



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 205/06 (2006.01)

C07D 211/70 (2006.01)

C07D 305/10 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/46 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 205/06 (2006.01); C07D 211/70 (2006.01); C07D 305/10 (2006.01); C07D 401/06 (2006.01); C07D 403/06 (2006.01); C07D 403/10 (2006.01); C07D 451/02 (2006.01); A61K 31/337 (2006.01); A61K 31/397 (2006.01); A61K 31/44 (2006.01); A61K 31/445 (2006.01); A61K 31/4545 (2006.01); A61K 31/46 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015143843, 14.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
14.03.2014

Дата регистрации:
30.11.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2013 US 13/843,261

(43) Дата публикации заявки: 21.04.2017 Бюл. №
12

(45) Опубликовано: 30.11.2018 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2014/027347 (14.03.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/152444 (25.09.2014)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЖАК Венсан (US),
РУШЕ Джеймс Р. (US),
ПИТ Нортон П. (US),
СИНГХ Джасбир (US)

(73) Патентообладатель(и):

БАЙОМАРИН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2012/118782 A1, 07.09.2012. WO
2005/092899 A1, 06.10.2005. Y. LI ET AL.,
Design, synthesis and bioevaluation of novel
benzamides derivatives, BIOORG. MED.
CHEM. LETT., 2013, vol. 23, pp.179-182. RU
2453536 C2, 20.06.2012.

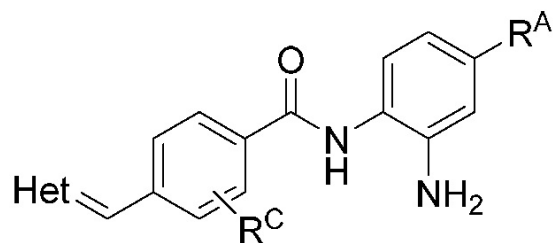
(54) ИНГИБИТОРЫ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению, имеющему структуру формулы (II), или его фармацевтически приемлемой соли, которые обладают свойством ингибирования ферментов гистондеацетилаз (HDAC). В формуле (II) R^A представляет собой H или F; R^C представляет

собой H, Cl или F; Нет выбран из оксетанила, пиперидинила и 8-азабицикло[3.2.1]октанила, и если Нет представляет собой пиперидинил или 8-азабицикло[3.2.1]октанил, то атом азота в кольце замещен R^B; R^B представляет собой CH₃, CH₂C(CH₃)₃, CH₂C(OH)(CH₃)₂ или CH₂циклопропил.

Изобретение относится также к конкретным соединениям, выбранным из указанной группы, фармацевтической композиции и применению соединений для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или состояния, связанного с ингибированием HDAC. 4 н. и 14 з.п. ф-лы, 1 ил., 4 табл., 13 пр.



(II)

RU 2673819 C2

RU 2673819 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 205/06 (2006.01)*C07D 211/70* (2006.01)*C07D 305/10* (2006.01)*C07D 401/06* (2006.01)*C07D 403/06* (2006.01)*C07D 403/10* (2006.01)*C07D 451/02* (2006.01)*A61K 31/337* (2006.01)*A61K 31/397* (2006.01)*A61K 31/44* (2006.01)*A61K 31/445* (2006.01)*A61K 31/4545* (2006.01)*A61K 31/46* (2006.01)*A61P 25/00* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61P 31/00* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*A61P 37/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 205/06 (2006.01); *C07D 211/70* (2006.01); *C07D 305/10* (2006.01); *C07D 401/06* (2006.01); *C07D 403/06* (2006.01); *C07D 403/10* (2006.01); *C07D 451/02* (2006.01); *A61K 31/337* (2006.01); *A61K 31/397* (2006.01); *A61K 31/44* (2006.01); *A61K 31/445* (2006.01); *A61K 31/4545* (2006.01); *A61K 31/46* (2006.01)

(21)(22) Application: **2015143843**, 14.03.2014(24) Effective date for property rights:
14.03.2014Registration date:
30.11.2018

Priority:

(30) Convention priority:
15.03.2013 US 13/843,261(43) Application published: **21.04.2017** Bull. № 12(45) Date of publication: **30.11.2018** Bull. № 34(85) Commencement of national phase: **15.10.2015**(86) PCT application:
US 2014/027347 (14.03.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/152444 (25.09.2014)Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**ZHAK Vensan (US),
RUSHE Dzhejms R. (US),
PIT Norton P. (US),
SINGKH Dzhasbir (US)**

(73) Proprietor(s):

BAJOMARIN FARMASYUTIKAL INK. (US)**(54) HISTONE DEACETYLASE INHIBITORS**

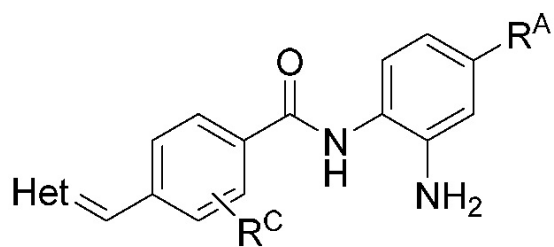
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a compound having the structure of formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which have the property of inhibiting histone deacetylase (HDAC) enzymes. In formula (II), R^A is H or F; R^C is H, Cl or F; Het is selected from oxetanyl, piperidinyl and 8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, and if Het is piperidinyl or 8-azabicyclo[3.2.1]octanyl, then the nitrogen atom in

the ring is substituted with R^B; R^B is CH₃, CH₂C

(CH₃)₃, CH₂C(OH)(CH₃)₂ or CH₂cyclopropyl.



(II).

EFFECT: invention also relates to particular compounds selected from said group, a pharmaceutical composition and the use of compounds for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of a disease or condition associated with HDAC inhibition.

18 cl, 1 dwg, 4 tbl, 13 ex

R U 2 6 7 3 8 1 9 C 2

R U 2 6 7 3 8 1 9 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка заявляет приоритет заявки на патент США № 13/843261, поданной 15 марта 2013 года, описание которой включено в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В данном документе предлагаются соединения и способы ингибирования ферментов гистондеацетилаз ("HDAC") (например, HDAC1, HDAC2 и HDAC3).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] До настоящего времени у людей было идентифицировано 18 HDAC, и при этом появляется все больше доказательств, подтверждающих, что у людей 18 гистондеацетилаз (HDAC) не являются избыточными по функции. HDAC классифицируют на три основные группы исходя из их гомологии к дрожжевым белкам. Класс I включает в себя HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8 и характеризуется гомологией к дрожжевому RPD3. HDAC4, HDAC5, HDAC7 и HDAC9 относятся к классу IIa и характеризуются гомологией к дрожжевому HDAC1. HDAC6 и HDAC10 содержат два каталитических участка и классифицируются как класс IIb, при этом HDAC11 содержит консервативные остатки в своем каталитическом центре, которые являются общими для деацетилаз класса I и класса II, и помещается в класс IV. Такие HDAC содержат в своем каталитическом участке цинк и ингибируются соединениями, подобными трихостатину А (TSA) и вориностату [субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA)]. HDAC класса III известны как сиртуины. Они характеризуются гомологией к дрожжевому Sir2, зависят от NAD^+ в качестве кофактора и не содержат цинка в каталитическом участке. В целом ингибиторы HDAC цинк-зависимых HDAC содержат Zn-связывающую группу, а также поверхностный домен распознавания.

[0004] HDAC вовлекаются в регулирование ряда клеточных процессов. Гистонацетилтрансферазы (НАТ) и HDAC ацетилируют и деацетилируют лизиновые остатки на N-конце гистоновых белков, посредством чего влияют на транскрипционную активность. Для них также была продемонстрирована регуляция посттрансляционного ацетилирования по меньшей мере 50 негистоновых белков, таких как α -тубулин (см., например, Kahn, N et al Biochem J 409 (2008) 581, Dokmanovic, M et al Mol Cancer Res 5 (2007) 981).

[0005] Изменение экспрессии гена посредством модификации хроматина может сопровождаться ингибированием ферментов гистондеацетилаз (HDAC). Существует доказательство того, что ацетилирование и деацетилирование гистонов представляют собой механизмы, посредством которых достигается транскрипционное регулирование в клетке - главное событие при клеточной дифференциации, пролиферации и апоптозе. Было выдвинуто предположение, что такие эффекты возникают за счет изменений в структуре хроматина из-за изменения сродства гистоновых белков к спиральной ДНК в нуклеосоме. Считается, что гипoaцетилирование гистоновых белков повышает взаимодействие гистона с фосфатным остовом ДНК. Более крепкое связывание между гистоновым белком и ДНК может обеспечить недоступность ДНК для транскрипционных регуляторных элементов и механизмов. Для HDAC была продемонстрирована способность катализировать удаление ацетильных групп из ϵ -аминогрупп лизиновых остатков, присутствующих в N-концевом плече коровых гистонов, что приводит к гипoaцетилированию гистонов и блокированию транскрипционного механизма и регуляторных элементов.

[0006] Поэтому ингибирование HDAC может привести к гистондеацетилаза-опосредованной транскрипционной дерепрессии генов-супрессоров опухолевого роста.

Например, клетки, обработанные в культуре ингибиторами HDAC, продемонстрировали соответствующую индукцию ингибитора p21 киназы, который играет важную роль в блокировке клеточного цикла. Как полагают, ингибиторы HDAC повышают скорость транскрипции p21 за счет распространения гиперацетилированного состояния гистонов в области гена p21, посредством чего обеспечивается доступность гена для транскрипционного механизма. Дополнительно, негистоновые белки, вовлеченные в регулирование гибели клеток и клеточного цикла, также подвергаются ацетилированию и деацетилированию лизина посредством HDAC и гистонацетилтрансферазы (HAT).

[0007] Данный факт подтверждает применение ингибиторов HDAC при лечении различных типов рака. Например, вориностат (субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA)) был одобрен FDA для лечения кожной Т-клеточной лимфомы и исследуется в отношении лечения солидных и гематологических опухолей. Дополнительно, другие ингибиторы HDAC находятся на стадии разработки для лечения острого миелоидного лейкоза, болезни Ходжкина, миелодиспластических синдромов и солидных злокачественных опухолей.

[0008] Для ингибиторов HDAC также было продемонстрировано ингибирование провоспалительных цитокинов, таких как цитокины, вовлеченные в аутоиммунные и воспалительные расстройства (например, TNF- α). Например, для ингибитора HDAC MS275 было продемонстрировано замедление прогрессирования заболевания и деструкции сустава при коллаген-индуцированном артрите в крысиной и мышинной моделях. Для других ингибиторов HDAC было продемонстрировано наличие эффективности при лечении или уменьшении интенсивности воспалительных расстройств или состояний в моделях *in vivo* или испытаниях в отношении расстройств, таких как болезнь Крона, колит, а также воспаление дыхательных путей и гиперчувствительность. Для ингибиторов HDAC также было продемонстрировано уменьшение интенсивности воспаления спинного мозга, демиелинизации, а также потери нервных клеток и потери аксонов при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (см., например, Wanf L et al, Nat Rev Drug Disc 8 (2009) 969).

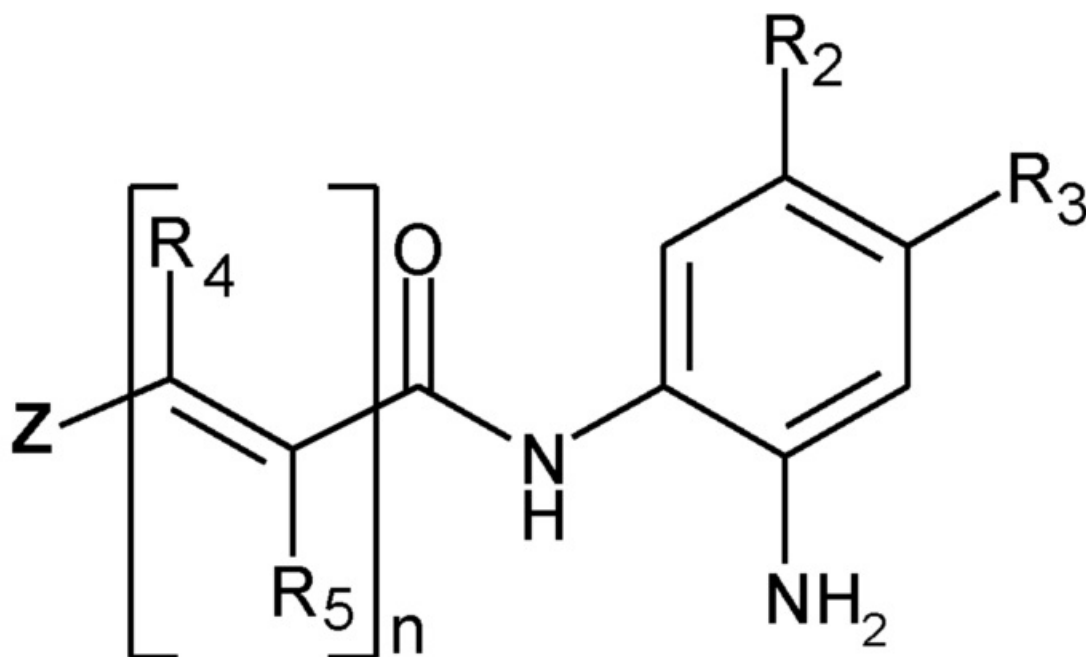
[0009] Экспансия триплетных повторов в геномной ДНК связана с множеством неврологических состояний (например, нейродегенеративными и нейромышечными заболеваниями), в том числе миотонической дистрофией, спинальной мышечной атрофией, синдромом ломкой X-хромосомы, болезнью Хантингтона, спинально-церебеллярной атаксией, амиотрофическим латеральным склерозом, болезнью Кеннеди, спинальной и бульбарной мышечной атрофией, атаксией Фридрейха и болезнью Альцгеймера. Экспансия триплетных повторов может вызывать заболевание за счет изменения экспрессии гена. Например, при болезни Хантингтона, спинально-церебеллярной атаксии, синдроме ломкой X-хромосомы и миотонической дистрофии увеличенное число повторов приводит к сайленсингу гена. При атаксии Фридрейха отклонение в ДНК, обнаруженное у 98% пациентов с FRDA, представляет собой неустойчивую гиперэкспансию повтора триплета GAA в первом интроне гена фратаксина (см., Campuzano et al., Science 271:1423 (1996)), что приводит к недостаточности фратаксина, приводящей к прогрессирующей спинально-церебеллярной нейродегенерации. Поскольку они могут воздействовать на транскрипцию и потенциально корректировать транскрипционную дисрегуляцию, для ингибиторов HDAC было испытано и продемонстрировано положительное воздействие в отношении нейродегенеративных заболеваний (см. Herman D et al, Nat Chem Bio 2 551 (2006) для атаксии Фридрейха, Thomas EA et al, Proc Natl Acad Sci USA 105 15564 (2008) для болезни Хантингтона).

[0010] Ингибиторы HDAC также могут играть определенную роль при связанных с когнитивностью состояниях и заболеваниях. Действительно, все более очевидным становится тот факт, что транскрипция, вероятно, представляет собой ключевой элемент для процессов долговременной памяти (Alberini CM, *Physiol Rev* 89 121 (2009)), таким образом, выделяя другую роль для проникающих в ЦНС ингибиторов HDAC. Несмотря на то, что исследования продемонстрировали, что лечение с применением неспецифических ингибиторов HDAC, таких как бутират натрия, может привести к формированию долговременной памяти (Stefanko DP et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 106 9447 (2009)), мало известно о роли конкретных изоформ. Небольшое количество исследований продемонстрировало, что в классе I HDAC, главной мишени бутирата натрия, прототипного ингибитора, применяемого в исследованиях когнитивности, HDAC2 (Guan J-S et al, *Nature* 459 55 (2009)) и HDAC3 (McQuown SC et al, *J Neurosci* 31 764 (2011)), как было показано, регулируют процессы памяти, и как таковые являются представляющими интерес мишенями для улучшения памяти или уменьшения интенсивности при состояниях с воздействием на память, таких как, но не ограничиваясь этим, болезнь Альцгеймера, посттравматическое стрессовое расстройство или привыкание к лекарственным средствам.

[0011] Ингибиторы HDAC также могут применяться для лечения инфекционного заболевания, такого как вирусные инфекции. Например, посредством обработки ВИЧ-инфицированных клеток ингибиторами HDAC и антиретровирусными лекарственными препаратами возможно уничтожение вируса в обработанных клетках (Blazkova j et al *J Infect Dis.* 2012 Sep 1; 206(5): 765-9; Archin NM et al *Nature* 2012 Jul 25, 487 (7408): 482-5).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0012] В одном аспекте представлено соединение формулы (I):



(I),

где $n=0$ или 1;

I. если $n=1$, то Z представляет собой $\text{R}_1\text{-X-Ar/Het}$, где

Ar/Het представляет собой:

(i) 5-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила, тиазолила,

оксазолила, имидазолила, тиенила, фуранила, изоксазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксадиазолила и 1,2,4-триазолила (в некоторых вариантах осуществления изобретения определение Ar/Het может дополнительно включать 3,5-диметилпиразолил); или

(ii) бициклический 8-, 9- или 10-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензофуранила, бензотиенила, бензотиазолила, индолила, индазолила, хинолонила, нафтиридиныла, индолизинила, пирролопиримидинила, пиразолопиридинила, имидазопиридинила, имидазопиридазинила, триазолопиридинила, имидазотиазолила, имидазооксазолила, триазолотиазолила и триазолооксазолила;

X представляет собой:

(i) $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$; где

Y представляет собой связь, $CR^c=CR^d$, O, NR^e или $S(O)_m$;

каждый из A и B независимо представляет собой связь, O, NR^f или $S(O)_m$;

a равен 1-3 (например, 1 или 2, например, 1);

b равен 0-3 (например, 0, или отличному от 0, например, 1; или 2 или 3);

m равен 0-2;

каждый вариант R^a и R^b независимо выбран из H, F, OH, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, NH_2 , $OCO-(C_1-C_6$ алкила), $OCO-(C_3-C_6$ циклоалкила), C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси и циано; или

одно или более из следующих может применяться относительно R^a и R^b :

любые два R^a вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкил или гетероцикл, содержащий 3-6 атомов в кольце, в котором один из атомов в кольце гетероцикла выбран из O; $S(O)_m$ и NR^g ; в указанных вариантах осуществления изобретения каждый из любых остальных вариантов R^a и любого варианта R^b независимо определен согласно любому одному или более из предыдущих или следующих определений, относящихся к R^a и R^b ; или

один R^a и один R^b вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют C_3 - C_6 циклоалкил или гетероцикл, содержащий 3-6 атомов в кольце, в котором один из атомов в кольце гетероцикла выбран из O; $S(O)_m$ и NR^g ; в указанных вариантах осуществления изобретения каждый из других R^a , других R^b и любых других остальных вариантов R^a и R^b независимо определен согласно любому одному или более из предыдущих или следующих определений, относящихся к R^a и R^b ; или

любые два R^b вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют C_3 - C_6 циклоалкил или гетероцикл, содержащий 3-6 атомов в кольце, в котором один из атомов в кольце выбран из O; $S(O)_m$ и NR^g ; в указанных вариантах осуществления изобретения в каждом случае R^a и любые остальные варианты R^b независимо определены согласно любому одному или более из предыдущих или следующих определений, относящихся к R^a и R^b ;

каждый из R^c и R^d независимо выбран из H, F, OH, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_5 циклоалкила,

NH₂, OCO-(C₁-C₆алкила), OCO-(C₃-C₆циклоалкила), C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси и циано;

или R^c и R^d вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют C₅-C₇циклоалкил или гетероциклил, содержащий 3-6 атомов в кольце, в котором 1-2 атома в кольце гетероциклила независимо выбраны из O; S(O)_m и NR^{g'};

каждый вариант R^e, R^f, R^g и R^{g'} независимо выбран из H, C₁-C₆алкила, -C(=O)H, -C(=O)R^h, C(=O)O(C₁-C₆алкила), C(=O)N(Rⁱ)₂, SO₂-R^h, где R^h выбран из C₁-C₆алкила, CH₂-(гетероарила, содержащего 5-10 атомов в кольце), CH₂-(C₆-C₁₀арила) и C₆-C₁₀арила; и каждый вариант Rⁱ независимо выбран из H, C₁-C₆алкила, CH₂-(гетероарила, содержащего 5-10 атомов в кольце), CH₂-(C₆-C₁₀арила) и C₆-C₁₀арила (в вариантах осуществления изобретения арильная и гетероарильная часть в R^h и Rⁱ необязательно может быть замещена, например, одним или более независимо выбранными заместителями, такими как F, C₁-C₆алкил, фтор-C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси или циано);

где дополнительно:

(a) если каждый из A и B представляет собой связь и b равен 0, то X характеризуется формулой: -Y-[C(R^a)₂]_a-;

(b) если b равен 0 или 1 (например, 0), то A и B оба не могут быть гетероатомами (т.е. в значении O, NR^e или S(O)_m); и

(c) если A или B служит точкой присоединения X к Ar/Het, а Ar/Het связан с X посредством атома азота в кольце в Ar/Het, то линкер A или B не может быть гетероатомом (т.е. в значении O, NR^e или S(O)_m);

или X представляет собой:

(ii) прямую связь; или

(iii) C=O, C(R^j)₂-C(=O), или C(=O)-C(R^j)₂, SO₂-NR^k, NR^k-SO₂, C(=O)NR^k и NR^k-C(=O);

где

каждый вариант R^j независимо выбран из H, F, OH, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, NH₂, OCO-(C₁-C₆алкила), OCO-(C₃-C₆циклоалкила), C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси и циано;

или R^j-C-R^j вместе образуют C₃-C₆циклоалкил или гетероциклил, содержащий 3-6 атомов в кольце, в котором один из атомов в кольце гетероциклила выбран из O; S(O)_m и NR^j;

