 1993; Friberg, M., Jennings, R., et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection. *Int. J. Cancer*: 101: 151-155, 2002; Muller, A. J., DuHadaway, J.B., et al. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase, an immunoregulatory target of cancer suppression gene *Bin1*, potentiates cancer chemotherapy. *Nat. Med.* 11: 312-319, 2005; Sambrook, J., Russel, D. *Molecular Cloning: A laboratory Manual* (3rd edition). Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, NY, USA. 2001; и Uyttenhove, C., Pilotte, L., et al. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat. Med.* 9: 1269-1274, 2003.

Пример Е.

Исследования in vivo ингибиторов IDO на моделях энцефалита вируса иммунодефицита человека-1 (ВИЧ-1).

1. Выделение клеток и вирусная инфекция.

Моноциты и PBL могут быть получены посредством противоточного центробежного осаждения пакетов лейкофереза от доноров ВИЧ-1, 2 и серонегативных доноров гепатита В. Моноциты культивируются в культуре суспензии с использованием тефлоновых колб в модифицированной Дюльбекко среде Игла (DMEM, Sigma-Aldrich), дополненной 10% термически активированной сывороткой человека, 1% глутамина, 50 мкг/мл гентамицина, 10 мкг/мл ципрофлоксацина (Sigma) и 1000 ед./мл рекомбинантного фактора стимулирования колоний человеческого макрофага высокой очистки. После семи дней культивирования MDM инфицируются HIV-1_{ADA} при множественности инфекции 0,01.

2. Мыши Nu-PBL-NOD/SCE HIVE.

Самцы мышей NOD/C.B-17 SCID в возрасте четырех недель могут быть закуплены (Jackson Laboratory). Животные содержатся в стерильных клетках-микроизоляторах при условиях отсутствия патогенов. Всем животным делают внутрибрюшинную инъекцию анти-CD122 крысы (0,25 мг/мышь) за три дня до трансплантации PBL, и два раза антителами асиало-GM1 кролика (0,2 мг/мышь) (Wako), за один день до и через три дня после инъекции PBL (20×10^6 клеток/мышь). MDM, инфицированные HIV-1_{ADA} (3×10^5 клеток на 10 мкл), получают интракраниальную инъекцию (i.c.) через восемь дней после восстановления PBL, с генерированием мышей hu-PBL-NOD/SCID HIVE. Непосредственно после i.c. инъекции MDM, инфицированных ВИЧ-1, мышам hu-PBL-NOD/SCID HIVE подкожно (s.c) имплантируют гранулы с контролем (носителем) или соединением (замедленный выход в течение 14 или 28 дней, Innovative Research). Разрабатываются начальные эксперименты для подтверждения индуцирования вирус-специфичной CTL в животных hu PBL-NOD/SCID HIVE, обработанных соединениями IDO. Это подтверждается посредством тетрамерного окрашивания и невропатологических анализов удаления MDM из ткани головного мозга. Затем разрабатывается эксперимент для анализа восстановления лимфоцитов человека, гуморальных иммунных реакций и невропатологических изменений. В этих экспериментах животные обескровливаются в день 7 и забиваются в дни 14 и 21 после i.c. инъекции MDM человека. Кровь, собранная в пробирки, содержащие EDTA, используется для проточной цитометрии, а плазма используется для детектирования HIV-1 p24 с использованием ELISA (Beckman Coulter™). Антитела, специфичные к ВИЧ-1, детектируются с помощью Western blot анализов в соответствии с инструкциями производителей (Cambridge Biotech HIV-1 Western blot kit, Calypte Biomedical). Детектируется сходное количество вирус-специфичных антител у контрольных и обработанных соединением животных. Могут осуществляться в целом три независимых эксперимента с использованием трех различных доноров лейкоцитов человека.

3. FACSscan периферийной крови и селезенки у мышей hu PBL-NOD/SCID HIVE.

Двухцветный анализ FACS может осуществляться на периферийной крови, на неделях 1-3, и спленоцитах, на неделях 2 и 3 после i.e. инъекции MDM человека. Клетки инкубируют вместе с конъюгированными с флюорохромом моноклональными Abs (mAbs) к CD4, CD8, CD56, CD3, IFN- γ человека (eBioscience) в течение 30 мин при 4°C. Для оценки клеточной иммунной реакции осуществляют внутриклеточное окрашивание IFN- γ в сочетании с анти-CD8 человека и конъюгированным с FITC анти-CD45 мыши, для исключения клеток грызунов. Для определения Ag-специфичных CTL осуществляют аллофикоцианинконъюгированное тетрамерное окрашивание для HIV-1^{gag} (p17 (aa77-85) SLYNTVATL, SL-9) и HIV-1^{pol} [(aa476-485) DLKRPVHGV, IL-9] на фитогемагглютинин/интерлейкин-2 (PHA/IL-2)- стимулированных спленоцитах. Клетки окрашиваются, следуя рекомендации NIH/National Institute of Allergy and Infection Disease, National Tetramer Core Facilities. Данные анализируют с помощью FACS Calibur™, с использованием программного обеспечения CellQuest (Becton Dickinson Immunocytometry System).

4. Гистопатология и анализ изображения.

Ткань головного мозга собирают в дни 14 и 21 после i.c. инъекции MDM, фиксируют в 4% растворе параформальдегида в фосфатном буфере и погружают в парафин или замораживают при -80°C для дальнейшего использования. Корональные срезы из залитых блоков вырезают для идентификации места инъекции. Для каждой мыши, срезаются 30-100 (толщиной 5 мкм) последовательных срезов от места инъекции MDM человека, и 3-7 срезов (через каждые 10 сечений) анализируются. Срезы головного мозга депарафинизируют с помощью ксилола и гидратируют в градиенте спиртов. Иммуногистохимическое окрашивание следует основному опосредованному протоколу с использованием извлечения антигена посредством нагрева до 95°C в 0,01 моль/л цитратном буфере в течение 30 мин для извлечения антигена. Для идентификации клеток человека в головном мозге мышей используют mAb к виментину (1:50, клон 3B4, Dako Corporation), которые идентифицируют все лейкоциты человека. MDM человека и лимфоциты CD8⁺ детектируются с помощью антител CD68 (разбавление 1:50, клон KP 1) и CD8 (разбавление 1:50, клон 144B) соответственно. Инфицированные вирусом клетки грызунов метятся mAb к ВИЧ-1 p24 (1:10, клон Kal-1, все от Dako). Реакционноспособные микроглиальные клетки грызунов детектируются с помощью антитела Iba-1 (1:500, Wako). ЭкспрессированиеIDO человека (huIDO) визуализируется с помощью Abs, полученных от Department of Cell Pharmacology, Central Research Institute, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan. Первичные антитела детектируются с помощью соответствующих биотинилированных вторичных антител и визуализируются с помощью комплексов авидин-биотин (Vectastain Elite ABC kit, Vector Laboratories) и декстранового полимера, связанного с пероксидазой хрена (HRP) (Envision, Dako Corporation). Иммуноокрашенные срезы контрастно окрашиваются с помощью гематоксилина Майерса. Срезы, из которых устранено первичное антитело или в которые инкорпорирован иррелевантный изотип IgG, служат в качестве контролей. Два независимых наблюдателя слепым способом считают количества лимфоцитов CD8⁺, CD68⁺ MDM и клеток ВИЧ-1 p24⁺ в каждом срезе от каждой мыши. Исследование под световым микроскопом осуществляют с помощью микроскопа Nikon Eclipse 800 (Nikon Instruments Inc). Полуколичественный анализ на Ibal (процент площади, занятой иммуноокрашиванием) осуществляется посредством компьютерного анализа изображений (Image-Pro®Plus, Media Cybernetics), как описано ранее.

5. Статистический анализ.

Данные могут анализироваться с использованием Prism (Graph Pad) с t-тестом Стьюдента для сравнений и ANOVA. P-значения < 0,05 считаются значимыми.

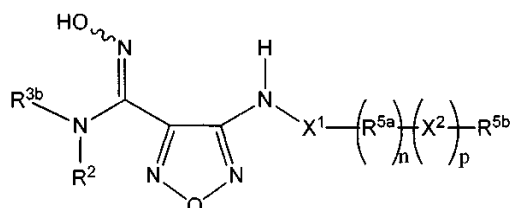
6. Ссылка.

Poluektova L.Y., Munn D.H., Persidsky Y., and Gendelman H.E. (2002). Generation of cytotoxic T cells against virus-infected human brain macrophages in murine model of HIV-1 encephalitis. *J. Immunol.* 168(8): 3941-9.