каждый вариант R^j и R^k независимо выбран из H, C₁-C₆алкила, -C(=O)H, -C(=O)R^m, C(=O)O(C₁-C₆алкила), C(=O)N(Rⁿ)₂ и SO₂-R^m, где R^m выбран из C₁-C₆алкила, CH₂-гетероарила, CH₂-арила и арила; и каждый вариант Rⁿ независимо выбран из H, C₁-C₆алкила, CH₂-(гетероарила, содержащего 5-10 атомов в кольце), CH₂-(C₆-C₁₀арила) и C₆-C₁₀арила (в вариантах осуществления изобретения арильная и гетероарильная

части в R^m и R^n необязательно могут быть замещены, например, одним или более независимо выбранными заместителями, такими как F, C_1 - C_6 алкил, фтор- C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси или циано);

каждый из R_4 и R_5 независимо выбран из H, C_1 - C_6 алкила и F;

R_1 представляет собой:

(i) водород; или

(ii) C_6 - C_{10} арил, который необязательно замещен 1-3 R^0 ; или

(iii) моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 5-10 атомов в кольце, который необязательно замещен 1-3 R^0 ; где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N- R^0 и S; или

(iv) гетероцикл, содержащий 4-10 атомов в кольце, который необязательно замещен 1-3 R^0 ; где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N- R^0 и S;

(в некоторых вариантах осуществления изобретения R_1 является отличным от H); и

каждый вариант R^0 независимо выбран из группы, состоящей из (начиная с галогена и по, а также в том числе, нитро ниже):

- галогена;

- C_1 - C_6 алкила; фтор(C_1 - C_6)алкила;

- гидроксила;

- гидрокси(C_1 - C_4)алкила;

- C_1 - C_6 алкокси; фтор(C_1 - C_6)алкокси;

- (C_1 - C_6 алкил)C(O)-;

- (C_1 - C_6 алкил)NH-; (C_1 - C_6 алкил) $_2$ N- (который включает в себя, например, -NMe $_2$, -NMe(iPr));

- $N^*(R^0)_2$, где R^0 , N^* - R^0 , вместе образуют насыщенное кольцо, содержащее 5 или 6 атомов в кольце, в котором 1 или 2 атома в кольце (т.е. 1 или 2 атома в кольце в дополнение к атому N^* в кольце) необязательно представляют собой гетероатом, независимо выбранный из NH, N(алкила), O или S ($N^*(R^0)_2$ включает в себя циклический

амино, такой как, например, пирролидинил и морфолинил);

- формила; формил(C_1 - C_4)алкила; циано; циано(C_1 - C_4)алкила;

- бензила; бензилокси;

- гетероцикл-(C_0 - C_6 , например, C_1 - C_6 алкила, где гетероциклическая часть содержит 5 или 6 атомов в кольце, в котором 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из NH, N(алкила), O или S, и если присутствует указанная алкильная часть (т.е. C_1 - C_6), то указанная алкильная часть служит точкой присоединения к R_1 (т.е. (гетероцикл)-(C_1 - C_6)алкил соединен с R_1 посредством алкильной части); иначе, в случае C_0 алкила (т.е. алкильная часть отсутствует),

гетероциклический атом углерода в кольце служит точкой присоединения гетероцикла к R_1 ;

- фенила или гетероарила, содержащего 5-6 атомов в кольце, где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N- R^0 и S, каждый

из которых необязательно замещен 1-3 R^{0''};

- SO₂-(C₁-C₆)алкила; SO-(C₁-C₆)алкила; и
- нитро;

5 - в вариантах осуществления изобретения R⁰ может представлять собой любой один (или более) из заместителей, перечисленных выше, и/или R⁰ может представлять собой любой один или более из подмножеств заместителей, перечисленных выше (таких как промаркированные выше); например, R⁰ может представлять собой любой один (или

10 более) из заместителей, которые присутствуют, и/или любой один (или более) из заместителей, которые охватывают те, что присутствуют в соединениях, описанных в данном документе;

каждый вариант R^{0''} независимо выбран из группы, состоящей из (начиная с галогена и по, а также в том числе нитро ниже):

- 15 - галогена;
- C₁-C₆алкила; фтор(C₁-C₆)алкила;
- гидроксила;
- гидрокси(C₁-C₄)алкила;
- C₁-C₆алкокси; фтор(C₁-C₆)алкокси;
- 20 - (C₁-C₆алкил)C(O)-;
- (C₁-C₆алкил)NH-; (C₁-C₆алкила)₂N- (который включает в себя, например, -NMe₂, -NMe(iPr));
- -формила; формил(C₁-C₄)алкила; циано; циано(C₁-C₄)алкила;
- 25 - бензила; бензилокси;
- гетероциклл-(C₀-C₆, например, C₁-C₆)алкила, где гетероциклильная часть содержит 5 или 6 атомов в кольце, в котором 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из NH, N(алкила), O или S, и если присутствует указанная алкильная часть (т.е. C₁-C₆), то указанная алкильная часть служит точкой
- 30 присоединения к R₁ (т.е. (гетероциклл)-(C₁-C₆)алкил соединен с R₁ посредством алкильной части); иначе, в случае C₀алкила (т.е. алкильная часть отсутствует), гетероциклильный атом углерода в кольце служит точкой присоединения гетероциклила к R₁;
- 35 - фенила или гетероарила, содержащего 5-6 атомов в кольце, где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N-(C₁-C₆алкила) и S;
- SO₂-(C₁-C₆)алкила; SO-(C₁-C₆)алкила; и
- 40 - нитро;

- в вариантах осуществления изобретения R^{0''} может представлять собой любой один (или более) из заместителей, перечисленных выше, и/или R^{0''} может представлять собой любой один или более из подмножеств заместителей, перечисленных выше (таких как

45 промаркированные выше); например, R^{0''} может представлять собой любой один (или более) из заместителей, которые присутствуют, и/или любой один (или более) из заместителей, которые охватывают те, что присутствуют в соединениях, описанных в данном документе;

II. если $n=0$, то Z представляет собой $R_1-V-Cy-U-Ar'/Het'$, где

Ar'/Het' представляет собой:

(i) фенил, пиридил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен

1-3 R^P ; при условии, что точка присоединения на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле к U (т.е. присоединения $U-Ar'/Het'$ в формуле I) и точка присоединения на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле с карбонилем амида (т.е. присоединения $Ar'/Het'-C(=O)$ в формуле I) не образуют 1,2-взаимосвязь друг с другом на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле (т.е. точки присоединения к U и C(O) на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле не находятся в орто-положении относительно друг друга); где R^P при каждом варианте независимо выбран из H, F, хлора, CH_3 , CF_3 , OCH_3 , OCF_3 и $OCHF_2$; или

(ii) 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, пирролила, тиазолила, тиенила, фуранила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, изоксазолила, изотиазолила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^P ; при условии, что точка присоединения на указанных 5-членных гетероарилах к U (т.е. присоединения $U-Ar'/Het'$ в формуле I) и точка присоединения на указанных 5-членных гетероарилах к карбонилу амида (т.е. присоединения $Ar'/Het'-C(=O)$ в формуле I) не образуют 1,2-взаимосвязь друг с другом на указанных 5-членных гетероарилах (т.е. точки присоединения к U и C(O) на указанном 5-членном гетероариле не являются смежными относительно друг друга); или

(iii) 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из бензотиенила, бензофуранила, бензотиоазолила, бензоксазолила, индолила, изоиндолонила, индолизинила, пирролопиримидинила, пиразолопиридинила, имидазопиридинила, имидазопиридазинила, триазолопиридинила, имидазотиазолила, имидазооксазолила, хинолинила и нафтиридинила; каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^P ;

(в некоторых вариантах осуществления изобретения Ar'/Het' является отличным от 8-, 9- или 10-членного бициклического гетероарила, выбранного из бензотиенила, бензофуранила, бензотиоазолила, бензоксазолила, индолила, изоиндолонила, индолизинила, пирролопиримидинила, пиразолопиридинила, имидазопиридинила, имидазопиридазинила, триазолопиридинила, имидазотиазолила, имидазооксазолила, хинолинила и нафтиридинила; каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^P);

R_1 представляет собой:

(i) водород; или

(ii) C_6-C_{10} арил, который необязательно замещен 1-3 R^Q ; или

(iii) моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 5-10 атомов в кольце, который необязательно замещен 1-3 R^Q ; где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, $N-R^Q$ и S; или

(iv) гетероцикл, содержащий 4-10 атомов в кольце, который необязательно замещен 1-3 R^Q ; где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, $N-R^Q$ и S; и

каждый вариант R^Q независимо выбран из группы, состоящей из (начиная с галогена и по, а также в том числе, нитро ниже):

- галогена;

- C₁-C₆алкила; фтор(C₁-C₆)алкила;
- гидроксила;
- гидрокси(C₁-C₄)алкила;
- C₁-C₆алкокси; фтор(C₁-C₆)алкокси;
- (C₁-C₆алкил)C(O)-;
- (C₁-C₆алкил)NH-; (C₁-C₆алкил)₂N- (который включает в себя, например, -NMe₂, -NMe(iPr));
- N*(R^{q'})₂, где R^{q'}-N*-R^{q'} вместе образуют насыщенное кольцо, содержащее 5 или 6 атомов в кольце, в котором 1 или 2 атома в кольце (т.е. 1 или 2 атома в кольце в дополнение к атому N* в кольце) необязательно представляют собой гетероатом, независимо выбранный из NH, N(алкила), O или S (-N*(R^{q'})₂ включает в себя циклический amino, такой как, например, пирролидинил и морфолинил);
- формила; формил(C₁-C₄)алкила; циано; циано(C₁-C₄)алкила;
- бензила; бензилокси;
- гетероциклил)-(C₀-C₆, например, C₁-C₆)алкила, где гетероциклильная часть содержит 5 или 6 атомов в кольце, в котором 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из NH, N(алкила), O или S, и если присутствует указанная алкильная часть (т.е. C₁-C₆), то указанная алкильная часть служит точкой присоединения к R₁ (т.е. (гетероциклил)-(C₁-C₆)алкил соединен с R₁ посредством алкильной части); иначе, в случае C₀алкила (т.е. алкильная часть отсутствует), гетероциклильный атом углерода в кольце служит точкой присоединения гетероциклила к R₁;
- фенила или гетероарила, содержащего 5-6 атомов в кольце, где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N-R^{q''} и S, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^{q''};
- SO₂-(C₁-C₆)алкила; SO-(C₁-C₆)алкила; и
- нитро;
- в вариантах осуществления изобретения R^q может представлять собой любой один (или более) из заместителей, перечисленных выше, и/или R^q может представлять собой любой один или более из подмножеств заместителей, перечисленных выше; например, R^q может представлять собой любой один (или более) из заместителей, которые присутствуют, и/или любой один (или более) из заместителей, которые охватывают те, что присутствуют в соединениях, описанных в данном документе;
- каждый вариант R^{q''} независимо выбран из группы, состоящей из (начиная с галогена и по, а также в том числе нитро ниже):
- галогена;
- C₁-C₆алкила; фтор(C₁-C₆)алкила;
- гидроксила;
- гидрокси(C₁-C₄)алкила;
- C₁-C₆алкокси; фтор(C₁-C₆)алкокси;
- (C₁-C₆алкил)C(O)-;

- (C₁-C₆алкил)NH-; (C₁-C₆алкил)₂N- (который включает в себя, например, -NMe₂, -NMe(iPr));

- -формила; формил(C₁-C₄)алкила; циано; циано(C₁-C₄)алкила;

- бензила; бензилокси;

- гетероциклил)-(C₀-C₆, например, C₁-C₆)алкила, где гетероциклильная часть содержит 5 или 6 атомов в кольце, в котором 1 или 2 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из NH, N(алкила), O или S, и если присутствует указанная алкильная часть (т.е. C₁-C₆), то указанная алкильная часть служит точкой присоединения к R₁ (т.е. (гетероциклил)-(C₁-C₆)алкил соединен с R₁ посредством алкильной части); иначе, в случае C₀алкила (т.е. алкильная часть отсутствует), гетероциклильный атом углерода в кольце служит точкой присоединения гетероциклила к R₁;

- фенила или гетероарила, содержащего 5-6 атомов в кольце, где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N-(C₁-C₆алкила) и S;

- SO₂-(C₁-C₆)алкила; SO-(C₁-C₆)алкила; и

- нитро;

- в вариантах осуществления изобретения R^{q''} может представлять собой любой один (или более) из заместителей, перечисленных выше, и/или R^{q'''} может представлять собой любой один или более из подмножеств заместителей, перечисленных выше; например, R^{q'''} может представлять собой любой один (или более) из заместителей, которые присутствуют, и/или любой один (или более) из заместителей, которые охватывают те, что присутствуют в соединениях, описанных в данном документе;

U выбран из:

(i) =CR^f (для целей ясности в указанных вариантах осуществления изобретения атом углерода в =CR^f соединен двойной связью с атомом в кольце (например, атомом углерода в кольце) Су, посредством этого образуя экзоциклическую двойную связь, см., например, соединения F1-F7); или

(ii) -U'-C(R^s)₂- или -C(R^s)₂-U'-; где

R^f представляет собой водород, F, C₁-C₆алкил, фтор C₁-C₆алкил, C₃-C₆циклоалкил, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆ фторалкокси и циано;

каждый вариант R^s независимо выбран из H, F, OH, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, NH₂, OCO-(C₁-C₆алкила), OCO-(C₃-C₆циклоалкила), C₁-C₆алкокси, C₁-C₆ фторалкокси и циано; или

R^s-C-R^s вместе образуют C₃-C₆циклоалкил или гетероциклил, содержащий 3-6 атомов в кольце, в котором один из атомов в кольце гетероциклила выбран из O; S(O)_m и NR^u;

каждый вариант R^u независимо выбран из H, C₁-C₆алкила, -C(=O)H, -C(=O)R^v, C(=O)O(C₁-C₆алкила), C(=O)N(R^w)₂, SO₂-R^v, где R^v выбран из C₁-C₆алкила, CH₂-(гетероарила, содержащего 5-10 атомов в кольце), CH₂-(C₆-C₁₀арила) и C₆-C₁₀арила; и каждый вариант

R^W независимо выбран из H, C_1 - C_6 алкила, CH_2 -(гетероарила, содержащего 5-10 атомов в кольце), CH_2 -(C_6 - C_{10} арила) и C_6 - C_{10} арила (например, в вариантах осуществления изобретения арильная и гетероарильная части в R^V и R^W необязательно могут быть замещены, например, одним или более независимо выбранными заместителями, такими как F, C_1 - C_6 алкил, фтор- C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси или циано);

U' представляет собой связь; O; NR^U ; $S(O)_m$ ($m=0-2$); CH_2 ; и U'' - CH_2 -; где U''

представляет собой O; NR^U ; $S(O)_m$ ($m=0-2$);

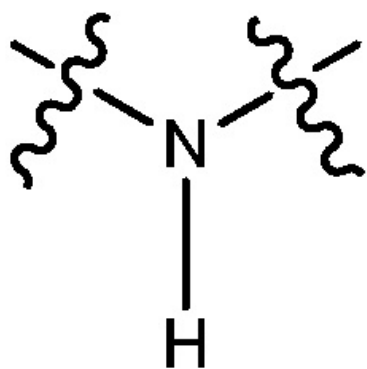
Su представляет собой C_4 - C_{10} циклоалкил (например, C_4 - C_8 , C_4 - C_6) или насыщенный гетероцикл, содержащий 4-10 (например, 4-8, 4-6) атомов в кольце, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^X (где каждый вариант R^X независимо выбран из F, OH, C_1 - C_6 алкила, фтор- C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси и циано), в котором 1-3 гетероатома независимо выбраны из O, N-H, $NR^{X'}$ (где $R^{X'}$ определен как $R^{Q''}$) и $S(O)_m$ ($m=0-2$); при этом, если гетероцикл содержит вторичный амин как часть своей структуры, то:

(i) V связан посредством атома азота из части на основе вторичного амина гетероцикла; и

(ii) U связан с Su посредством атома углерода в кольце Su ; где связь между U и атомом углерода в кольце Su представляет собой одинарную или двойную связь; и

(iii) V- Su и Su -U не образуют 1,2-взаимосвязь (т.е. атом углерода в кольце Su , который присоединен к U, не является смежным по отношению к атому азота в кольце Su , который присоединен к V);

для целей ясности, фразы “гетероцикл содержит вторичный амин как часть своей структуры” и “гетероцикл, который содержит вторичный амин как часть своей структуры”, используемые в данном документе, означают, что исходный гетероцикл содержит как часть своей структуры атом азота в кольце формулы:



; в которой связи, пересекаемые волнистыми линиями,

означают связи между атомом азота и другими атомами в кольце в исходном гетероцикле (показанную выше часть исходного гетероцикла иногда называют частью на основе “вторичного амина”); другие дополнительные гетероатомы (в том числе атомы азота, в том числе другие атомы азота вторичного амина) также могут присутствовать в таком исходном гетероцикле, однако если один (или более) вторичный амин(-ы) присутствует (присутствуют) в исходном гетероцикле, то присутствует (или один из) атом(-ов) азота вторичного амина, который служит точкой присоединения такого гетероцикла к

переменной V (т.е. V заменяет Н из N-H в исходном гетероцикле; см., например, соединения F1-F7); примеры таких исходных гетероциклов включают в себя, без ограничения, азетидин, пирролидин, пиперидин, азепан, диазепан, изоксазолидин, тиазолидинон, имидазолидинон, пирролидинон, азабициклооктан (также известный как тропан), азабициклогептан, азабициклогексан; соответственно, примеры гетероциклила, который содержит вторичный амин как часть своей структуры, включают в себя, без ограничения, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепанил, диазепанил, изоксазолидинил, тиазолидинонил, имидазолидинонил, пирролидинонил, азабициклооктанил (также известный как тропанил), азабициклогептанил, азабициклогексанил;

V выбран из:

(i) $-V'-C(R^Y)_2-$ или $-C(R^Y)_2-V'-$; или

(ii) O, NR^Z или $S(O)_m$ ($m=0-2$); или

(iii) $-CH=CH-$, $C=O$, $C(R^Y)_2-C(=O)-$, $-C(=O)-C(R^Y)_2-$, $-SO_2NR^Z$, NR^ZSO_2 , $-C(=O)NR^Z$ и $NR^ZC(=O)-$; где

каждый вариант R^Y независимо выбран из H, F, OH, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, NH_2 , $OCO-(C_1-C_6$ алкила), $OCO-(C_3-C_6$ циклоалкила), C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси и циано; или

R^Y-C-R^Y вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкил или гетероциклил, содержащий 3-6 атомов в кольце, в котором один из атомов в кольце гетероциклила выбран из O; $S(O)_m$ и NR^{aa} ;

каждый вариант R^Z и R^{aa} независимо выбран из H, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^V$, $C(=O)O(C_1-C_6$ алкила), $C(=O)N(R^W)_2$, SO_2-R^V , где R^V выбран из C_1 - C_6 алкила, CH_2 - (гетероарила, содержащего 5-10 атомов в кольце), $CH_2-(C_6-C_{10}$ арила) и C_6-C_{10} арила; и

каждый вариант R^W независимо выбран из H, C_1 - C_6 алкила, CH_2 - (гетероарила, содержащего 5-10 атомов в кольце), $CH_2-(C_6-C_{10}$ арила) и C_6-C_{10} арила;

V' представляет собой связь; O; NR^U ; $S(O)_m$ ($m=0-2$); $-C(O)-O-(CR^Y)_2$, $-(CR^Y)_2-O-C(O)-$, $C(R^Y)_2$, $C(R^Y)_2-C(R^Y)_2$; $-(R^Y)_2-V''$ и $V''-C(R^Y)_2$; где V'' представляет собой O; NR^Z ; $S(O)_m$ ($m=0-2$); где каждый вариант R^Y независимо определен выше;

(в некоторых вариантах осуществления изобретения V' представляет собой связь; O; NR^U ; $S(O)_m$ ($m=0-2$); $-C(O)-O-(CH_2)_{0-2}$, $-(CH_2)_{0-2}-O-C(O)-$, CH_2 ; $-CH_2-V''$ и $V''-CH_2$; где V'' представляет собой O; NR^Z ; $S(O)_m$ ($m=0-2$));

R_2 выбран из H, F, Cl, CF_3 , CF_2CF_3 , CH_2CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, фенила; замещенного фенила (например, фенила, замещенного 1-3 заместителями, независимо выбранными из F, OH, C_1 - C_6 алкила, фтор(C_1 - C_6 алкила), C_3 - C_6 циклоалкила, NH_2 , C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси и циано); тиенила; тиазолила и пиразол-1-ила; и

R_3 представляет собой H, F или Cl;

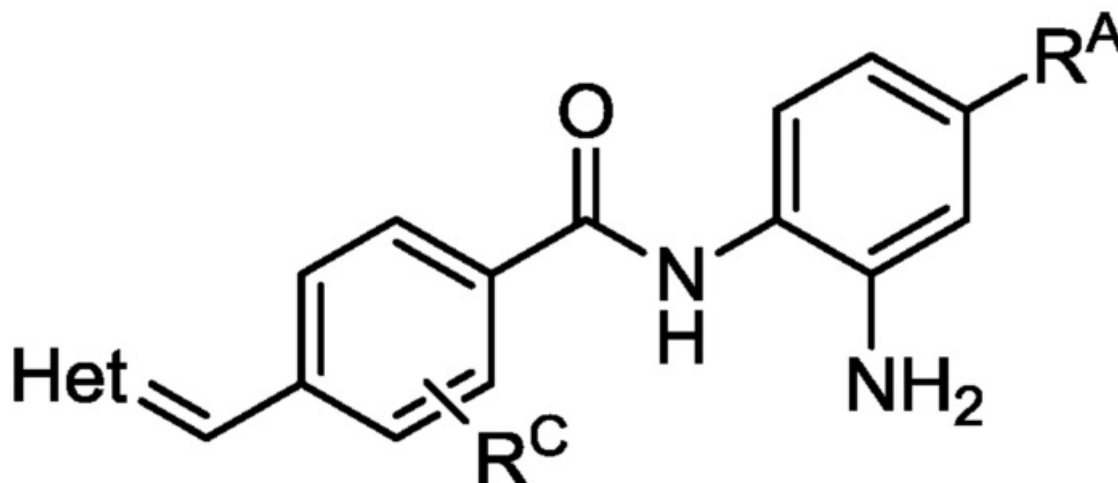
или его соль (например, фармацевтически приемлемая соль).