Различные модификации настоящего изобретения в дополнение к тем, которые описаны в данном описании, будут очевидны для специалиста в данной области из предыдущего описания. Такие модификации, также как предполагается, попадают в рамки прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящем изобретении, включается сюда в качестве ссылки во всей ее полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль,

в котором X^1 и X^2 независимо выбирают из $(CR^aR^b)_t$, $(CR^aR^b)_uC(O)(CR^aR^b)_v$, $(CR^aR^b)_uC(O)NR^c(CR^aR^b)_v$, $(CR^aR^b)_uS(O)_2NR^c(CR^aR^b)_v$ и $(CR^aR^b)_uNR^c(CR^aR^b)_v$;

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^{5a} представляет собой C_{1-8} алкил;

R^{3b} представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила или CN;

R^{5b} представляет собой H или C_{1-8} алкил;

R^a и R^b , каждый, представляют собой H;

R^c представляет собой H;

n равно 0 или 1;

p равно 0 или 1;

t независимо равно 1 или 2;

u независимо равно 0, 1 или 2;

v независимо равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $n=0$.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $p=1$.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{5b} представляет H.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^2 представляет собой

H.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором $p=1$.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^{5b} представляет H.

8. Соединение, выбранное из

N-бензил-4-(бензиламино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

4-[(анилинокарбонил)амино]-N-(3-хлорфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

трет-бутил 4-[(4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]аминокарбонил]бензил} карбамата;

4-(аминометил)-N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} бензамида;

4-[(бензиламино)карбонил]амино}-N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} морфолин-4-карбоксамиды;

N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-(метиламино)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} пиперидин-4-карбоксамиды;

трет-бутил 4-[(4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил]аминокарбонил]бензил} пиперазин-1-карбоксилата;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(пиперазин-1-илметил)бензамида;

1-бензоил-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} пиперидин-4-карбоксамиды;

N(4)-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-N(1)-фенилпиперидин-1,4-дикарбоксамиды;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-этилпиперидин-4-карбоксамиды;

4-[(бензоиламино)метил]-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} бензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-цианофеноксид)ацетамиды;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-фенилпиперидин-4-карбоксамиды;

N-(3-бром-4-фторфенил)-4-[(4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензил)амино]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(4-(морфолин-4-илметил)бензил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-(3-циано-4-фторфенил)-4-[(4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензил)амино]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(пиперидин-3-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-(3-циано-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(пиперидин-4-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

4-[(3-цианобензил)амино]-N-(3-циано-4-фторфенил)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-

карбоксимидамида;

N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(1H-тетразол-5-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-{4-[(E,Z)-(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил}-1,2,5-оксадиазол-3-ил} циклопентанкарбоксамидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} никотинамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} изоникотинамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-

метоксибензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-

метоксибензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-

метоксибензамида;

2-хлор-N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} бензамида;

3-хлор-N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} бензамида;

4-хлор-N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} бензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3,3-

диметилбутанамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-йодбензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-

цианобензамида;

N-{4-[(E,Z)-{4-фтор-3-(трифторметилфенил)амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} никотинамида;

N-{4-[(E,Z)-{4-фтор-3-(трифторметил)фенил}амино}(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} изоникотинамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} бензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-

ил} никотинамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} изоникотинамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-

цианобензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-

цианобензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-

нафтамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-

нафтамида;

1-ацетил-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} пиперидин-4-карбоксамидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-

фурамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} тиофен-2-карбоксамидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-фенил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамидамида;

4-(ацетиламино)-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} бензамида;

трет-бутил {4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} аминокарбонил}бензил} карбамата;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-

бензотиофен-2-карбоксамидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,3-

тиазол-4-карбоксамидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-

бензотиофен-3-карбоксамидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} тиофен-3-карбоксамидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1H-

имидазол-2-карбоксамидамида;