[0013] В другом аспекте представлено соединение формулы (I), в котором $n=1$, и каждое из сопутствующих определений, связанных с $n=1$ (а также R_2 и R_3), может быть

определено где-либо в данном документе (в некоторых вариантах осуществления изобретения определение Ag/Het может дополнительно включать в себя 3,5-диметилпиразолил).

[0014] В другом аспекте представлено соединение формулы (I), в котором $n=0$, и каждое из сопутствующих определений, связанных с $n=0$ (а также R_2 и R_3), может быть определено где-либо в данном документе.

[0015] В другом аспекте соединения формулы (I) представляют собой соединения формулы (II):



(II),

где R^A представляет собой H или F; R^C представляет собой H, Cl или F; Het выбран из оксетанила, азетидинила, пиперидинила и 8-азабицикло[3.2.1]октанила, и если Het представляет собой азетидинил, пиперидинил или 8-азабицикло[3.2.1]октанил, то атом азота в кольце замещен R^B ; при этом R^B представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_3 алкилен- C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-фенил или C_1 - C_3 алкилен-пиридил; и фенильное или пиридильное кольцо необязательно замещено метилом.

[0016] В дополнительном аспекте представлены соединения формулы (I), главным образом описанные в данном документе (или их соль, например, фармацевтически приемлемая соль) (например, соединения A1-A12, B1-B6, C1-C3, D1-D16, E1, E2, F1-F7, F8-F20, G1 и G2).

[0017] В одном аспекте представлена композиция (например, фармацевтическая композиция), которая содержит соединение формулы (I) (например, формулы (II)) или его соль (например, фармацевтически приемлемую соль), определенные где-либо в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может включать в себя эффективное количество соединения или соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция может дополнительно содержать дополнительное терапевтическое средство.

[0018] В другом аспекте представлена лекарственная форма, которая содержит от около 0,05 миллиграмма до около 2000 миллиграмм (например, от около 0,1 миллиграмма до около 1000 миллиграмм, от около 0,1 миллиграмма до около 500 миллиграмм, от около 0,1 миллиграмма до около 250 миллиграмм, от около 0,1 миллиграмма до около 100 миллиграмм, от около 0,1 миллиграмма до около 50

миллиграмм или от около 0,1 миллиграмма до около 25 миллиграмм) соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе. Лекарственная форма может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель и/или дополнительное терапевтическое средство.

[0019] В данном документе предлагаются способы ингибирования одной (или более) HDAC (например, HDAC1 или HDAC2; например, HDAC3) или более чем одной HDAC (например, HDAC1 и HDAC2; например, HDAC1 и HDAC3; например, HDAC2 или HDAC3; например, HDAC1, HDAC2 и HDAC 3) с помощью соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения способы могут включать, например, приведение в контакт одной (или более) HDAC (например, HDAC1 или HDAC2; например, HDAC3) в образце (например, клетке или ткани) с соединением формулы (I) (например, формулы (II)) или его солью (например, фармацевтически приемлемой солью), определенными где-либо в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения способы могут включать введение соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе, субъекту (например, млекопитающему, такому как человек). Соответственно, в еще одном аспекте предлагаются способы скрининга в отношении соединений, которые ингибируют (например, избирательно ингибируют) одну или более HDAC (например, HDAC1 или HDAC2; например, HDAC3, например, HDAC1 и HDAC2; например, HDAC1 и HDAC3; например, HDAC2 или HDAC3; например, HDAC1, HDAC2 и HDAC3).

[0020] В одном аспекте представлен способ избирательного ингибирования HDAC3, который включает приведение в контакт HDAC3 в образце (например, клетке или ткани) с соединением формулы (I) (например, формулы (II)) или его солью (например, фармацевтически приемлемой солью), определенными где-либо в данном документе; или введение соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе, субъекту (например, млекопитающему, такому как человек).

[0021] В одном аспекте представлен способ избирательного ингибирования HDAC1 или HDAC2 (например, HDAC1), который включает приведение в контакт HDAC1 или HDAC2 (например, HDAC1) в образце (например, клетке или ткани) с соединением формулы (I) (например, формулы (II)) или его солью (например, фармацевтически приемлемой солью), определенными где-либо в данном документе; или введение соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе, субъекту (например, млекопитающему, такому как человек).

[0022] В одном аспекте представлен способ избирательного ингибирования HDAC1, HDAC2 и HDAC3, который включает приведение в контакт HDAC1, HDAC2 и HDAC3 в образце (например, клетке или ткани) с соединением формулы (I) (например, формулы (II)) или его солью (например, фармацевтически приемлемой солью), определенными где-либо в данном документе; или введение соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе, субъекту (например, млекопитающему, такому как человек).

[0023] В одном аспекте представлены способы лечения (например, контроля, облегчения, уменьшения интенсивности, ослабления или замедления прогрессирования) или способы предупреждения (например, задерживания дебюта или снижения риска

развития) заболевания или расстройства, опосредованного HDAC1 или HDAC2, у субъекта (например, млекопитающего, такого как человек), нуждающегося в этом, которые включают введение соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе, субъекту.

[0024] В одном аспекте представлены способы лечения (например, контроля, облегчения, уменьшения интенсивности, ослабления или замедления прогрессирования) или способы предупреждения (например, задерживания дебюта или снижения риска развития) заболевания или расстройства, опосредованного HDAC3, у субъекта (например, млекопитающего, такого как человек), нуждающегося в этом, которые включают введение соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе, субъекту.

[0025] В одном аспекте представлены способы лечения (например, контроля, облегчения, уменьшения интенсивности, ослабления или замедления прогрессирования) или способы предупреждения (например, задерживания дебюта или снижения риска развития) заболевания или расстройства, опосредованного двумя или более HDAC (например, HDAC1 и HDAC2; например, HDAC1 и HDAC3; например, HDAC2 или HDAC3; например, HDAC1, HDAC2 и HDAC 3), у субъекта (например, млекопитающего, такого как человек), нуждающегося в этом, которые включают введение соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе, субъекту.

[0026] В одном аспекте представлены способы лечения (например, контроля, облегчения, уменьшения интенсивности, ослабления или замедления прогрессирования) или способы предупреждения (например, задерживания дебюта или снижения риска развития) неврологического расстройства, такого как атаксия Фридрейха, миотоническая дистрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Хантингтона, спинально-церебеллярная атаксия, болезнь Кеннеди, амиотрофический латеральный склероз, спинальная и бульбарная мышечная атрофия и болезнь Альцгеймера; рака (например, кожной Т-клеточной лимфомы, В-клеточных лимфом и колоректального рака); воспалительного заболевания (например, псориаза, ревматоидного артрита и остеоартрита); состояния, связанного с нарушением памяти; посттравматического стрессового расстройства; привыкания к лекарственным средствам; инфекции *Plasmodium falciparum* (например, малярии), а также других паразитарных инфекций у субъекта (например, млекопитающего, такого как человек), нуждающегося в этом, который включает введение соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе, субъекту.

[0027] В одном аспекте представлено соединение формулы (I) (например, формулы (II)) или его соль (например, фармацевтически приемлемая соль), определенные где-либо в данном документе, для применения в медицине.

[0028] В одном аспекте представлено соединение формулы (I) (например, формулы (II)) или его соль (например, фармацевтически приемлемая соль), определенные где-либо в данном документе, для лечения заболевания или расстройства, опосредованного HDAC1 или HDAC2; заболевания или расстройства, опосредованного HDAC3; заболевания или расстройства, опосредованного HDAC3 и HDAC1 или HDAC2; заболевания или расстройства, опосредованного HDAC1 и HDAC2 и HDAC3; неврологического расстройства, такого как атаксия Фридрейха, миотоническая

дистрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Хантингтона, спинально-церебеллярная атаксия, болезнь Кеннеди, амиотрофический латеральный склероз, спинальная и бульбарная мышечная атрофия и болезнь Альцгеймера; рака (например, кожной Т-клеточной лимфомы, В-клеточных лимфом и колоректального рака); воспалительного заболевания (например, псориаза, ревматоидного артрита и остеоартрита); состояния, связанного с нарушением памяти; посттравматического стрессового расстройства; привыкания к лекарственным средствам; инфекции *Plasmodium falciparum* (например, малярии), а также других паразитарных инфекций.

[0029] В одном аспекте представлено применение соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе, при получении лекарственного препарата для лечения заболевания или расстройства, опосредованного HDAC1 или HDAC2; заболевания или расстройства, опосредованного HDAC3; заболевания или расстройства, опосредованного HDAC3 и HDAC1 или HDAC2; заболевания или расстройства, опосредованного HDAC1 и HDAC2 и HDAC3; неврологического расстройства, такого как атаксия Фридрейха, миотоническая дистрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Хантингтона, спинально-церебеллярная атаксия, болезнь Кеннеди, амиотрофический латеральный склероз, болезнь Ниманна-Пика, болезнь Питта-Хопкинса, спинальная и бульбарная мышечная атрофия и болезнь Альцгеймера; рака (например, кожной Т-клеточной лимфомы, В-клеточных лимфом и колоректального рака); воспалительного заболевания (например, псориаза, ревматоидного артрита и остеоартрита); состояния, связанного с нарушением памяти; посттравматического стрессового расстройства; привыкания к лекарственным средствам; инфекционного заболевания, такого как ВИЧ; инфекции *Plasmodium falciparum* (например, малярии), а также других паразитарных инфекций.

[0030] В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект может представлять собой субъекта, нуждающегося в этом (например, субъекта, идентифицированного как нуждающегося в таком лечении, такого как субъект, страдающий или подверженный риску заболевания одним или более заболеваний или состояний, описанных в данном документе). Идентификация субъекта, нуждающегося в таком лечении, может заключаться в оценке субъекта или специалиста в области медицины и может быть субъективной (например, заключение) или объективной (например, измеряемой посредством способов испытания или диагностики). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект может представлять собой млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект может представлять собой человека.

[0031] В одном аспекте представлены способы получения соединений, описанных в данном документе. В вариантах осуществления изобретения способы включают взятие любого одного из промежуточных соединений, описанных в данном документе, и приведение его в контакт с одним или более химических реагентов в одну или более стадий с получением соединения формулы (I) (например, формулы (II)) или его соли (например, фармацевтически приемлемой соли), определенных где-либо в данном документе.

[0032] Некоторые соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанные в данном документе, характеризуются повышенными (например, увеличенными, например, увеличенными на коэффициент около 2 или более) значениями устойчивости в кислоте. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы

(I) (например, формулы (II)) характеризуются повышенными значениями стойкости к разложению, например, менее около 25% разложения (например, менее чем около 20% разложения, менее чем около 15% разложения или менее чем около 10% разложения) при воздействии кислого pH, например кислых условий, предусмотренных для имитации таковых в желудке, например, инкубации (например, в виде 10 мкМ раствора) при 50°C и при pH около 2,0 в течение около четырех часов. Стойкость соединений к разложению или метаболизму при кислом pH может быть полезным признаком для фармацевтического средства (например, лекарственного препарата). Увеличенная устойчивость при низком pH может позволить, например, осуществление таких стадий способа получения, как образование соли, без значительного разложения требуемой соли. В дополнение, предпочтительно, чтобы перорально вводимые фармацевтические препараты были устойчивыми к кислому pH желудка. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения проявляют повышенную устойчивость при воздействии кислого pH с устойчивостью периодов полураспада более чем, например, 12 ч., или, например, 18 ч., или, например, 24 ч., при pH 2 и 50°C.

[0033] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанные в данном документе, избирательно ингибируют HDAC3, например, избирательно ингибируют HDAC3 относительно HDAC1 и HDAC2 (например, проявляют 5-кратную или большую избирательность, например проявляют 25-кратную или большую избирательность). Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что HDAC3-избирательные ингибиторы могут повышать экспрессию фратаксина и вследствие этого могут применяться при лечении неврологических состояний (например, неврологических состояний, связанных с пониженной экспрессией фратаксина, таких как атаксия Фридрейха). Также полагают, что ингибирование HDAC3 играет важную роль при консолидации памяти (McQuown SC et al, J Neurosci 31 764 (2011)). Избирательные ингибиторы HDAC3 могут обеспечивать преимущества для лечения неврологических состояний относительно применения ингибиторов HDAC широкого спектра за счет снижения значений токсичности, связанных с ингибированием других HDAC. Такие конкретные ингибиторы HDAC3 могут обеспечивать более высокий терапевтический индекс, приводящий к улучшенной переносимости пациентами в ходе длительного или продолжительного лечения.

[0034] В некоторых дополнительных вариантах осуществления изобретения соединения избирательно ингибируют HDAC1 и/или HDAC2 (например, проявляют 5-кратную или большую избирательность, например, проявляют 25-кратную или большую избирательность). Ингибирование HDAC1 и/или 2 может применяться при лечении рака или другого заболевания, как описано в данном документе.

[0035] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанные в данном документе, ингибируют HDAC1, HDAC2 и HDAC3. Не ограничиваясь какой-либо теорией полагают, что HDAC3-избирательные ингибиторы могут повышать экспрессию фратаксина и вследствие этого могут применяться при лечении неврологических состояний (например, неврологических состояний, связанных с пониженной экспрессией фратаксина, таких как атаксия Фридрейха), а также в нейронах, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, образованных из клеточной линии пациента с атаксией Фридрейха.

[0036] В некоторых вариантах осуществления изобретения для соединений формулы (I) (например, формулы (II)), описанных в данном документе, было продемонстрировано ингибирование класса I гистондеацетилаз, и при этом данное ингибирование приводило в результате к увеличенной экспрессии мРНК фратаксина in vitro в моноклеарах

периферической крови (РВМС) у пациента с атаксией Фридрейха. В других вариантах осуществления изобретения для соединений, описанных в данном документе, было продемонстрировано ингибирование *in vitro* пролиферации клеток колоректального рака дозозависимым образом. В дополнительных вариантах осуществления изобретения для соединений, описанных в данном документе, было продемонстрировано увеличение объема долговременной памяти *in vivo* с применением новой парадигмы распознавания объекта.

[0037] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанные в данном документе, проявляют повышенное проникновение в головной мозг. Например, отношение головной мозг/плазма более чем около 0,25 (например, более чем около 0,50, более чем около 1,0, более чем около 1,5 или более чем около 2,0) наблюдают, когда мыши получают дозу с некоторыми соединениями формулы (I) (например, формулы (II)), описанными в данном документе. Поэтому предполагается, что такие соединения особенно подходят для видов терапии, нацеленных на головной мозг (например, при неврологических состояниях, таких как атаксия Фридрейха, миотоническая дистрофия, спинальная мышечная атрофия, синдром ломкой X-хромосомы, болезнь Хантингтона, спинально-церебеллярная атаксия, болезнь Кеннеди, амиотрофический латеральный склероз, спинальная и бульбарная мышечная атрофия и болезнь Альцгеймера; состояния, связанном с нарушением памяти; посттравматическом стрессовом расстройстве; привыкании к лекарственным средствам).

[0038] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанные в данном документе, избирательно ингибируют HDAC3, например, избирательно ингибируют HDAC3 относительно HDAC1 и HDAC2 (например, проявляют 5-кратную или большую избирательность, например, проявляют 25-кратную или большую избирательность), и проявляют повышенное проникновение в головной мозг (например, как описано выше).

[0039] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанные в данном документе, избирательно ингибируют HDAC1 и/или HDAC2, например, избирательно ингибируют HDAC1 и/или HDAC2 относительно HDAC3 (например, проявляют 5-кратную или большую избирательность, например, проявляют 25-кратную или большую избирательность), и проявляют повышенное проникновение в головной мозг (например, как описано выше).

[0040] Варианты осуществления изобретения могут включать в себя один или более из следующих признаков.

[0041] [I] n равен 1 (т.е. в котором Z представляет собой R₁-X-Ar/Het). Варианты осуществления изобретения, в которых n равен 1, могут включать в себя один или более из следующих признаков, описанных ниже по всем разделам от [A] до [F].

[0042] [A] Переменная X

[0043] [1] В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой -Y-[C(R^a)₂]_a-A-[C(R^b)₂]_b-B-. Варианты осуществления изобретения могут также включать в себя один или более признаков, описанных в [a]-[d] ниже.

[0044] [a]

[0045] A представляет собой связь и/или B представляет собой связь (в некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из A и B представляет собой связь; или один из A и B (например, B) представляет собой связь, а другие из A и B (например, A) являются отличными от связи, например, представляют собой O или NR^f, например O; в вариантах осуществления изобретения каждый из A и B является отличным от S(O)_m).

[0046] Каждый вариант R^a и R^b (если присутствует) независимо выбран из H, F, OH, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, NH_2 , OCO -(C_1 - C_6 алкила), OCO -(C_3 - C_6 циклоалкила), C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси и циано.

5 [0047] Каждый вариант R^a и R^b (если присутствует) независимо выбран из H, F, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила.

[0048] Каждый вариант R^a и R^b (если присутствует) представляет собой H.

[0049] Применимо одно или более (например, одно) из следующего:

10 любые два R^a вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, вместе образуют C_3 - C_6 циклоалкил или гетероцикл, содержащий 3-6 атомов в кольце, в котором один из атомов в кольце гетероцикла выбран из O; $S(O)_m$ и NR^g ; в указанных вариантах осуществления изобретения каждый из любых остальных вариантов и любого

15 варианта R^b независимо определен согласно любому одному или более из предыдущих или следующих определений, относящихся к R^a и R^b ; или

один R^a и один R^b вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют C_3 - C_6 циклоалкил или гетероцикл, содержащий 3-6 атомов в кольце, в

20 котором один из атомов в кольце гетероцикла выбран из O; $S(O)_m$ и NR^g ; в указанных вариантах осуществления изобретения каждый из других R^a , других R^b и любых других остальных вариантов R^a и R^b независимо определен согласно любому одному или более

25 из предыдущих или следующих определений, относящихся к R^a и R^b ; или

любые два R^b вместе с атомами углерода, к которым каждый присоединен, образуют C_3 - C_6 циклоалкил или гетероцикл, содержащий 3-6 атомов в кольце, в котором один

из атомов в кольце выбран из O; $S(O)_m$ и NR^g ; в указанных вариантах осуществления

30 изобретения в каждом случае R^a и любых других остальных вариантов R^b независимо определен согласно любому одному или более из предыдущих или следующих определений, относящихся к R^a и R^b .

[0050] [b]

35 [0051] В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой $CR^c=CR^d$ (в некоторых вариантах осуществления изобретения двойная связь между CR^c и CR^d имеет транс-конфигурацию; в других вариантах осуществления изобретения двойная связь между CR^c и CR^d имеет цис-конфигурацию). Варианты осуществления изобретения могут включать в себя один или более из следующих признаков.

40 [0052] Двойная связь между CR^c и CR^d имеет транс-конфигурацию. Каждый из R^c и R^d независимо выбран из H, F, OH, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_5 циклоалкила, NH_2 , OCO -(C_1 - C_6 алкила), OCO -(C_3 - C_5 циклоалкила), C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 фторалкокси и циано. В

45 некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R^c и R^d представляет собой H.

[0053] A представляет собой связь и/или B представляет собой связь (в некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из A и B представляет собой связь).

[0054] Каждый из R^a и R^b может представлять собой таковой, определенный где-либо в данном документе (см., например, признаки R^a и R^b , описанные выше в разделе [I][A][1][a]).

[0055] а равен 1 или 2 (например 1). b равен 0 или 1 (например 0).

[0056] а равен 1 или 2, например 1; и b равен 0 или 1, например 0 (в дополнительных вариантах осуществления изобретения каждый из А и В также представляет собой связь).

[0057] b равен 0 (в вариантах осуществления изобретения а равен 1 или 2, например 1; в дополнительных вариантах осуществления изобретения каждый из А и В также представляет собой связь).

[0058] X представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^a)_2-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^a представляет собой водород. В других вариантах осуществления изобретения каждый R^a представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, C_1 - C_6 алкил), а каждый R^a может быть аналогичным или отличным, например аналогичным. Например, каждый R^a может быть аналогичным C_1 - C_6 алкилом, таким как CH_3 .

[0059] X представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой водород; в других вариантах осуществления изобретения R^a представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, как описано выше).

[0060] X представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{R}^a)_2-\text{C}(\text{R}^a)_2-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^a представляет собой водород. В других вариантах осуществления изобретения каждый R^a представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, C_1 - C_6 алкил), а каждый R^a может быть аналогичным или отличным, например аналогичным. Например, каждый R^a может быть аналогичным C_1 - C_6 алкилом, таким как CH_3 . В еще одних вариантах осуществления изобретения в одной герминальной паре R^a каждый R^a представляет собой водород; а в другой герминальной паре R^a каждый R^a представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, как описано выше).

[0061] X представляет собой $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{R}^a)\text{CH}(\text{R}^a)-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^a представляет собой водород; в других вариантах осуществления изобретения каждый R^a представляет собой заместитель, отличный от водорода; в еще одних вариантах осуществления изобретения один R^a представляет собой водород, а другой представляет собой заместитель, отличный от водорода.

[0062] Например, X представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (например, в приведенных выше вариантах осуществления изобретения двойная связь может иметь транс-конфигурацию; и дополнительно каждый из А и В может представлять собой связь). В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ (например, транс).

[0063] [c]

[0064] В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой O, NR^e или S(O)_m; например, Y представляет собой O или NR^e. Варианты осуществления изобретения могут включать в себя один или более из следующих признаков.

[0065] Y представляет собой O.

[0066] Y представляет собой NR^e (например, R^e представляет собой C₁-C₆алкил).

[0067] A представляет собой связь и/или B представляет собой связь (в некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из A и B представляет собой связь).

[0068] Каждый из R^a и R^b может представлять собой таковой, определенный где-либо в данном документе (см., например, признаки R^a и R^b, описанные выше в разделе [I][A][1][a]).

[0069] a равен 2 или 3 (например 2), и b необязательно является отличным от 0 (например 1 или 2); в вариантах осуществления изобретения A представляет собой связь или A является отличным от связи, например, представляет собой O или NR^f, например O; и B представляет собой связь. Некоторые примеры представлены ниже:

a равен 2 или 3 (например 2), b равен 0; и каждый из A и B представляет собой связь.

a равен 2 или 3 (например 2), b является отличным от 0 (например 1 или 2), и каждый из A и B представляет собой связь.

a равен 2 или 3 (например 2), b является отличным от 0 (например 2 или 3), A является отличным от связи, например, представляет собой O или NR^f, например O, и B представляет собой связь.

[0070] Например, X представляет собой -O-(CH₂)₂₋₃ (например 2) или -N(CH₃)-(CH₂)₂₋₃ (например 2).

[0071] [d]

[0072] В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой связь. Варианты осуществления изобретения могут включать в себя один или более из следующих признаков.

[0073] A представляет собой связь, O или NR^e (например, A представляет собой связь или O, например, A представляет собой связь) и/или B представляет собой связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения A представляет собой связь и B представляет собой связь.

[0074] Каждый из R^a и R^b может представлять собой таковой, определенный где-либо в данном документе (см., например, признаки R^a и R^b, описанные выше в разделе [I][A][1][a]).

[0075] b равен 0 (в вариантах осуществления изобретения a может равняться 1, 2 или 3 (например 1), и при этом может применяться одно или более из следующих: A представляет собой связь, A является отличным от связи, таким как O; b представляет собой связь, каждый из R^a представляет собой H; например, A представляет собой связь, a равен 1, B представляет собой связь; например, X представляет собой CH₂).

[0076] b равен 1, 2 или 3 (в вариантах осуществления изобретения a может равняться 1, 2 или 3, и при этом может применяться одно или более из следующих: A представляет собой связь, A является отличным от связи, таким как O; B представляет собой связь, каждый из R^a представляет собой H, каждый из R^b представляет собой H). В некоторых из этих вариантов осуществления изобретения X имеет длину не более чем 4 атома.

[0077] [2] В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой связь.

[0078] [B] Переменные R_4 и R_5

[0079] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R_4 и R_5 представляет собой H.

[0080] [C] Переменная Ar/Het

[0081] [1]

[0082] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het представляет собой 5-членное гетероароматическое соединение, выбранное из пиразолила, тиазолила, оксазолила, имидазолила, тиенила, фуранила, изоксазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксadiaзолила и 1,2,4-триазолила (в некоторых вариантах осуществления изобретения определение Ar/Het может дополнительно включать в себя 3,5-диметилпиразолил); или бициклическое 8-, 9- или 10-членное гетероароматическое соединение, выбранное из бензофуранила, бензотиенила, бензотиазолила, индолила, индазолила, хинолонила и нафтиридинила (в некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от фуранила и 1,2,4-триазолила. В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от фуранила; в некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от 1,2,4-триазолила).

[0083] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het представляет собой 5-членное гетероароматическое соединение, выбранное из пиразолила, тиазолила, оксазолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксadiaзолила и 1,2,4-триазолила (в некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от фуранила и 1,2,4-триазолила. В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от фуранила; в некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от 1,2,4-триазолила). В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het представляет собой пиразолил. В некоторых вариантах осуществления изобретения определение Ar/Het может дополнительно включать в себя 3,5-диметилпиразолил.

[0084] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от фуранила и 1,2,4-триазолила. В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от фуранила. В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от 1,2,4-триазолила.

[0085] [2]

[0086] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het представляет собой бициклический 8-, 9- или 10-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из бензофуранила, бензотиенила, бензотиазолила, индолила, индазолила, хинолонила, нафтиридинила, индолизинила, пирролопиримидинила, пиразолопиридинила, имидазопиридинила, имидазопиридазинила, триазолопиридинила, имидазотиазолила, имидазооксазолила, триазолотиазолила и триазолооксазолила.

[0087] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het представляет собой бициклическое 8-, 9- или 10-членное гетероароматическое соединение с аза-мостиком, такое как индолизинил, пирролопиримидинил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, триазолопиридинил, имидазотиазолил, имидазооксазолил, 1,2,4-триазолотиазолил и 1,2,4-триазолооксазолил.

[0088] [D] Переменная R_1

[0089] [1]

[0090] В некоторых вариантах осуществления изобретения R_1 представляет собой

С₆-С₁₀арил, который необязательно замещен 1-3 R⁰. В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой фенил или нафтил (например, фенил), который необязательно замещен 1-3 R⁰ (в вариантах осуществления изобретения каждый R⁰ независимо выбран из F, OH, С₁-С₆алкила, фтор(С₁-С₆)алкила, С₃-С₆циклоалкила, NH₂, С₁-С₆алкокси, С₁-С₆фторалкокси и циано).

[0091] В других вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой С₈-С₁₀арил, который содержит фенильное кольцо, сочлененное с неароматическим кольцом, и который необязательно замещен 1-3 R⁰ (например, необязательно замещенный инданил или тетралинил).

[0092] [2]

[0093] В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 5-10 атомов в кольце, который необязательно замещен 1-3 R⁰; где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N-R⁰ и S.

[0094] В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой моноциклический гетероарил, такой как пиридил.

[0095] В других вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой бициклический гетероарил, например такой, который полностью является ароматическим, такой как индолил и т.п.

[0096] В еще одних вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой бициклический гетероарил, который содержит атом азота в кольце, находящийся в голове мостика, и необязательно другие атомы в кольце, представляющие собой гетероатом, такой как индолизинил, пирролопиримидинил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, триазолопиридинил, имидазотиазолил, имидазооксазолил.

[0097] Другие примеры гетероарильных групп R₁ включают в себя, без ограничения, пиразолил, пирролил, 2-оксо-индолил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидро-изохинолинил, бензофуранил, бензодиоксанил, бензодиоксолил (также известный как метилendioксифенил) и соответствующий дифторидный (CF₂) аналог, тиазолил, 2-оксопиридинил, пиридинил N-оксид, пиримидинил, тиенил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, пиридазинил, имидазолил, пиразинил, изотиазолил, 1,2-тиазинил-1,1-диоксид, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензоксазолил, бензотиенил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, диоксоиндолил (изатин), фталимидо, а также дигидро- и тетрагидро-родственные соединения на основе полностью ненасыщенных кольцевых систем.

[0098] [3]

[0099] В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой гетероцикл, содержащий 4-10 атомов в кольце, который необязательно замещен 1-3 R⁰; где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N-R⁰ и S (например, бициклический гетероцикл, содержащий атом азота в кольце, находящийся в голове мостика, а также необязательно другие атомы в кольце, представляющие собой гетероатом).

[0100] Примеры гетероциклических групп R_1 включают в себя, без ограничения, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азетидинил, азепазил, изоксазолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолинил, хинуклидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксанил, тропанил и другие мостиковые бициклические амины, хинуклидинил.

[0101] [4]

[0102] В некоторых вариантах осуществления изобретения R_1 представляет собой Н.

[0103] [E] Переменные R_2 и R_3

[0104] [1]

[0105] В некоторых вариантах осуществления изобретения R_2 представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фенил, замещенный фенил, тиенил, тиазолил и пиразол-1-ил), и R_3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC1 и/или 2.

[0106] [2]

[0107] В некоторых вариантах осуществления изобретения R_2 представляет собой водород, и R_3 представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фтор). В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC3.

[0108] [3]

[0109] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R_2 и R_3 представляет собой водород.

[0110] [F] Неограничивающие комбинации [I][A]-[I][E] (т.е. $n=1$)

[0111] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в одном или более из [A][1][a], [A][1][b], [A][1][c] и [A][1][d], могут быть объединены с: признаками, описанными в [B], и/или одним или более признаками, описанными в одном или обоих из [C][1] и [C][2], и/или одним или более признаками, описанными в одном или более из [D][1], [D][2], [D][3] и [D][4], и/или одним или более признаками, описанными в одном или более из [E][1], [E][2] и [E][3].

[0112] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в одном или более из [A][1][a], [A][1][b], [A][1][c] и [A][1][d], могут быть объединены с: признаками, описанными в [B], и одним или более признаками, описанными в одном или обоих из [C][1] и [C][2], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [D][1], [D][2], [D][3] и [D][4], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [E][1], [E][2] и [E][3].

[0113] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в одном или более из [A][1][a], [A][1][b], [A][1][c] и [A][1][d], могут быть объединены с: признаками, описанными в [B], и одним или более признаками, описанными в [C][1], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [D][1], [D][2], [D][3] и [D][4], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [E][1], [E][2] и [E][3].

[0114] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в одном или более из [A][1][a], [A][1][b], [A][1][c] и [A][1][d], могут быть объединены с: признаками, описанными в [B], и одним или более признаками,

одном или более из [E][1], [E][2] и [E][3].

[0124] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в одном или более [A][2], могут быть объединены с: признаками, описанными в [B], и/или одним или более признаками, описанными в одном или обоих из [C][1] и [C][2] (например, [C][2]), и/или одним или более признаками, описанными в одном или более из [D][1], [D][2], [D][3] и [D][4] (например, [D][4]), и/или одним или более признаками, описанными в одном или более из [E][1], [E][2] и [E][3].

[0125] [II] n равен 0 (т.е. в котором A представляет собой Z, представляющий собой R₁-V-Cy-U-Ar'/Het'). Варианты осуществления изобретения, в которых n равен 0, могут включать в себя один или более следующих признаков, описанных ниже по всем разделам от [AA] до [GG].

[0126] [AA] Переменная Ar'/Het'

[0127] [1]

[0128] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar'/Het' представляет собой фенил, пиридил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^P; при условии, что точка присоединения на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле к U (т.е. присоединения U-Ar'/Het' в формуле I) и точка присоединения на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле с карбонилем амида (т.е. присоединения U-Ar'/Het'-C(=O) в формуле I) не образуют 1,2-взаимосвязь друг с другом на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле (т.е. точки присоединения к U и C(O) на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле не находятся в орто-положении относительно друг друга).

[0129] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar'/Het' представляет собой фенил, пиридил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^P; где точка присоединения на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле к U (т.е. присоединения U-Ar'/Het' в формуле I) и точка присоединения на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле с карбонилем амида (т.е. присоединения U-Ar'/Het'-C(=O) в формуле I) образуют в результате 1,4-взаимосвязь друг с другом на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле (т.е. точки присоединения к U и C(O) на указанных фениле, пиридиле или пиримидиниле находятся в пара-положении относительно друг друга).

[0130] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar'/Het' представляет собой фенил, который необязательно замещен 1-3 R^P; при условии, что точка присоединения на указанном фениле к U (т.е. присоединения U-Ar'/Het' в формуле I) и точка присоединения на указанном фениле с карбонилем амида (т.е. присоединения U-Ar'/Het'-C(=O) в формуле I) не образуют 1,2-взаимосвязь друг с другом на указанном фениле (т.е. точки присоединения к U и C(O) на указанном фениле не находятся в орто-положении относительно друг друга).

[0131] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar'/Het' представляет собой фенил, который необязательно замещен 1-3 R^P; где точка присоединения на указанном фениле к U (т.е. присоединения U-Ar'/Het' в формуле I) и точка присоединения на указанном фениле с карбонилем амида (т.е. присоединения U-Ar'/Het'-C(=O) в формуле I) образуют в результате 1,4-взаимосвязь друг с другом на указанном фениле (т.е. точки присоединения к U и C(O) на указанном фениле находятся в пара-положении относительно друг друга).

[0132] [2]

[0133] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar'/Het' представляет

собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, пирролила, тиазолила, тиенила, фуранила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, изоксазолила, изотиазолила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^P; при условии, что точка присоединения на указанных 5-членных гетероарилах к U (т.е. присоединения U-Ar'/Het' в формуле I) и точка присоединения на указанных 5-членных гетероарилах к карбонилу амида (т.е. присоединения Ar'/Het'-C(=O) в формуле I) не образуют 1,2-взаимосвязь друг с другом на указанных 5-членных гетероарилах (т.е. точки присоединения к U и C(O) на указанном 5-членном гетероариле не являются смежными относительно друг друга).

[0134] [3]

[0135] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar'/Het' представляет собой 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из бензотиенила, бензофуранила, бензотиоазолила, бензоксазолила, индолила, изоиндолонила, индолизинила, пирролопиримидинила, пиразолопиридинила, имидазопиридинила, имидазопиридазинила, триазолопиридинила, имидазотиазолила, имидазооксазолила, хинолинила и нафтиридинила; каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^P.

[0136] В некоторых вариантах осуществления изобретения Ar'/Het' представляет собой 8-, 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из индолизинила, пирролопиримидинила, пиразолопиридинила, имидазопиридинила, имидазопиридазинила, триазолопиридинила, имидазотиазолила и имидазооксазолила; каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^P.

[0137] [BB] Переменная Су

[0138] [1]

[0139] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су представляет собой насыщенный гетероциклил, содержащий 4-10 (например 4-8, 4-6) атомов в кольце, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^x (где каждый вариант R^x независимо выбран из F, OH, C₁-C₆алкила, фтор-C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси и циано), в котором 1-3 гетероатома независимо выбраны из O, N, NR^{x'} (где R^{x'} определен как R^{q'}) и S(O)_m (m=0-2); где, если гетероциклил содержит вторичный амин как часть своей структуры, то:

(i) V связан посредством атома азота из части на основе вторичного амина гетероциклила; и

(ii) U связан с Су посредством атома углерода в кольце Су; где связь между U и атомом углерода в кольце Су представляет собой одинарную или двойную связь; и

(iii) V-Су и Су-U не образуют 1,2-взаимосвязь (т.е. атом углерода в кольце Су, который присоединен к U, не является смежным по отношению к атому азота в кольце Су, который присоединен к V).

[0140] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су представляет собой гетероциклил, который содержит вторичный амин как часть своей структуры.

[0141] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, азепазил, диазепазил, изоксазолидинил, тиазолидинонил, имидазолидинонил, пирролидинонил, азабициклооктил (также известный как тропанил), азабициклогептанил или азабициклогексанил.

[0142] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су представляет собой азетидинил, пирролидинил или пиперидинил (например, азетидинил или пиперидинил).

[0143] [2]

[0144] В некоторых вариантах осуществления изобретения Су представляет собой циклоалкил (например, циклобутил, цикlopентил, циклогексил).

[0145] [CC] Переменная V

[0146] В некоторых вариантах осуществления изобретения V представляет собой
5 -V'-C(R^y)₂- или -C(R^y)₂-V'-.

[0147] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый вариант R^y независимо выбран из H, F, OH, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, NH₂, OCO-
(C₁-C₆алкила), OCO-(C₃-C₆циклоалкила), C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси и циано.

10 [0148] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый вариант R^y независимо выбран из H, F, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила.

[0149] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый вариант R^y представляет собой H.

15 [0150] В некоторых вариантах осуществления изобретения V' представляет собой связь.

[0151] [DD] Переменная U

[0152] В некоторых вариантах осуществления изобретения U представляет собой
20 =CR^r. R^r представляет собой водород.

[0153] В некоторых вариантах осуществления изобретения U представляет собой
-U'-C(R^s)₂- или -C(R^s)₂-U'-.

25 [0154] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый вариант R^s независимо выбран из H, F, OH, C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила, NH₂, OCO-
(C₁-C₆алкила), OCO-(C₃-C₆циклоалкила), C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси и циано.

[0155] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый вариант R^s независимо выбран из H, F, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила.

30 [0156] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый вариант R^s представляет собой H.

[0157] В некоторых вариантах осуществления изобретения U' представляет собой связь.

[0158] [EE] Переменная R₁

35 [0159] [1]

[0160] В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой C₆-C₁₀арил, который необязательно замещен 1-3 R^q. В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой фенил или нафтил (например, фенил),
40 который необязательно замещен 1-3 R^q (в вариантах осуществления изобретения каждый R^q независимо выбран из F, OH, C₁-C₆алкила, фтор(C₁-C₆)алкила, C₃-C₆циклоалкила, NH₂, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆фторалкокси и циано).

[0161] [2]

45 [0162] В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил, содержащий 5-10 атомов в кольце, который необязательно замещен 1-3 R^q; где 1-4 атома в кольце представляют собой

гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N-R^q и S.

[0163] В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой моноциклический гетероарил, такой как пиридил.

[0164] В других вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой бициклический гетероарил, например такой, который полностью является ароматическим, такой как индолил и т.п.

[0165] В еще одних вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой бициклический гетероарил, который содержит атом азота в кольце, находящийся в голове мостика, и необязательно другие атомы в кольце, представляющие собой гетероатом, такой как индолизинил, пирролопиримидинил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, триазолопиридинил, имидазотиазолил, имидазооксазолил.

[0166] Другие примеры гетероарильных групп R₁ включают в себя, без ограничения, пиразолил, пирролил, 2-оксо-индолил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидро-изохинолинил, бензофуранил, бензодиоксанил, бензодиоксолил (также известный как метилendioксифенил) и соответствующий дифторидный (CF₂) аналог, тиазолил, 2-оксопиридинил, пиридинил N-оксид, пиримидинил, тиенил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, пиридазинил, имидазолил, пиразинил, изотиазолил, 1,2-тиазинил-1,1-диоксид, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензоксазолил, бензотиенил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, диоксоиндолил (изатин), фталимидо, а также дигидро- и тетрагидро-родственные соединения на основе полностью ненасыщенных кольцевых систем.

[0167] [3]

[0168] В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой гетероцикл, содержащий 4-10 атомов в кольце, который необязательно замещен 1-3 R^q; где 1-4 атома в кольце представляют собой гетероатом, независимо выбранный из O, N, N-H, N-R^q и S (например, бициклический гетероцикл, содержащий атом азота в кольце, находящийся в голове мостика, а также необязательно другие атомы в кольце, представляющие собой гетероатом).

[0169] Примеры гетероциклических групп R₁ включают в себя, без ограничения, пиперидинил, морфолинил, пирролидинил, азетидинил, азепанил, изоксазолидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, имидазолинил, хинуклидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, диоксанил, тропанил и другие мостиковые бициклические амины, хинуклидинил.

[0170] [4]

[0171] В некоторых вариантах осуществления изобретения R₁ представляет собой H.

[0172] [FF] Переменные R₂ и R₃

[0173] [1]

[0174] В некоторых вариантах осуществления изобретения R₂ представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фенил, замещенный фенил, тиенил, тиазолил и пиразол-1-ил), и R₃ представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC1 и/или 2.

[0175] [2]

[0176] В некоторых вариантах осуществления изобретения R_2 представляет собой водород, и R_3 представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фтор).
В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC3.

[0177] [3]

[0178] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый из R_2 и R_3 представляет собой водород.

[0179] [GG] Неограничивающие комбинации [II][AA]-[II][FF] (т.е. $n=0$)

[0180] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в одном или более из [AA][1], [AA][2] и [AA][3], могут быть объединены с: одним или более признаками, описанными в [DD], и/или одним или более признаками, описанными в [CC], и/или одним или более признаками, описанными в одном или обоих из [BB][1] и [BB][2], и/или одним или более признаками, описанными в одном или более из [EE][1], [EE][2], [EE][3] и [EE][4], и/или одним или более признаками, описанными в одном или более из [FF][1], [FF][2] и [FF][3].

[0181] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в одном или более из [AA][1], [AA][2] и [AA][3], могут быть объединены с: одним или более признаками, описанными в [DD], и одним или более признаками, описанными в [CC], и одним или более признаками, описанными в одном или обоих из [BB][1] и [BB][2], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [EE][1], [EE][2], [EE][3] и [EE][4], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [FF][1], [FF][2] и [FF][3].

[0182] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в [AA][1], могут быть объединены с: одним или более признаками, описанными в [DD], и одним или более признаками, описанными в [CC], и одним или более признаками, описанными в одном или обоих из [BB][1] и [BB][2], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [EE][1], [EE][2], [EE][3] и [EE][4], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [FF][1], [FF][2] и [FF][3].

[0183] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в одном или более из [AA][1], [AA][2] и [AA][3], могут быть объединены с: одним или более признаками, описанными в [DD], и одним или более признаками, описанными в [CC], и одним или более признаками, описанными в [BB][1], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [EE][1], [EE][2], [EE][3] и [EE][4], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [FF][1], [FF][2] и [FF][3].

[0184] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в одном или более из [AA][1], [AA][2] и [AA][3], могут быть объединены с: одним или более признаками, описанными в [DD], и одним или более признаками, описанными в [CC], и одним или более признаками, описанными в одном или обоих из [BB][1] и [BB][2], и одним или более признаками, описанными в [EE][2], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [FF][1], [FF][2] и [FF][3].

[0185] В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более признаков, описанных в [AA][1], могут быть объединены с: одним или более признаками, описанными в [DD], и одним или более признаками, описанными в [CC], и одним или более признаками, описанными в [BB][1], и одним или более признаками, описанными

в [EE][2], и одним или более признаками, описанными в одном или более из [FF][1], [FF][2] и [FF][3].

[0186] В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 1, и X представляет собой $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$.