N-{4-(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-метил-

1,2,3-тиадиазол-5-карбоксамидамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1,2,3-
 тиadiaзол-4-карбоксамид;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,1-
 бензизоксазол-3-карбоксамид;
 4-(аминометил)-N-{4-[(E,Z)-4-(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил}-1,2,5-
 оксадиазол-3-ил} бензамида;
 N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-({[(2-фенилэтил)амино]карбонил}амино)-1,2,5-оксадиазол-
 3-карбоксимидамида;
 N-(3-бром-4-фторфенил)-4-({[(циклопентиламино)карбонил]амино}-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-
 карбоксимидамида);
 N-(3-бром-4-фторфенил)-4-({[(3-цианофенил)амино]карбонил}амино)-N'-гидрокси-1,2,5-
 оксадиазол-3-карбоксимидамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-трет-
 бутил-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-
 метоксиацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-
 ил} циклопентанкарбоксамид;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-
 ил} бутанамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-
 метилпропанамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-
 ил} пропанамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-
 ил} циклогексанкарбоксамид;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1H-
 бензимидазол-5-карбоксамид;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-
 феноксиацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-
 ил} циклобутанкарбоксамид;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-
 метилбутанамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-
 пиридин-3-илпропанамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} хиолин-
 6-карбоксамид;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-
 хлорфенокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-
 бромфенокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-
 фторфенокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-трет-
 бутилфенокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(3-
 хлорфенокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(3,4-
 дихлорфенокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-
 нафтилокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2,3-
 дихлорфенокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-
 хлорфенокси)-2-метилпропанамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-
 хлорфенокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(3-
 метоксифенокси)ацетамида;
 N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(4-
 метоксифенокси)ацетамида;

3-трет-бутил-1Н-пиразол-5-карбоксамид;

2-(бензилокси)-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимно)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}ацетамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-(4-хлорфенил)циклопентанкарбоксамид;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-феноксibenзамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,4,6-трихлорбензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-метоксибензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-метоксибензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,2-дифенилацетамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(трифторметокси)бензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-метоксибензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3,4-диметоксибензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-нитрофенокси)ацетамида;

N-{4-(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}бифенил-4-карбоксамид;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2,6-дихлорбензил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,6-диметоксибензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-нитробензамида;

5-бром-N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}никотинамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3,3-диметилбутанамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-(2-тиенил)ацетамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-фенилбутанамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2,2-диметилпропанамида;

N-{4-(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-(морфолин-4-илметил)бензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-4-[(1,1-диоксидотиоморфолин-4-ил)метил]бензамида;

N-{4-(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-(фенилацетил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-{4-(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-карбоксамид;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-пиридин-4-ил-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-нитробензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-3-нитробензамида;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-1-изопропилпиперидин-4-карбоксамид;

трет-бутил 4-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}аминокарбонил-1,3-тиазол-2-ил}пиперидин-1-карбоксилата;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-фенил-1,3-тиазол-4-карбоксамид;

N-{4-[(E,Z)-[(3-бром-4-фторфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-метил-

N-(3-бром-4-фторфенил)-4-(4-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]бензил)амино)-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-(3-бром-4-фторфенил)-N'-гидрокси-4-[(пиридин-4-илметил)амино]-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-(3-бром-4-фторфенил)-4-[(3-цианобензил)амино]-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида;

N-{4-[[3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил}-2-фенилацетамида;

N-{4-[[3-хлорфенил)амино](гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} бензамида;

N-{4-[(бензиламино)(гидроксиимино)метил]-1,2,5-оксадиазол-3-ил} бензамида

или их фармацевтически приемлемой соли.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Способ ингибирования активности индоламин 2,3-диоксигеназы, включающий приведение в контакт указанной индоламин 2,3-диоксигеназы с соединением по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой солью.

11. Способ ингибирования подавления иммунитета у пациента, включающий введение указанному пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ по п.12, в котором рак выбран из рака толстой кишки, поджелудочной железы, груди, простаты, легких, головного мозга, яичников, шейки матки, яичек, почек, головы и шеи, лимфомы, лейкемии и меланомы.

14. Способ по п.12, в котором рак является меланомой.

15. Способ по п.12, в котором рак является раком яичников.

16. Способ по п.12, в котором рак является раком груди.

17. Способ по п.12, в котором рак является раком почек.

18. Способ по любому из пп.12-17, дополнительно включающий введение противораковой вакцины, антивирусного агента, химиотерапевтического агента, иммуносупрессанта, радиации, противоопухолевой вакцины, антивирусной вакцины, цитокиновой терапии или ингибитора тирозинкиназы.

19. Способ по п.18, в котором цитокиновая терапия является ИЛ-2.

20. Способ по п.18, в котором химиотерапевтический агент является цитотоксическим агентом.

21. Способ по любому из пп.12-17, дополнительно включающий введение или использование в комбинации с анти-CTLA-4 антителом.

22. Способ по любому из пп.12-17, дополнительно включающий введение или использование в комбинации с анти-PD-1 антителом.