[0187] В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 1, и X представляет собой $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$, и Y представляет собой $CR^c=CR^d$. Варианты осуществления изобретения могут включать в себя любой один или более признаков, описанных в данном документе. Например, один или оба из следующих: R_1 представляет собой C_6-C_{10} арил (например, фенил), который необязательно замещен 1-3 R^0 ; и Ar/Het представляет собой 5-членное гетероароматическое соединение, выбранное из пиразолила, тиазолила, оксазолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксадиазолила и 1,2,4-триазолила (в некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от 1,2,4-триазолила и/или фуранила), например, Ar/Het представляет собой пиразолил. В вариантах осуществления изобретения каждый из R_4 и R_5 представляет собой водород и/или один или более из следующего: (i) R_2 представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фенил, замещенный фенил, тиенил, тиазолил и пиразол-1-ил), и R_3 представляет собой водород, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC1 и/или 2; (ii) R_2 представляет собой водород, и R_3 представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фтор), в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC3; и (iii) каждый из R_2 и R_3 представляет собой водород.

[0188] В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 1, и X представляет собой $-Y-[C(R^a)_2]_a-A-[C(R^b)_2]_b-B-$, и Y представляет собой O или NR^e (например, Y представляет собой O). Варианты осуществления изобретения могут включать в себя любой один или более признаков, описанных в данном документе. Например, один или оба из следующих: R_1 представляет собой C_6-C_{10} арил (например, фенил), который необязательно замещен 1-3 R^0 ; и Ar/Het представляет собой 5-членное гетероароматическое соединение, выбранное из пиразолила, тиазолила, оксазолила, имидазолила, изоксазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксадиазолила и 1,2,4-триазолила (в некоторых вариантах осуществления изобретения Ar/Het является отличным от 1,2,4-триазолила и/или фуранила), например, Ar/Het представляет собой пиразолил. В вариантах осуществления изобретения каждый из R_4 и R_5 представляет собой водород и/или один или более из следующего: (i) R_2 представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фенил, замещенный фенил, тиенил, тиазолил и пиразол-1-ил), и R_3 представляет собой водород, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC1 и/или 2; (ii) R_2 представляет собой водород, и R_3 представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фтор), в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC 3; и (iii) каждый из R_2 и R_3 представляет собой водород.

[0189] В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 1, и Ar/Het представляет собой бициклическое 8-, 9- или 10-членное гетероароматическое соединение

с аза-мостиком, такое как индолизинил, пирролопиримидинил, пиразолопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, триазолопиридинил, имидазотиазолил, имидазооксазолил, 1,2,4-триазолотиазолил и 1,2,4-триазолооксазолил. Варианты осуществления изобретения могут включать в себя любой один или более признаков, описанных в данном документе. Например, X представляет собой связь, и R₁ представляет собой H. В вариантах осуществления изобретения каждый из R₄ и R₅ представляет собой водород и/или один или более из следующего: (i) R₂ представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фенил, замещенный фенил, тиенил, тиазолил и пиразол-1-ил), и R₃ представляет собой водород, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC1 и/или 2; (ii) R₂ представляет собой водород, и R₃ представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фтор), в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC3; и (iii) каждый из R₂ и R₃ представляет собой водород.

[0190] В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 0, и U представляет собой =CR^r (например, R^r представляет собой водород). Варианты осуществления изобретения могут включать в себя любой один или более признаков, описанных в данном документе. Например, один или оба из следующих: Ar'/Het' представляет собой фенил, который необязательно замещен 1-3 R^p и характеризуется условиями, описанными где-либо дополнительно; Су представляет собой гетероциклил (например, гетероциклил, который содержит вторичный амин как часть своей структуры). В вариантах осуществления изобретения применимо одно или более из следующего: (i) R₂ представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фенил, замещенный фенил, тиенил, тиазолил и пиразол-1-ил), и R₃ представляет собой водород, в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC1 и/или 2; (ii) R₂ представляет собой водород, и R₃ представляет собой заместитель, отличный от водорода (например, фтор), в некоторых вариантах осуществления изобретения соединения могут проявлять избирательность в отношении HDAC3; и (iii) каждый из R₂ и R₃ представляет собой водород.

Определения

[0191] Термин “гепатоцит” относится к коммерчески доступным препаратам на основе полученных из ткани печени клеток, которые могут быть получены из ткани печени мыши, крысы, собаки, обезьяны или человека.

[0192] Термин “млекопитающее” включает в себя организмы, которые включают в себя мышей, крыс, коров, овец, свиней, кроликов, коз, лошадей, обезьян, собак, кошек и людей.

[0193] “Эффективное количество” относится к количеству соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект (например, обеспечивает лечение, например, обеспечивает контроль, ослабление, уменьшение интенсивности, облегчение или замедление прогрессирования; или предупреждение, например, задерживание дебюта или снижение риска развития заболевания, расстройства или состояния либо их симптомов) у субъекта, получающего лечение. Терапевтический эффект может быть объективным (т.е. измеряемым посредством какого-либо испытания или маркера) или субъективным (т.е. субъект подает признак или ощущает эффект). Эффективное количество соединения, описанного выше, может находиться в диапазоне от около 0,01

мг/кг до около 1000 мг/кг (например, от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг). Эффективные дозы будут также меняться в зависимости от пути введения, а также возможности совместного применения с другими средствами.

[0194] Термин “галогено” или “галоген” относится к любому радикалу из фтора, хлора, брома или йода.

[0195] В целом, и если не указано иное, префиксные названия заместителя (радикала) получают из исходного гидрида либо посредством (i) замены “-ан” в исходном гидриде суффиксом “-ил”, либо посредством (ii) замены окончания в исходном гидриде суффиксом “-ил” (в данном случае атому(-ам) со свободной валентностью, если указано, присваивают номера только в соответствии с какой-либо принятой нумерацией исходного гидрида). Также везде в данном документе используют принятые сокращенные названия, например фурил, пиридил и пиперидил, и тривиальные названия, например фенил и тиенил. В обычных системах нумерации/буквенных обозначений также придерживаются нумерации заместителей.

[0196] Следующие определения используют, если не указано иное. Конкретные и общие значения, перечисленные ниже, для радикалов, заместителей, а также диапазоны, представлены только с целью иллюстрации; при этом они не исключают других определенных значений или других значений в определенных диапазонах для радикалов и заместителей. Алкил, алкокси и т.п. означают группы как с неразветвленной, так и с разветвленной цепью.

[0197] Используемый в данном документе термин “алкил”, сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть с неразветвленной цепью или разветвленной. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильная группа содержит от 1 до 12, от 1 до 8 или от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают в себя, но не ограничиваются этим, химические группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, 1,2,2-триметилпропил, н-гептил, н-октил и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения алкильный фрагмент представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил или 2,4,4-триметилпентил.

[0198] Во всех определениях термин “C_y-C_z” (например, C₁-C₆ и т.п.) используют, где у и z равны целым числам и означают число атомов углерода, при этом у-z означает диапазон, который включает в себя конечные точки.

[0199] Используемый в данном документе термин “алкоксигруппа” относится к группе формулы О(алкил). Алкокси может представлять собой, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси или гексилокси.

[0200] В данном документе термин “арил”, используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к фрагменту моноциклического ароматического углеводорода или фрагменту полициклического углеводорода (например, с 2, 3 или 4 сочлененными конденсированными кольцами), который содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры включают в себя, но не ограничиваются этим, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, инданил и тетралинил. В некоторых вариантах осуществления изобретения арильные группы содержат от 6 до 10 атомов углерода.

[0201] Используемый в данном документе “гетероарил” относится к ароматическому моноциклическому или сочлененному бициклическому кольцу, которое содержит по

меньшей мере одно ароматическое кольцо, каждое из которых содержит по меньшей мере один (как правило, от одного до около трех) атом азота, кислорода или серы в кольце (независимо выбранный, если присутствует более чем один). Примеры гетероарильных групп включают в себя, но не ограничиваются этим, пиридил, 5 пиразолил, пирролил, 2-оксо-индолил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидро-изохинолинил, бензофуранил, индолил, бензодиоксанил, бензодиоксолил (также известный как метилendioксифенил) и соответствующий дифторидный (CF_2) аналог, тиазолил, 2-оксопиридилил, пиридилил N-оксид, пиримидинил, тиенил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, пиридазинил, имидазолил, пиразинил, изотиазолил, 1,2-тиазинил- 10 1,1-диоксид, бензимидазолил, тиадиазолил, бензопиранил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензоксазолил, бензотиенил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, диоксоиндолил (изатин), фталимидо; гетероарилы, которые содержат атом азота в кольце, находящийся в голове мостика, и необязательно другие атомы в кольце, представляющие собой гетероатом, такие как индолизинил, пирролопиримидинил, 15 пиразолопиридинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, триазолопиридинил, имидазотиазолил, имидазооксазолил); а также дигидро- и тетрагидро-родственные соединения на основе полностью ненасыщенных кольцевых систем.

[0202] В данном документе фраза “необязательно замещенный” подразумевает незамещенный (например, замещенный Н) или замещенный. В данном документе термин 20 “замещенный” подразумевает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Понятно, что замещение при заданном атоме ограничено валентностью. Использование префиксного названия заместителя (радикала), такого как алкил, без модификатора “необязательно замещенный” или “замещенный” подразумевает, что конкретный 25 заместитель является незамещенным. Однако использование “фтор- C_y - C_z алкил” без модификатора “необязательно замещенный” или “замещенный” все-таки подразумевает алкильную группу, в которой по меньшей мере один атом водорода заменен атомом фтора.

[0203] Если не указано иное, номенклатура заместителей, которые точно не 30 определены в данном документе, определяется по наименованию концевой части функциональной группы с последующей смежной функциональной группой относительно точки присоединения. Как правило, точка присоединения для заместителя указывается по последнему члену в группе. Например, (гетероциклил)-(C_1 - C_6)алкил относится к фрагменту гетероарил-алкилен-, где алкиленовый линкер содержит от 1 35 до 6 атомов углерода, и при этом заместитель присоединен посредством алкиленового линкера.

[0204] В данном документе термин “циклоалкил”, сам по себе или в комбинации с 40 другими терминами, относится к насыщенному циклическому углеводородному фрагменту. Типовые циклоалкильные группы включают в себя, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

[0205] В данном документе термин “циано”, сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-\text{CN}$, где атомы углерода и азота связаны вместе тройной связью.

[0206] В данном документе термин “галоген- C_y - C_z алкил” и т.п., сам по себе или в 45 комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, содержащей от одного атома галогена до $2n+1$ атомов галогена, которые могут быть аналогичными или отличными, где “n” представляет собой число атомов углерода в алкильной группе. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы галогена представляют

собой атомы фтора.

[0207] В данном документе “галогеналкокси”, сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -О-галогеналкил. Пример галогеналкоксигруппы представляет собой OCF_3 . В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы галогена представляют собой атомы фтора.

[0208] В данном документе термин “гетероцикл” сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенному кольцевой системе, которая содержит атомы углерода в кольце и по меньшей мере один атом в кольце, представляющий собой гетероатом, выбранный из азота, серы и кислорода (независимо выбранный, если присутствует более чем один). Если гетероциклическая группа содержит более чем один гетероатом, гетероатомы могут быть аналогичными или отличными.

Гетероциклические группы могут содержать моно- или бициклические (например, с 2 сочлененными кольцами) кольцевые системы. Гетероциклические группы могут также содержать гетероциклоалкильные группы, расположенные в голове мостика.

Используемая в данном документе “гетероциклоалкильная группа, расположенная в голове мостика” относится к гетероциклическому фрагменту, содержащему по меньшей мере один гетероатом (например, азот), расположенный в голове мостика. В некоторых вариантах осуществления изобретения атомы углерода или гетероатомы в кольце(-ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной или сульфонильной группы (или другого окисленного мостика), или атом азота может быть кватернизирован.

[0209] Что касается какой-либо из приведенных выше групп, которые содержат один или более заместителей, то, конечно, понятно, что такие группы не содержат каких-либо замещений или схем замещения, которые являются пространственно нецелесообразными и/или невозможными с точки зрения синтеза. В дополнение, соединения, описанные в данном документе, включают в себя все стереохимические изомеры, полученные в результате замещения в таких соединениях.

[0210] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно рядовому специалисту в данной области техники. Несмотря на то, что способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, что описаны в данном документе, могут применяться на практике или при испытании, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упоминаемые в данном документе, включены в полном объеме посредством ссылки. В случае противоречий настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. В дополнение, материалы, способы и примеры являются лишь иллюстративными и не предназначены для ограничения.

[0211] Другие признаки и преимущества будут очевидны из следующего подробного описания, а также из формулы изобретения.

[0212] Следует принимать во внимание, что некоторые признаки из описания, которые для наглядности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления изобретения. Наоборот, различные описанные признаки, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть представлены по отдельности или в любой подходящей подкомбинации.

[0213] Таким образом, для простоты изложения также понятно, что там, где в данном описании группа определяется как “определенная где-либо в данном документе” (или т.п.), определения для такой конкретной группы включают в себя первое появление и

более широкое родовое определение, а также любые субродовые и конкретные определения, определенные где-либо в данном описании. Также, для простоты изложения определение “заместитель, отличный от водорода” обобщенно относится к вариантам, не относящимся к водороду, для данной конкретной переменной.

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0214] Фиг.1 представляет собой столбчатую диаграмму, на которой показано влияние соединений на долговременную память для распознавания объекта. Данные представлены в виде индекса различения между известным и новым объектом как функция от соединения и дозы. В крайней слева группе столбцов дозировки, представленные слева направо, составляют 0, 3, 10, 30 мг/кг; в центральной и крайней справа группе столбцов дозировки, представленные слева направо, составляют 3, 10, 30 мг/кг.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0215] Соединения формулы (I), описанные в данном документе, могут содержать один или более центров асимметрии и, таким образом, встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, одиночных энантиомеров, отдельных диастереомеров и диастереомерных смесей. Несмотря на то, что они показаны, не принимая во внимание стереохимию в формуле (I), настоящее изобретение включает в себя такие оптические изомеры (энантиомеры) и диастереомеры; а также рацемические и выделенные энантиомерно чистые R- и S-стереоизомеры; а также другие смеси R- и S-стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей. Применение таких соединений предназначено для охвата рацемической смеси или одного из двух хиральных энантиомеров.

[0216] Соединения формулы (I), описанные в данном документе, также могут содержать мостики (например, связи углерод-углерод, связи углерод-азот, такие как амидные связи), где вращение вокруг связи ограничено около данного конкретного мостика, например, ограничение в результате наличия кольца или двойной связи. Соответственно, все цис-/транс- и E-/Z-изомеры и поворотные изомеры однозначно включены в настоящее изобретение.

[0217] Специалисту в данной области техники также будет понятно, что для соединений, описанных в данном документе, возможно существование таутомеров. Изобретение включает в себя все такие таутомеры, даже если они не показаны в формулах в данном документе. Все такие изомерные формы таких соединений однозначно включены в настоящее изобретение.

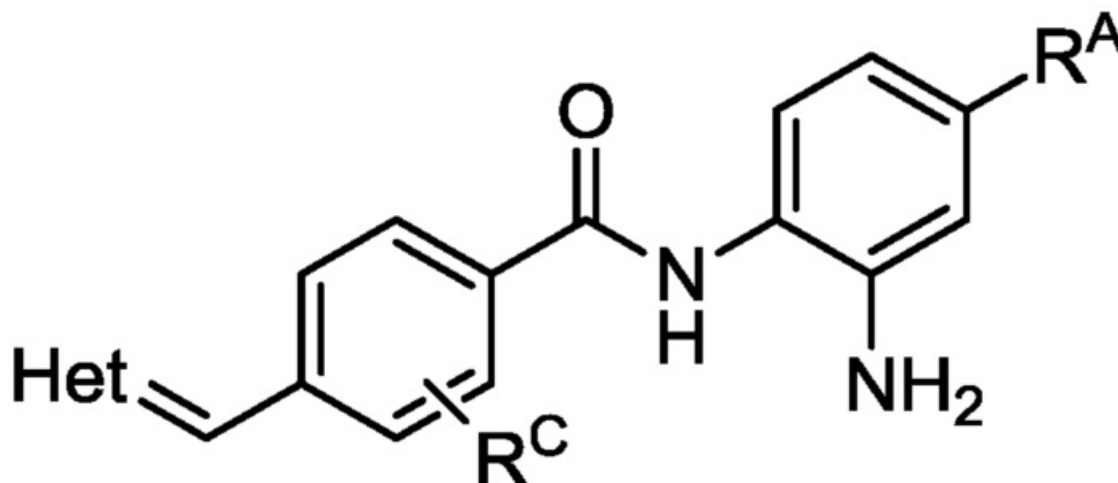
[0218] Оптические изомеры могут быть получены в чистой форме с помощью стандартных процедур, которые известны специалисту в данной области техники и включают в себя, но не ограничиваются этим, образование диастереомерной соли, кинетическое расщепление и асимметрический синтез. См., например, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972), каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Также понятно, что настоящее изобретение охватывает все возможные региоизомеры и их смеси, которые могут быть получены в чистой форме посредством стандартных процедур разделения, которые известны специалисту в данной области техники и включают в себя, но не ограничиваются этим, колоночную хроматографию, тонкослойную хроматографию и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

[0219] Соединения, описанные в данном документе, также включают в себя различные

гидратные и сольватные формы соединений.

[0220] Соединения, описанные в данном документе, могут также включать в себя все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают в себя такие атомы, характеризующиеся аналогичным атомным числом, но отличными массовыми числами. Например, изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий.

[0221] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения формулы (I) также включают в себя соединения формулы (II):



(II),

где R^A представляет собой H или F; R^C представляет собой H, Cl или F; Het выбран из оксетанила, азетидинила, пиперидинила и 8-азабицикло[3.2.1]октанила, и если Het представляет собой азетидинил, пиперидинил или 8-азабицикло[3.2.1]октанил, то атом азота в кольце замещен R^B ; R^B представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_3 алкилен- C_3 - C_6 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-фенил или C_1 - C_3 алкилен-пиридил; и фенильное или пиридильное кольцо необязательно замещено метилом. В различных случаях R^A представляет собой H. В некоторых случаях R^A представляет собой F. В различных вариантах осуществления изобретения Het представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления изобретения Het представляет собой азетидинил.

В некоторых случаях, если Het представляет собой азетидинил, R^B может представлять собой C_1 - C_3 алкилен- C_3 - C_6 циклоалкил, такой как CH_2 циклопропил; или C_1 - C_3 алкилен-пиридил, такой как CH_2 пиридил или CH_2 -метилпиридил; или C_1 - C_3 алкилен-фенил, такой как бензил; или C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гидроксиалкил, такой как $CH_2C(OH)(CH_3)_2$. В различных вариантах осуществления изобретения Het может представлять собой 8-азабицикло[3.2.1]октанил, и R^B может представлять собой C_1 - C_6 алкил, такой как метил. В различных вариантах осуществления изобретения Het может представлять собой пиперидинил, и R^B может представлять собой C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 гидроксиалкил, такой как $CH_2C(CH_3)_3$ или $CH_2C(OH)(CH_3)_2$; или C_1 - C_3 алкилен- C_3 - C_6 циклоалкил, такой как CH_2 циклопропил. В различных случаях R^C представляет собой H. В некоторых случаях R^C представляет собой F. В различных случаях R^C представляет собой Cl. В

случаях, если R^C представляет собой F или Cl, то R^C может находиться в орто- или мета-положении по отношению к Het-заместителю.

[0222] Соединения, описанные в данном документе, также включают в себя фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в данном документе. В данном документе термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к соли, образованной посредством присоединения фармацевтически приемлемой кислоты или основания к соединению, описанному в данном документе. В данном документе фраза “фармацевтически приемлемый” относится к веществу, которое является приемлемым для использования в фармацевтическом производстве с точки зрения токсикологической безопасности и отрицательно не взаимодействует с активным ингредиентом.

Фармацевтически приемлемые соли, в том числе одно- и двухосновные, включают в себя, но не ограничиваются этим, соли, полученные из органических и неорганических кислот, таких как, но не ограничиваясь этим, уксусная, молочная, лимонная, коричневая, винная, янтарная, фумаровая, малеиновая, малоновая, миндальная, яблочная, щавелевая, пропионовая, хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, азотная, серная, гликолевая, пировиноградная, метансульфоновая, этансульфоновая, толуолсульфоновая, салициловая, бензойная и подобные известные приемлемые кислоты. Перечни подходящих солей содержатся в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977); и "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use A Handbook; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8], каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[0223] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения представляют собой пролекарства. В данном документе “пролекарство” относится к фрагменту, который высвобождает соединение, описанное в данном документе, при введении пациенту. Пролекарства могут быть получены посредством модификации функциональных групп, присутствующих в соединениях, таким образом, чтобы модификации были расщепляемыми, либо при обычной манипуляции, либо *in vivo*, до исходных соединений. Примеры пролекарств включают в себя соединения, описанные в данном документе, которые содержат один или более молекулярных фрагментов, присоединенных к гидроксильной, аминокислотной, сульфгидрильной или карбоксильной группе соединения, и которые при введении пациенту расщепляются *in vivo* с образованием свободной гидроксильной, аминокислотной, сульфгидрильной или карбоксильной группы соответственно. Примеры пролекарств включают в себя, но не ограничиваются этим, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых и аминных функциональных групп в соединениях, описанных в данном документе. Получение и применение пролекарств рассматривается в T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, которые включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Синтез соединений формулы (I)

[0224] Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены различными путями, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения, описанные в данном документе, могут быть синтезированы с применением способов, описанных ниже в данном документе, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или их вариаций, как понятно специалистам в данной области техники.

[0225] Соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии

с процедурами, изложенными в разделе "Примеры", из коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе, или легко полученных промежуточных соединений посредством применения обычных способов и процедур синтеза, известных специалисту в данной области техники. Обычные способы и процедуры синтеза для получения органических молекул, а также преобразований функциональных групп и манипуляций с функциональными группами легко можно найти в соответствующей научной литературе или в стандартных пособиях для данной области. Следует иметь в виду, что, если приведены типичные или предпочтительные условия способа (т.е. температуры реакций, значения времени, мольные соотношения реагирующих веществ, растворители, значения давления и т.д.), то другие условия способа также могут быть применимы, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут меняться с конкретными реагирующими веществами или применяемым растворителем, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью обычных процедур оптимизации. Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что характер и порядок представленных стадий синтеза может меняться с целью оптимизации образования соединений, описанных в данном документе.

[0226] Преобразования в химии синтеза, используемые при синтезировании соединений, описанных в данном документе, известны в данной области техники и включают в себя, например, описанные в R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2d.ed., Wiley-VCH Publishers (1999); P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley and Sons (2007); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), а также в их последующих редакциях. Получение соединений может включать в себя введение защиты и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость в введении защиты и снятии защиты, а также выбор подходящих защитных групп легко может определить специалист в данной области техники. Химизм защитных групп можно найти, например, в Wuts PGM and Greene TW, 2006, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, который включен в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Корректировка в отношении защитных групп и способов образования и расщепления, описанных в данном документе, может применяться при необходимости в свете различных заместителей.

[0227] Реакции способов, описанных в данном документе, могут проводиться в подходящих растворителях, которые легко может выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть практически инертными по отношению к исходным материалам (реагирующим веществам), промежуточным соединениям или продуктам при температурах, при которых проводят реакции, т.е. температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Приведенную реакцию могут проводить в одном растворителе или смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции для конкретной стадии реакция могут быть выбраны подходящие растворители.

[0228] Способы, описанные в данном документе, могут контролироваться согласно любому подходящему способу, известному в данной области техники. Например, образование продукта может контролироваться с помощью средств, относящихся к спектроскопии, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ^1H - и/или ^{13}C -ЯМР), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, в УФ-видимой области спектра) или масс-спектрометрия, или с помощью хроматографии,

такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

[0229] Соединения, описанные в данном документе, могут быть отделены из реакционной смеси и дополнительно очищены с помощью таких способов, как колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или перекристаллизация.

[0230] Специалисту в данной области техники будет понятно, что есть дополнительные способы получения соединений формулы (I) в дополнение к описанным в разделе "Примеры".

10 Применение

[0231] Гистондеацетилаза (HDAC), описанная в данном документе, может представлять собой любой полипептид, имеющий признаки, характерные для полипептидов, которые катализируют удаление ацетильной группы (деацетилирование) из ацетилированных белков-мишеней. Признаки, характерные для HDAC, известны в 15 данной области техники (см., например, Finnin et al., 1999, Nature, 401:188). Таким образом, HDAC может представлять собой полипептид, который репрессирует транскрипцию гена посредством деацетилирования ϵ -аминогрупп в сохраненных лизиновых остатках, расположенных на N-конце гистонов, например, H3, H4, H2A и H2B, которые образуют нуклеосому. HDAC также деацетируют другие белки, такие как p53, E2F, α -тубулин и MyoD (см., например, Annemieke et al., 2003, Biochem. J., 370: 20 737). HDAC также могут локализоваться в ядре, а некоторые HDAC могут быть обнаружены как в ядре, так и в цитоплазме.

[0232] Соединения формулы (I), описанные в данном документе, например, соединения формулы (II), могут взаимодействовать с любой HDAC. В некоторых вариантах 25 осуществления изобретения соединения формулы (I), описанные в данном документе, будут характеризоваться большей по меньшей мере в около 2 раза (например, по меньшей мере около 5 раз, 10 раз, 15 раз или 20 раз) активностью ингибирования одного или более HDAC класса I (например, HDAC1, HDAC2 или HDAC3) по сравнению с одной или более других HDAC (например, одной или более HDAC класса IIa, IIb или IV).

[0233] Изобретение предлагает способ лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора HDAC, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой солидную опухоль, неоплазму, карциному, саркому, лейкоз или лимфому. В некоторых вариантах 35 осуществления изобретения лейкозы включают в себя острые лейкозы и хронические лейкозы, такие как острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), острый миелолейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелобластный лейкоз (CML) и волосатоклеточный лейкоз; лимфомы, такие как кожные Т-клеточные лимфомы (CTCL), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, связанные с Т-лимфотропным вирусом человека (fITLV), такие как Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых (ATLL), ходжкинские и неходжкинские лимфомы, крупноклеточные лимфомы, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL); лимфома Беркитта; первичная лимфома центральной нервной системы (CNS); множественная миелома; солидные опухоли детского возраста, такие как опухоли головного мозга, нейробластома, 40 ретинобластома, опухоль Вильмса, опухоли кости и саркомы мягких тканей, обыкновенные солидные опухоли взрослых, такие как формы рака головы и шеи (например, полости рта, гортани и пищевода), урогенитальные формы рака (например, предстательной железы, мочевого пузыря, почки, матки, яичников, яичек, ободочной

и прямой кишки), рак легкого, рак молочной железы.

[0234] В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой (a) рак сердца: саркому (ангиосаркому, фибросаркому, рабдомиосаркому, липосаркому), миксому, рабдомиому, фиброму, липому и тератому; (b) рак легкого: бронхогенную карциному (плоскоклеточную, мелкоклеточную недифференцированную, крупноклеточную недифференцированную, аденокарциному), альвеолярно-клеточную (бронхиолярную) карциному, аденому бронха, саркому, лимфому, хондроматозную гамартому, мезотелиому; (c) желудочно-кишечный рак: пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, ВИПому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому); (d) рак уrogenитального тракта: почки (аденокарциному, опухоль Вильмса (нефробластому), лимфому, лейкоз), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточную карциному, переходноклеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому), семенников (семиному, тератому, врожденную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому); (e) рак печени: гепатому (гепатоклеточную карциному), холангиокарциному, гептобластому, ангиосаркому, гепатоклеточную аденому, гемангиому; (f) рак кости: остеобластическую саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевой экзостоз), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксоидную фиброму, остеонид-остеому и гигантоклеточные опухоли; (g) рак нервной системы: костей черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остоз), мягких мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), полиморфную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли), спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому); (h) гинекологический рак: матки (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую цервикальную дисплазию), яичников (карциному яичников, серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному), неклассифицированную карциному (гранулезо-текаклеточные опухоли, опухоли из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминому, злокачественную тератому), наружных женских половых органов (плоскоклеточную карциному, внутриэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому), врожденную рабдомиосаркому, фаллопиевых труб (карциному); (i) гематологический рак: крови (миелолейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественную миелому, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому (злокачественную лимфому); (j) рак кожи: злокачественную меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, моли диспластического невуса, липому, ангиому, дерматофиброму, келоиды, псориаз; и (k) рак надпочечной железы: состояния,

связанные с нейробластомой.

[0235] В другом аспекте предлагается способ лечения воспалительного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения воспалительное расстройство представляет собой острое и хроническое воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, аллергическое заболевание, связанное с оксидативным стрессом, и заболевания, характеризующиеся клеточной гиперпролиферацией. Неограничивающие примеры представляют собой воспалительные состояния сустава, в том числе ревматоидный артрит (RA) и псориатический артрит; воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона и язвенный колит; спондилоартропатии; склеродермию; псориаз (в том числе опосредованный Т-клетками псориаз) и воспалительные дерматозы, такие как дерматит, экзема, атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, уртикария; васкулит (например, некротический, кожный и лейкоцитокластический васкулит); эозинофильный миозит, эозинофильный фасцит; формы рака с лейкоцитарной инфильтрацией кожи или органов, ишемическое повреждение, в том числе церебральную ишемию (например, повреждение головного мозга в результате травмы, эпилепсии, кровоизлияния или инсульта, каждый из которых может привести к нейродегенерации); ВИЧ, сердечную недостаточность, хроническое, острое или злокачественное заболевание печени, аутоиммунный тиреоидит; системную красную волчанку, синдром Шегрена, заболевания легких (например, ARDS); острый панкреатит; амиотрофический латеральный склероз (ALS); болезнь Альцгеймера; кахексию/анорексию; астму; атеросклероз; синдром хронической усталости, лихорадку; диабет (например, инсулинозависимый диабет или ювенильный диабет); гломерулонефрит; отторжение "трансплантат против хозяина" (например, при трансплантации); геморрагический шок; гипералгезию; воспалительное заболевание кишечника; рассеянный склероз; виды миопатии (например, метаболизма мышечного белка, особенно при сепсисе); остеоартрит; остеопороз; болезнь Паркинсона; боль; преждевременные роды; псориаз; реперфузионное повреждение; цитокин-индуцируемую токсичность (например, септический шок, эндотоксический шок); побочные эффекты в результате лучевой терапии, заболевания височно-челюстного сустава, метастаз опухоли; или воспалительное состояние в результате деформации, растяжения, повреждения хряща, травмы, такой как ожог, ортопедической хирургии, инфекции или других патологических процессов.

[0236] Аллергические заболевания и состояния включают в себя, но не ограничиваются этим, респираторные аллергические заболевания, такие как астма, аллергический ринит, заболевания, связанные с гиперчувствительностью легких, гиперчувствительный пневмонит, виды эозинофильной пневмонии (например, синдром Леффлера, хроническая эозинофильная пневмония), гиперчувствительность замедленного типа, интерстициальные заболевания легких (ILD) (например, идиопатический легочный фиброз или ILD, связанный с ревматоидным артритом, системную красную волчанку, анкилозирующий спондилит, системный склероз, синдром Шегрена, полимиозит или дерматомиозит); общую анафилактическую реакцию или реакции гиперчувствительности, виды лекарственной аллергии (например, на пенициллин, цефалоспорины), аллергические реакции на укус насекомого и т.п.

[0237] В другом аспекте предлагается способ предупреждения или лечения связанного с памятью расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение

терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения формулы (I) (например, формулы (II)) могут применяться для лечения пациентов с нарушениями памяти, связанными с прямыми когнитивными

5 расстройств, такими как амнезия, деменция и делирий; тревожными расстройствами, такими как фобии, панические расстройства, психосоциальный стресс (например, восприятие себя жертвами бедствия, катастрофы или насилия), обсессивно-компульсивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство; аффективными расстройствами, такими

10 как депрессия и биполярное расстройство; а также психотическими расстройствами, такими как шизофрения и бредовое расстройство. Нарушение памяти, характерный признак нейродегенеративных заболеваний, таких как, но не ограничиваясь этим, болезнь Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона, амиотрофический латеральный склероз (ALS), спинально-церебеллярная атаксия, а также старение, также может

15 подлежать лечению с применением соединений формулы (I) (например, формулы (II)). Кроме того, описанные соединения могут применяться для лечения привыкания к лекарственным средствам путем подавления поведения поиска лекарственного средства.

[0238] Ингибиторы HDAC, например, избирательные ингибиторы HDAC1 и/или HDAC2, также могут применяться для лечения серповидноклеточной болезни (SCD) и

20 β -талассемии (bT). Они также могут применяться при лечении аффективных расстройств или расстройств головного мозга с измененной хроматин-опосредованной нейропластичностью (Schoreder, et al., PLoS ONE 8(8): e71323 (2013)).

[0239] В другом аспекте предлагается способ предупреждения или лечения связанного с гемоглобином расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение

25 терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения формулы (I) (например, формулы (II)) могут применяться для лечения пациентов с серповидноклеточной анемией или β -талассемией. В различных случаях соединение представляет собой избирательный в отношении HDAC1 и/или HDAC2

30 ингибитор и применяется для предупреждения или лечения связанного с гемоглобином расстройства (например, серповидноклеточной анемии или β -талассемии).

[0240] Дополнительно предлагается способ предупреждения или лечения аффективного расстройства или расстройств головного мозга с измененной хроматин-опосредованной нейропластичностью у пациента, нуждающегося в этом, включающий

35 введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения формулы (I) (например, формулы (II)) могут применяться для лечения пациентов с аффективным расстройством.

[0241] В дополнительном аспекте в настоящей заявке предлагаются способы лечения

40 неврологического состояния (например, атаксии Фридрейха (FRDA), миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона, спинально-церебеллярной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического латерального склероза, болезни Ниманна-Пика, болезни Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, болезни Альцгеймера или шизофрении, биполярного

45 расстройства и связанных заболеваний), который включает введение соединения формулы (I) (например, формулы (II)), описанного в данном документе, пациенту с неврологическим состоянием.

[0242] В другом аспекте в настоящей заявке предлагается применение соединения

формулы (I) (например, формулы (II)), описанного в данном документе, при получении лекарственного препарата для лечения или предупреждения неврологического состояния (например, атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона, спинально-цереbellарной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического латерального склероза, болезни Ниманна-Пика, болезни Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии или болезни Альцгеймера); влияющего на память состояния или заболевания, рака; или воспалительного расстройства, или инфекции *Plasmodium falciparum* (например, малярии).

[0243] В дополнительном аспекте в настоящей заявке предлагается набор для лечения или предупреждения расстройства, выбранного из неврологического расстройства (например, атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона, спинально-цереbellарной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического латерального склероза, спинальной и бульбарной мышечной атрофии или болезни Альцгеймера), влияющего на память состояния или заболевания, рака, воспалительного расстройства или инфекции *Plasmodium falciparum* (например, малярии), у пациента, нуждающегося в этом, содержащий (i) соединение формулы (I) (например, формулы (II)), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и (ii) инструкции, содержащие руководство по введению указанного соединения указанному пациенту.

[0244] В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов способы дополнительно включают анализ активности кандидатного соединения в отношении повышения экспрессии одного или более генов, экспрессия которых снижается при неврологическом состоянии (например, генов фратаксина, хантингтина, полученного из головного мозга нейротрофического фактора (BDNF), 1-альфа-коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PGC1A), атаксина, умственной отсталости, обусловленной ломкой X-хромосомой (FMR1), протеинкиназы миотонической дистрофии (DMPK) или андрогенового рецептора). В некоторых вариантах осуществления изобретения активность кандидатного соединения в отношении повышения экспрессии одного или более генов, экспрессия которых снижается при неврологическом состоянии, измеряют у животных, например, в животной модели неврологического состояния.

[0245] В некоторых вариантах осуществления вышеуказанных способов способ повторяют для ряда тестируемых соединений (например, по меньшей мере 10, 20, 50, 100, 200, 500 или 1000 тестируемых соединений).

[0246] В другом аспекте в настоящей заявке предлагаются способы лечения неврологического состояния (например, атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона, спинально-цереbellарной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического латерального склероза, спинальной и бульбарной мышечной атрофии или болезни Альцгеймера), которые включают осуществление любого из вышеуказанных способов, составление кандидатного соединения в фармацевтическую композицию и введение фармацевтической композиции пациенту с неврологическим состоянием.

[0247] Для ингибиторов HDAC было продемонстрировано наличие противомалерийной активности (Andrews et al., 2000, Int. J. Parasitol., 30:761-768; Andrews et al., Antimicrob. Agents Chemother., 52:1454-61). Настоящее изобретение предлагает способы лечения инфекции *Plasmodium falciparum* (например, малярии) у пациента, нуждающегося в этом.

[0248] Ингибиторы HDAC также могут применяться для лечения инфекционного заболевания, такого как вирусные инфекции. Например, посредством обработки ВИЧ-инфицированных клеток ингибиторами HDAC и антиретровирусными лекарственными препаратами возможно уничтожение вируса в обработанных клетках (Blazkova J et al J Infect Dis. 2012 Sep 1;206(5):765-9; Archin NM et al Nature 2012 Jul 25, 487(7408):482-5). Настоящее изобретение предлагает способы лечения ВИЧ-инфекции у нуждающихся в этом.

Фармацевтические композиции

[0249] Ингибиторы HDAC могут быть введены в чистом виде или составлены в виде фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции содержат подходящее количество ингибитора HDAC в комбинации с подходящим носителем и необязательно другими применимыми ингредиентами.

[0250] Приемлемые соли соединений формулы (I) (например, формулы (II)), описанных в данном документе, включают в себя, но не ограничиваются этим, соли, полученные из следующих кислот: алкил-, алкенил-, арил-, алкиларил- и алкениларил-моно-, ди- и трикарбоновых кислот с 1-20 атомами углерода, необязательно замещенных 1-4 гидроксильными; алкил-, алкенил-, арил-, алкиларил- и алкениларил-моно-, ди- и трисульфоновых кислот с 1-20 атомами углерода, необязательно замещенных 1-4 гидроксильными; двухосновных кислот и минеральных кислот. Примеры включают хлористоводородную; бромистоводородную; серную; азотную; фосфорную; молочную (в том числе (+)-L-молочную, (+/-)-DL-молочную); фумаровую; глутаровую; малеиновую; уксусную; салициловую; п-толуолсульфоновую; винную (в том числе (+)-L-винную); лимонную; метансульфоновую; муравьиную; малоновую; янтарную; нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоты. Также фармацевтически приемлемые соли могут быть получены в виде аминных солей, аммонийных солей, солей либо щелочного металла, либо щелочноземельного металла, таких как соли натрия, калия или кальция на основе группы карбоновой кислоты. Они образуются из оснований щелочного металла или щелочноземельного металла, или из аминных соединений.

[0251] Фармацевтические композиции соединений формулы (I) (например, формулы (II)), описанных в данном документе, подходящие для перорального введения, могут быть в форме (1) дискретных элементов, таких как капсулы, саше, таблетки или леденцы для рассасывания, каждый из которых содержит предварительно определенное количество ингибитора HDAC; (2) порошка или гранул; (3) болюса, электуария или пасты; (4) раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости или (5) жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Композиции, подходящие для местного введения в полости рта, например буккально или сублингвально, включают в себя леденцы для рассасывания. Композиции, подходящие для парентерального введения, включают в себя водные и безводные стерильные суспензии или растворы для инъекций. Композиции, подходящие для ректального введения, могут быть представлены в виде суппозитория.

[0252] Фармацевтические композиции соединений формулы (I) (например, формулы (II)), описанных в данном документе, могут быть составлены с применением твердого или жидкого носителя. Твердый или жидкий носитель должен быть совместим с другими ингредиентами состава и должен быть безвредным для реципиента. Если фармацевтическая композиция находится в форме таблетки, то ингибитор HDAC смешивают с носителем, обладающим необходимыми свойствами спрессовывания в подходящих пропорциях и уплотнения в требуемую форму и с требуемым размером. Если композиция находится в форме порошка, то носитель представляет собой

тонкоизмельченное твердое вещество в смеси с тонкоизмельченным активным ингредиентом. Порошки и таблетки могут содержать до 99% активного ингредиента. Подходящие твердые носители включают в себя, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, поливинилпирролидин, легкоплавкие воска и ионообменные смолы. Твердый носитель может содержать одно или более веществ, которые могут выступать в качестве ароматизирующих средств, смазывающих средств, солюбилизаторов, суспендирующих средств, наполнителей, веществ, способствующих скольжению, добавок для прессования, связующих веществ или средств для улучшения распадаемости таблеток. Подходящий носитель также может представлять собой инкапсулирующий материал.

[0253] Если композиция представляет собой раствор, суспензию, эмульсию, сироп, крепкий настой или композицию под давлением, то могут применяться жидкие носители. В данном случае ингибитор HDAC растворяют или суспендируют в фармацевтически приемлемом жидком носителе. Подходящие примеры жидких носителей для перорального и парентерального введения включают в себя (1) воду; (2) спирты, например одноатомные спирты и многоатомные спирты, такие как гликоли, и их производные; а также (3) масла, например фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло. Для парентерального введения носитель также может представлять собой масляный сложный эфир, такой как этилолеат и изопропилмиристат. Жидкие носители для композиций под давлением включают в себя галогенированный углеводород или другие фармацевтически приемлемые распыляющие вещества. Жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солюбилизаторы; эмульгаторы; буферы; консерванты; подсластители; ароматизирующие средства; суспендирующие средства; загустители; красящие вещества; регуляторы вязкости; стабилизаторы; осморегуляторы; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия; антиоксиданты и бактериостатические средства. Другие носители включают в себя таковые, применяемые для составления леденцов для рассасывания, такие как сахароза, гуммиарабик, трагакантовая камедь, желатин и глицерин, а также таковые, применяемые при составлении суппозиторий, такие как масло какао или полиэтиленгликоль.

[0254] В композиции, подлежащей введению внутривенно или внутрибрюшинно посредством инфузии или инъекции, растворы ингибитора HDAC могут быть получены в воде, необязательно смешаны с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине, а также их смесях и в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Композиция, подходящая для инъекции или инфузии, может включать в себя стерильные водные растворы, или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые адаптированы для получения стерильных инъекционных или инфузионных растворов либо дисперсий для немедленного приема, необязательно инкапсулированные в липосомах. Во всех случаях окончательная лекарственная форма должна быть стерильной, текучей и устойчивой в условиях изготовления и хранения. Жидкий носитель или среда могут представлять собой растворитель или жидкую дисперсную среду, описанную выше. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, посредством образования липосом, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или посредством применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с

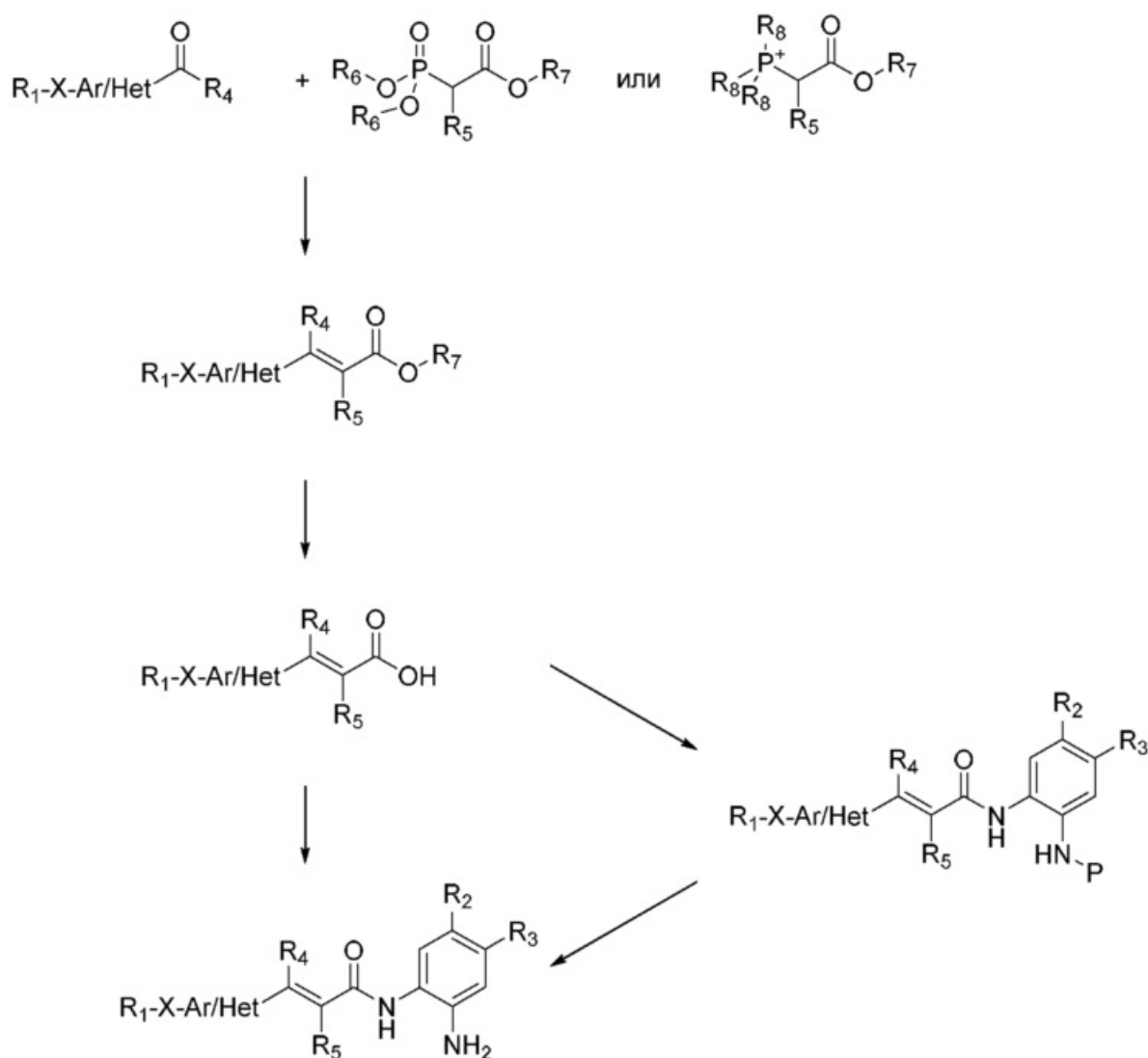
помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях она будет предпочтительно содержать изотонические средства, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть достигнуто за счет применения в композициях средств, замедляющих всасывание, например моностеарата алюминия и желатина. Стерильные инъекционные растворы получают посредством введения ингибитора HDAC в требуемом количестве в подходящем растворителе с некоторыми другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрацией.

В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов предпочтительные способы получения представляют собой технологии вакуумной сушки и сублимационной сушки, с помощью которых получают порошок ингибитора HDAC, а также любого дополнительного требуемого ингредиента, присутствующего в предварительно стерилизованных посредством фильтрации растворах.

[0255] Фармацевтические композиции могут находиться в форме однократной дозы или многократных доз либо в форме, которая обеспечивает медленное или контролируемое высвобождение ингибитора HDAC. Каждая однократная доза может находиться в форме таблетки, капсулы или упакованной композиции, такой как, например, пакетированный порошок, флакон, ампула, предварительно заполненный шприц или саше, содержащее жидкости. Форма однократной дозы также может соответствовать подходящему числу любых таких композиций в упакованной форме. Фармацевтические композиции в форме многократных доз могут быть упакованы в контейнеры, такие как запаянные ампулы и флаконы. В данном случае ингибитор HDAC может храниться в высушенном сублимацией (лиофилизированном) состоянии, для которого требуется лишь добавление стерильного жидкого носителя непосредственно перед применением. Кроме того, растворы для инъекций и суспензии для немедленного приема могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных выше.

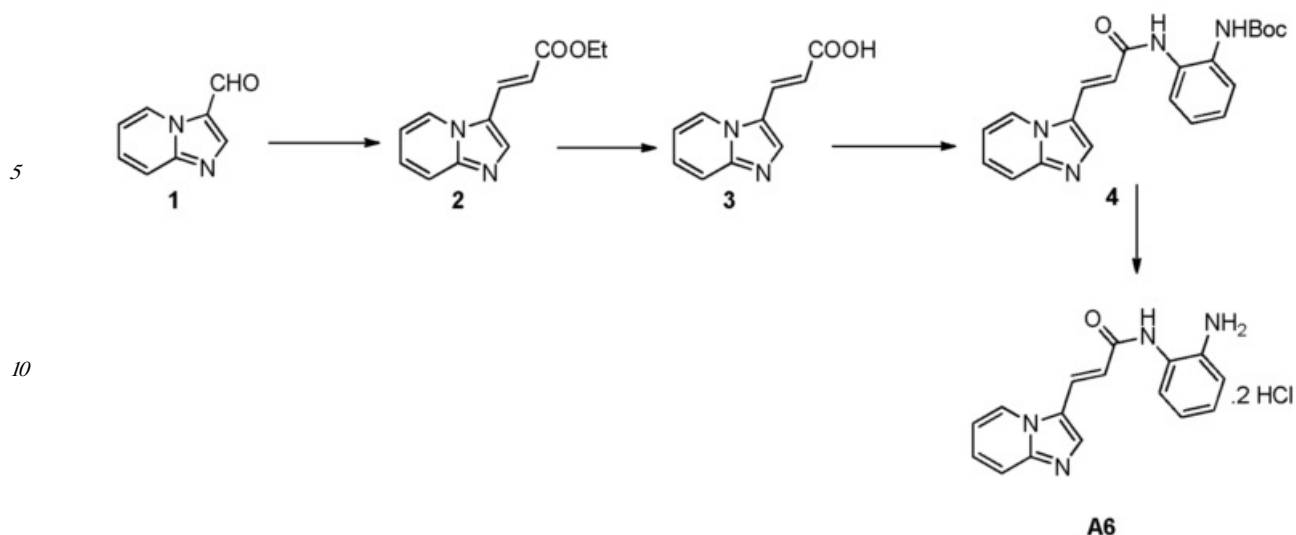
ПРИМЕРЫ

Способ А



[0256] Соединения, описанные в данном документе, где $n=1$ и где R_1 , X , Ar/Het , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 определены, как описано где-либо в данном документе, могут быть получены посредством реакции моно- или бициклического гетероциклического альдегида или кетона, синтезированных с применением способов, хорошо известных специалисту в данной области техники (см., например, Joule JA and Mills K, *Heterocyclic Chemistry*, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA), с реагентом Виттига или Хорнера-Уодсворта-Эммонса с образованием γ -замещенного акрилатного сложного эфира. После омыления получают замещенный или незамещенный N-(о-аминофенил)амид посредством реакции с образованием амида из акриловой кислоты с защищенным или незащищенным, замещенным или незамещенным о-фенилендиамином, где P представляет собой защитную группу, определенную в Wuts PGM and Greene TW, 2006, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены после снятия защиты, в случае необходимости, с применением способов, которые хорошо известны специалисту в данной области техники и которые описаны, например, в Wuts PGM and Greene TW, 2006, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.

Пример 1: гидрохлоридная соль (E)-N-(2-аминофенил)-3-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)акриламида A6



[0257] (E)-Этил-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акрилат: (Этоксикарбонилметил) трифенилфосфоран (0,72 г, 2,05 ммоль) добавляли в раствор имидазо[1,2-а]пиридин-3-карбальдегида (0,25 г, 1,71 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 65°C. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (EtOAc) (20 мл) и гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл). Органический слой промывали водой (3×20 мл) и соевым раствором (15 мл). Его высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 50-80% EtOAc в гексанах с получением чистого (E)-этил-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акрилата (0,19 г) в виде белого твердого вещества. ЭР⁺ (M+H)⁺ 217.

[0258] (E)-3-(Имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акриловая кислота: 1 М водный раствор КОН (2,2 мл) добавляли в раствор (E)-этил-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акрилата (0,19 г, 0,88 ммоль) в EtOH:ТГФ (1:1 об./об.) (10 мл). Полученный в результате раствор нагревали при 50°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь выпаривали, и добавляли к остатку воду (10 мл). Данный раствор осторожно подкисляли до pH 4 с помощью 3 М водного раствора HCl. Поскольку продукт, (E)-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акриловая кислота, был растворим в воде, раствор концентрировали при пониженном давлении, и твердый остаток использовали непосредственно на следующей стадии. ЭР⁺ (M+H)⁺ 189.

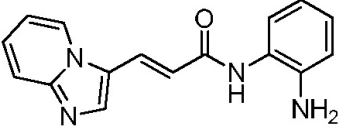
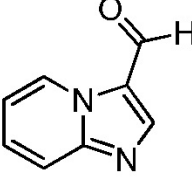
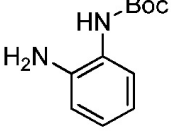
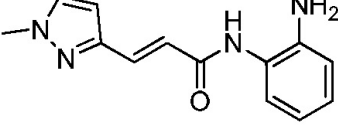
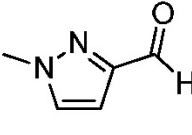
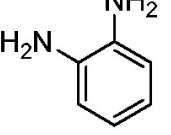
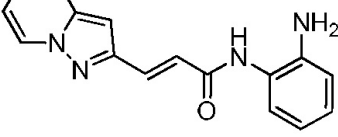
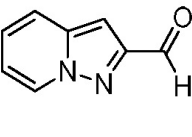
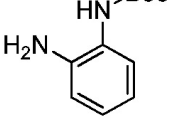
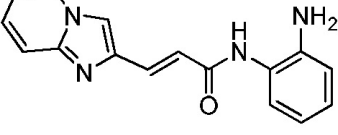
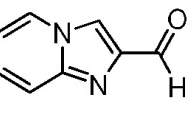
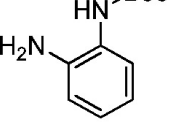
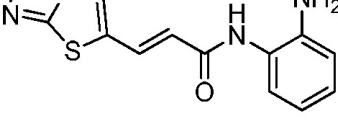
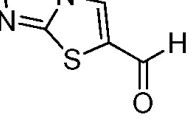
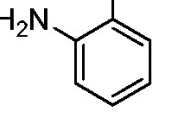
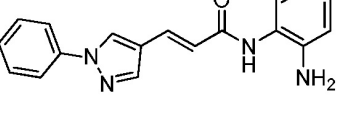
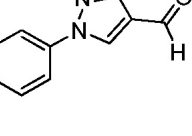
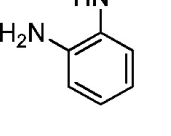
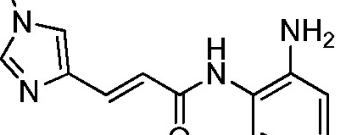
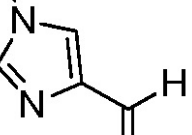
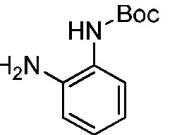
[0259] (E)-трет-Бутил(2-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акриламидо)фенил)карбамат: Диизопропилэтиламин (ДИПЭА, 0,34 г, 2,63 ммоль) добавляли в раствор (E)-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акриловой кислоты (0,17 г, 0,88 ммоль) в 20 мл дихлорметана (ДХМ). После добавления трет-бутил-2-аминофенилкарбамата (0,22 г, 1,65 ммоль) и 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфата (ГАТУ, 0,43 г, 1,14 ммоль) реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ, реакционную смесь промывали насыщенным бикарбонатом натрия (NaHCO₃) и соевым раствором. Ее высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного (E)-трет-бутил(2-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акриламидо)фенил)карбамата. Твердое вещество промывали этилацетатом (50 мл) и насыщенным NaHCO₃

с получением чистого продукта в виде светлоокрашенного твердого вещества (0,11 г).

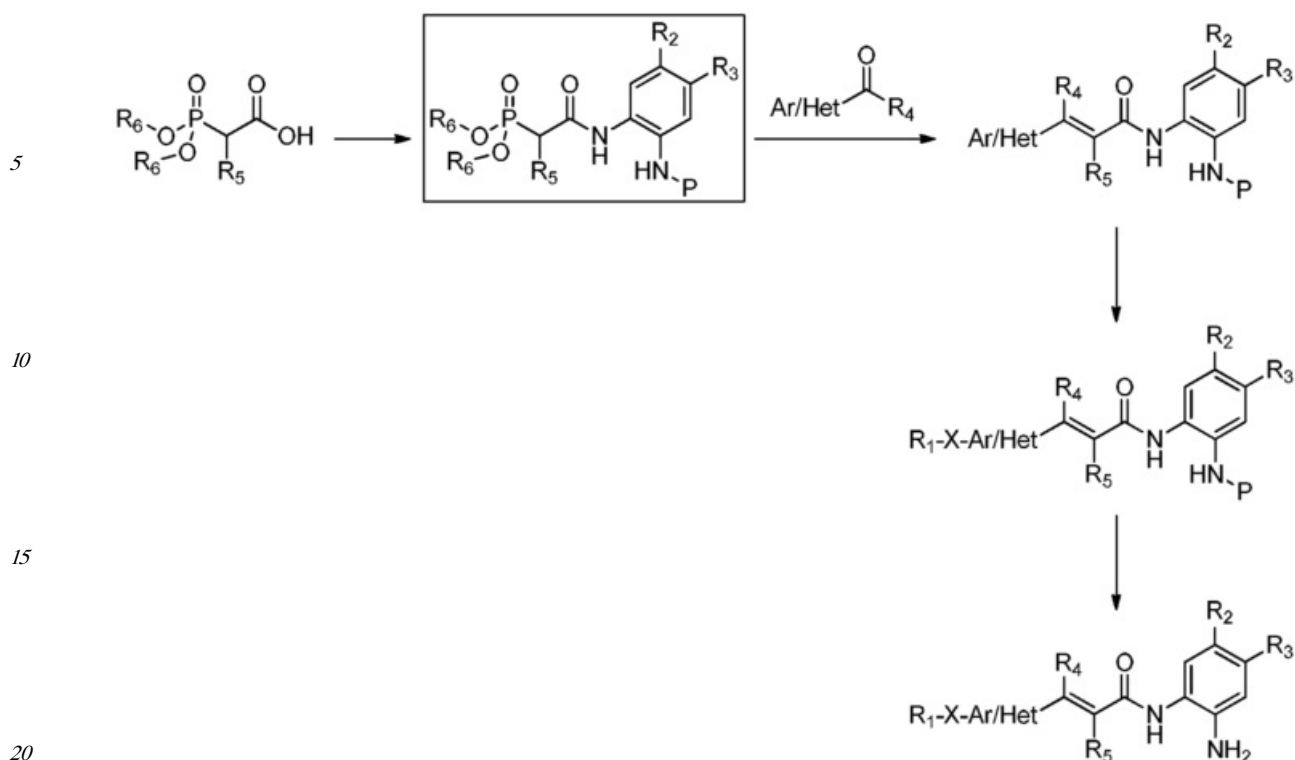
$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 379$.

[0260] (E)-N-(2-Аминофенил)-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акриламид: 4 М раствор HCl в диоксане (2,5 мл) добавляли в раствор (E)-трет-бутил(2-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акриламидо)фенил)карбамата (0,11 г, 0,29 ммоль) в диоксане (2,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Наблюдали образование осадка. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ/МС, реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл), и соль фильтровали, промывали эфиром и высушивали в течение ночи с получением соли HCl с (E)-N-(2-аминофенил)-3-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)акриламидом (80 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 9,04-9,13 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,17 (д, J=15,8 Гц, 1H), 8,00-8,13 (м, 2H), 7,66 (тд, J=6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,42-7,58 (м, 4H), 7,21 (д, J=15,8 Гц, 1H); $\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 279,2$.

ТАБЛИЦА Способ А					
Соединение	Структура	альдегид	диамин	МС	ЯМР
A1				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 260$	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,57 (д, J=15,1 Гц, 1H), 7,52-7,62 (м, 1H), 7,20 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=15,1 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=8,0, 7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 2,67-2,79 (м, 3H)
A2				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 243$	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,88 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,54 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=7,8, 1,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H)
A3				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 260$	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,50 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,05 (тд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=15,7 Гц, 2H), 6,87 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (тд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 2,31 (с, 1H)
A4				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 244$	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,01 (с, 1H), 7,48 (д, J=15,4 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=8,0, 7,3, 1,4 Гц, 1H), 6,84 (д, J=15,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H)
A5				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 244$	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,49 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=8,0, 7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,73 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 2,31 (с, 3H)

5	A6 (соль)				ЭР ⁺ (M+ H) ⁺ 279	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 9,09 (дт, J=7,1, 0,8 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,17 (д, J=15,7 Гц, 1H), 8,10 (ддд, J=9,1, 6,9, 1,1 Гц, 1H), 8,03 (дт, J=9,1, 1,2 Гц, 1H), 7,66 (тд, J=6,9, 1,4 Гц, 1H), 7,43-7,60 (м, 4H), 7,21 (д, J=15,7 Гц, 1H)
10	A7				ЭР ⁺ (M+ H) ⁺ 243	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,59 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=15,8 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=15,8 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,5 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H)
15	A8					¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,50 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,73 (д, J=15,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17-7,29 (м, 2H), 7,06 (д, J=15,7 Гц, 2H), 7,05 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,83-6,97 (м, 3H), 6,75 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H)
20	A9 (соль)				ЭР ⁺ (M+ H) ⁺ 279	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,82 (дт, J=7,0, 1,1 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,06 (ддд, J=9,1, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,96 (дт, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,84 (д, J=15,9 Гц, 1H), 7,45-7,57 (м, 5H), 7,22 (д, J=15,9 Гц, 1H)
25	A10				ЭР ⁺ (M+ H) ⁺ 285	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,11 (с, 1H), 7,78 (д, J=15,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=8,2, 7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (ддд, J=7,8, 7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,56 (д, J=15,4 Гц, 1H)
30	A11				ЭР ⁺ (M+ H) ⁺ 305	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,53 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,64 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,51 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,35 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,04 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,74 (т, J=7,7 Гц, 1H)
35	A12				ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 243	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,69 (с, 1H), 7,51 (д, J=15,4 Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,19 (дд, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (дт, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J=15,4 Гц, 1H), 6,74 (дт, J=8, 1,2 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H)

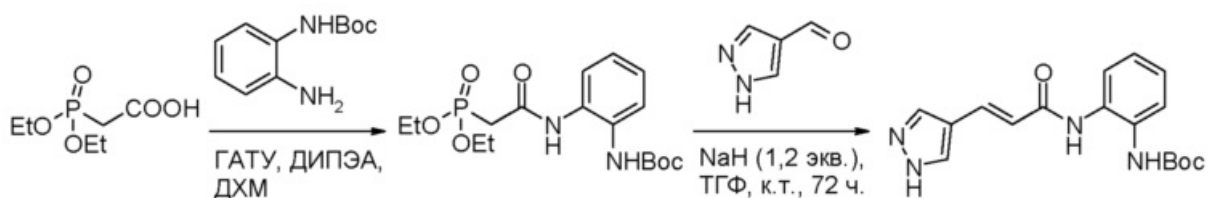
Способ В



[0261] Соединения, описанные в данном документе, где $n=1$ и R_1 , X , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Ar/Het определены, как определено где-либо в данном документе, могут быть получены посредством получения дополнительного промежуточного соединения $Ar/Het-CR_4=CR_5-CO-NH-C_6H_2R_2R_3(NH-P)$, где P представляет собой защитную группу, определенную в, например, Wuts PGM and Greene TW, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, и $NH-P$ находится в орто-положении по отношению к группе $CO-NH$, т.е. в положениях 1 и 2 ароматического кольца.

[0262] Таким образом, карбоновая кислота, представляющая собой реагент Виттига или Хорнера-Уодсворта-Эммонса, полученная с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области техники, таких как реакция Арбузова, может взаимодействовать с соответствующим образом моно-защищенным замещенным или незамещенным о-фенилендиамин. Данное соединение затем взаимодействует с моноциклическим или бициклическим гетероциклическим альдегидом или кетоном с образованием соответствующего γ -замещенного акриламида. Данное дополнительное промежуточное соединение может быть дериватизировано с образованием соединений по настоящему изобретению с помощью взаимодействия с различными R_1-X -содержащими реагентами с применением технологий сочетания, хорошо известных специалисту в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь этим, реакция сочетания Сузуки, реакция сочетания Хека, алкилирование, ацилирование. С аналогичного промежуточного соединения также легко может быть снята защита с образованием соединения, где R_1 представляет собой H , а X представляет собой одинарную связь.

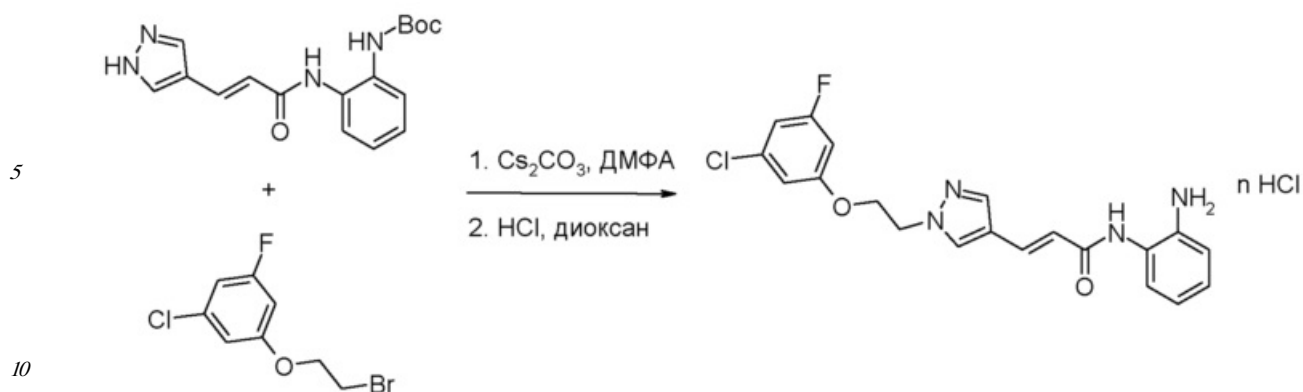
Пример 2. Дополнительное промежуточное соединение (Е)-трет-бутил(2-(3-(1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамат



[0263] Трет-бутил(2-(2-(диэтоксифосфорил)ацетамидо)фенил)карбамат: ДИПЭА (5,16 г, 6,90 мл, 40 ммоль) и трет-бутил-2-аминофенилкарбамат (2,08 г, 10 ммоль) добавляли в раствор 2-(диэтоксифосфорил)уксусной кислоты (2,15 г, 11 ммоль) в ДХМ (120 мл). После этого смесь перемешивали в течение десяти минут, в реакцию добавляли ГАТУ (4,56 г, 12 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 6 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ, реакционную смесь промывали насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором. Ее высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который растирали в порошок с 30% об./об. гексанами в EtOAc в течение 30 мин. Твердое вещество фильтровали, промывали 30% гексанами в EtOAc и высушивали с получением 2,92 г трет-бутил(2-(2-(диэтоксифосфорил)ацетамидо)фенил)карбамата в виде грязно-белого твердого вещества с 76% выходом. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,64 (д, 1H, $J=8,4$ Гц), 7,37 (дд, 1H, $J=1,8$ Гц, 8,1 Гц), 7,07-7,24 (м, 2H), 4,20 (м, 4H), 3,15 (д, 2H, $J=21,9$ Гц), 1,51 (с, 9H), 1,35 (т, 6H, $J=6,9$ Гц), МС: $\text{ЭР}^+(\text{M}+\text{Na})^+$: 410

[0264] (Е)-Трет-бутил(2-(3-(1H-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамат: 60% суспензию NaH в парафиновом масле (192 мг, 5 ммоль) добавляли порциями в раствор трет-бутил(2-(2-(диэтоксифосфорил)ацетамидо)фенил)карбамата (1,93 г, 5 ммоль) в безводном ТГФ (25 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. перед нагреванием до комнатной температуры. Затем добавляли 1H-пиразол-4-карбальдегид (400 мг, 4,16 ммоль), растворенный в безводном ТГФ (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч. в атмосфере азота. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ, смесь разбавляли EtOAc (80 мл) и гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл). Отделяли органический слой и промывали водой (40 мл) и соевым раствором (20 мл). Его высушивали над безводным Na_2SO_4 , и твердое вещество фильтровали. Фильтрат выпаривали в вакууме. Выделенное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в гексанах с получением 986 мг (Е)-трет-бутил(2-(3-(1H-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 7,93 (ушир. с, 2H), 7,64 (д, 1H, $J=15,6$ Гц), 7,56 (д, 1H, $J=7,2$ Гц), 7,45 д, 1H, $J=7,8$ Гц), 7,11-7,24 (м, 2H), 6,59 (д, 1H, $J=15,6$ Гц), 1,50 (с, 9H), МС: $\text{ЭР}^+(\text{M}+\text{Na})^+$: 351.

Пример 3. Гидрохлоридная соль (Е)-N-(2-аминофенил)-3-(1-(2-(3-хлор-5-фторфенокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)акриламида В5



[0265] (Е)-Трет-бутил(2-(3-(1-(2-(3-хлор-5-фторфенокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамат: Карбонат цезия (98 мг, 0,30 ммоль) добавляли в раствор (Е)-трет-бутил(2-(3-(1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата (100 мг, 0,30 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл). Затем добавляли раствор 1-(2-бромэтокс)-3-хлор-5-фторбензола (76 мг, 0,30 ммоль) в ДМФА (1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Ее разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (2×40 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Выпаренное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в гексанах с получением 144 мг (Е)-трет-бутил(2-(3-(1-(2-(3-хлор-5-фторфенокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата в виде белого твердого вещества. МС: $\text{ЭР}^+(\text{M}+\text{Na})^+$: 523.

[0266] (Е)-N-(2-Аминофенил)-3-(1-(2-(3-хлор-5-фторфенокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламид: 4 М раствор HCl в диоксане (2 мл) добавляли в раствор (Е)-трет-бутил(2-(3-(1-(2-(3-хлор-5-фторфенокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата (118 мг, 0,23 ммоль) в диоксане (3 мл), и смесь перемешивали в течение 6 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (15 мл). Соль фильтровали, промывали EtOAc и высушивали в течение ночи с получением 99 мг соли хлористоводородной кислоты и (Е)-N-(2-аминофенил)-3-(1-(2-(3-хлор-5-фторфенокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламида в виде грязно-белого твердого вещества. МС: $\text{ЭР}^+(\text{M}+\text{Na})^+$: 423.

Пример 4. Гидрохлоридная соль (Е)-N-(2-аминофенил)-3-(1-(2-(3,5-дифторфенокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламида В3

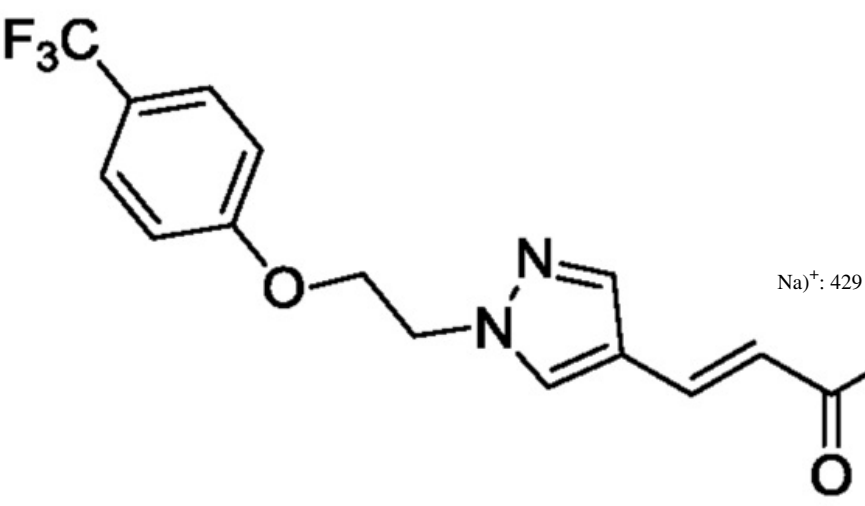
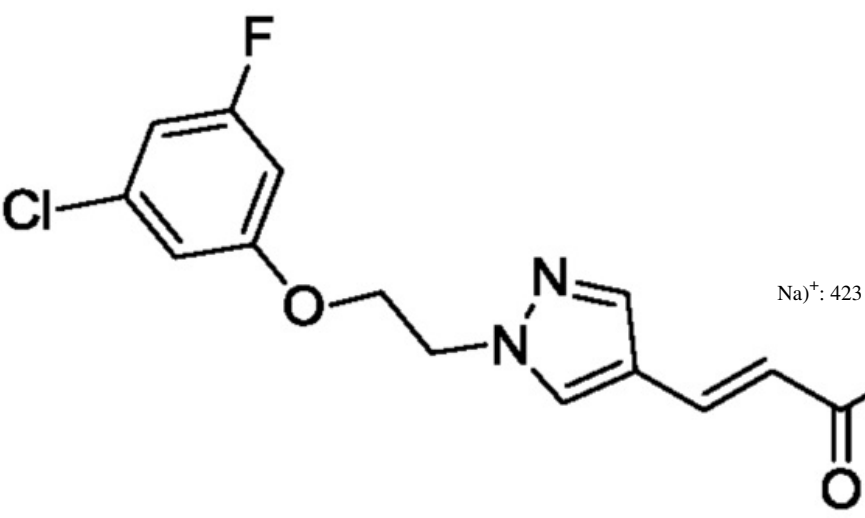
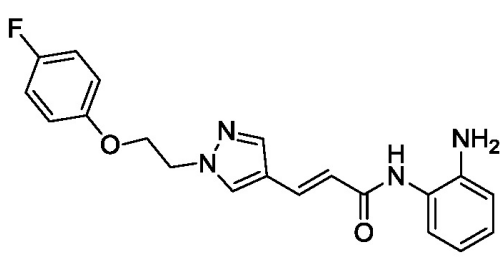
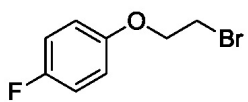
[0267] (Е)-Трет-бутил(2-(3-(1-(2-(3,5-дифторфенокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамат: Как описано выше для синтеза В5, карбонат цезия (64 мг, 0,27 ммоль), затем раствор 1-(2-бромэтокс)-3,5-дифторбензола (76 мг, 0,30 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли в раствор (Е)-трет-бутил(2-(3-(1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата (90 мг, 0,27 ммоль) в безводном ДМФА (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем ее разбавляли 30 мл EtOAc и промывали водой (2×40 мл) и соевым раствором (10 мл). Органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 и фильтровали.

Концентрированный фильтрат очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в гексанах с получением после выпаривания при пониженном давлении смешанных фракций 123 мг (Е)-трет-бутил(2-(3-(1-(2-(3,5-дифторфенокси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата в виде белого твердого вещества. МС: $\text{ЭР}^+(\text{M}+\text{Na})^+$: 507.

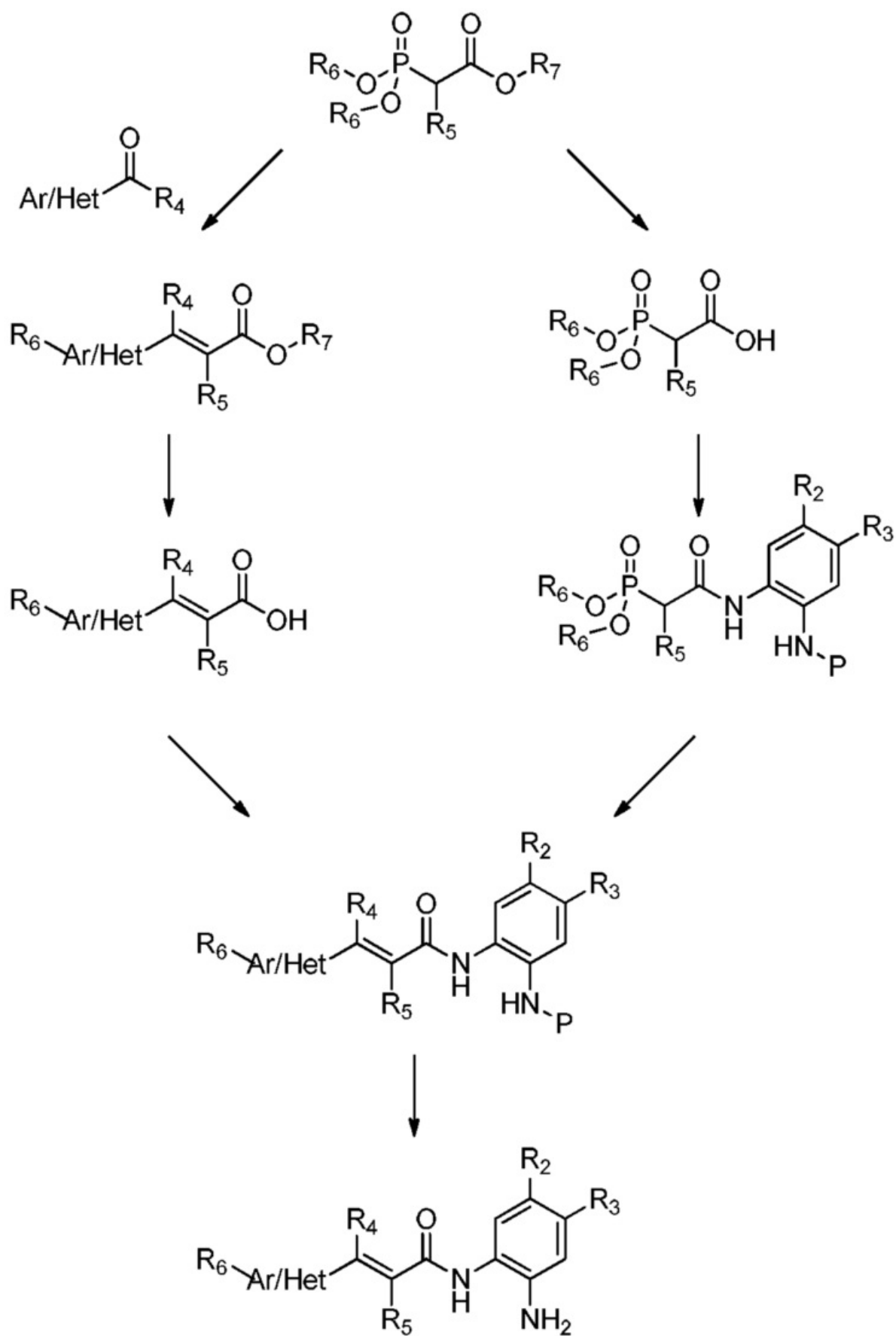
[0268] (E)-N-(2-Аминофенил)-3-(1-(2-(3,5-дифторфенокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)акриламид: Раствор (E)-трет-бутил(2-(3-(1-(2-(3,5-дифторфенокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата (113 мг, 0,23 ммоль) в диоксане (3 мл) смешивали с 4 М раствором HCl в диоксане (2 мл). Смесь перемешивали в течение 6 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (15 мл). Соль фильтровали, промывали EtOAc и высушивали в течение ночи до 92 мг соли хлористоводородной кислоты и (E)-N-(2-аминофенил)-3-(1-(2-(3,5-дифторфенокси)этил)-1H-пиразол-4-ил)акриламида в виде грязно-белого твердого вещества. МС: ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,07 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,70 (д, J=15,4 Гц, 1H), 7,28-7,54 (м, 4H), 6,62 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,45-6,57 (м, 3H), 4,55 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,37 (т, J=5,2 Гц, 2H) ЭР $^+$ (M+Na) $^+$: 407.

ТАБЛИЦА
Способ В

Соединение	Структура	R ₁ -X-содержащий реагент реакции сочетания	МС	ЯМР
В1 (соль)			ЭР $^+$ (M+H) $^+$ 283	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,13 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,72 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,30-7,62 (м, 4H), 6,65 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,05 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,17-1,46 (м, 1H), 0,56-0,82 (м, 2H), 0,36-0,49 (м, 2H)
В2 (соль)			ЭР $^+$ (M+H) $^+$ 363	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,08 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,73 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,34-7,58 (м, 6H), 7,05 (т, J=9,1 Гц, 2H), 6,63 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,63 (дд, J=15,7, 0,8 Гц, 1H), 6,38 (дт, J=15,7, 6,3 Гц, 1H), 4,95 (дд, J=6,3, 0,8 Гц, 2H)
В3 (соль)			Na $^+$: 407	(CD_3OD) δ : 8,07 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,70 (д, J=15,4 Гц, 1H), 7,28-7,54 (м, 4H), 6,62 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,45-6,57 (м, 3H), 4,55 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,37 (т, J=5,2 Гц, 2H)

5	B4 (соль)	 (CD₃OD) δ: 8,09 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,72 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,40-7,54 (м, 3H), 7,37 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,61 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,59 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,45 (т, J=5,2 Гц, 2H) Na)⁺: 429	 (CD₃OD) δ: 8,07 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,71 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,32-7,57 (м, 4H), 6,77 (дт, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,61 (д, J=15,9 Гц, 1H), 6,66 (дт, J=10,2, 2,2 Гц, 1H), 4,55 (т, J=5,2 Гц, 2H), 4,38 (т, J=5,2 Гц, 2H) Na)⁺: 423
35	B6		 ЭР⁺ (M+ Na)⁺: 367 ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 8,00 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,92-7,07 (м, 3H), 6,82-6,92 (м, 3H), 6,73 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,51 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,31 (т, J=5,2 Гц, 1H)

Способ С



[0269] Соединения, описанные в данном документе, где $n=1$ и R_2, R_3, R_4, R_5 определены

таким образом, как где-либо в данном документе, где Ar/Het представляет собой моно- или бициклический гетероцикл со свободной аминогруппой, и R₆ означает R₁-X, могут быть получены с применением подхода Хорнера-Уодсворта-Эммонса, где соответствующий гетероциклический альдегид или кетон, такой как, но не ограничиваясь

5 этим, 1Н-пиразол-3-карбальдегид, 1Н-пиразол-4-карбальдегид, 1-(1Н-пиразол-4-ил) этанон, 1Н-имидазол-4-карбальдегид, взаимодействует со сложным эфиром диалкоксифосфоноуксусной кислоты с получением соответствующего γ-(N-алкилгетероцикл)акрилатного сложного эфира. Сложный эфир может быть гидролизован, и при этом кислота взаимодействует с защищенным или незащищенным,

10 замещенным или незамещенным о-фенилендиамином с получением соединений по настоящему изобретению после снятия защиты, в случае необходимости, с применением способов, которые хорошо известны специалисту в данной области техники и которые описаны, например, в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.

15 Пример 5. (Е)-N-(2-Амино-5-фторфенил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриламид C2

20

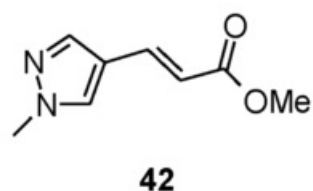
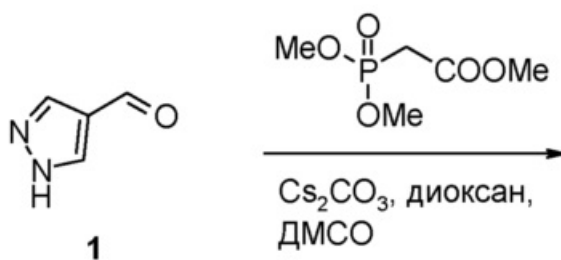
25

30

35

40

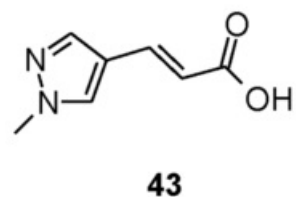
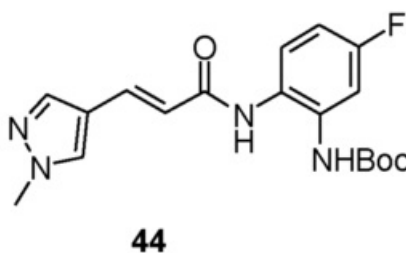
45



$\downarrow$

 KOH, EtOH, H₂O

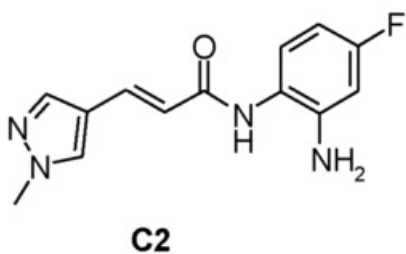
 60°C, 6 ч.



$\downarrow$

 i) 4 н. HCl в диоксане

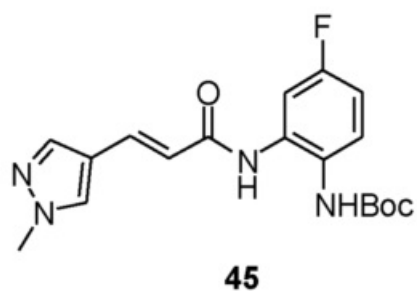
 ii) насыщ. NaHCO₃



$\downarrow$

 ГАТУ, ДИПЭА,

 ДХМ, 16 ч.

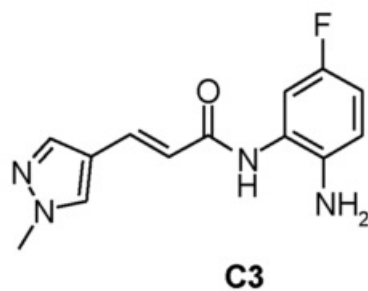


45

$\downarrow$

 i) 4 н. HCl в диоксане

 ii) насыщ. NaHCO₃



C3

[0270] (Е)-Метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акрилат: Cs₂CO₃ (1,304 г, 4 ммоль) добавляли в раствор 1Н-пиразол-4-карбальдегида (0,192 г, 2 ммоль) в диоксане (8 мл)

при комнатной температуре. В полученную суспензию добавляли триметилфосфоноацетат (0,364 г, 0,40 ммоль), затем ДМСО (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Затем ее разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали водой (40 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-100% EtOAc в гексанах с получением (Е)-метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акрилата (0,278 г). ЭР⁺ (М+Н)⁺ 167.

[0271] (Е)-3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)акриловая кислота: (Е)-Метил-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акрилат (0,24 г, 1,45 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли 1 М раствор КОН (5,8 мл), и смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь затем выпаривали при пониженном давлении, и добавляли к остатку воду (10 мл). Данный раствор осторожно подкисляли до pH 4 с помощью 3 М водного раствора HCl. Карбоновую кислоту осаждали и экстрагировали этилацетатом. Слой EtOAc промывали водой (2×10 мл) и соевым раствором (1×15 мл). Его высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением (Е)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриловой кислоты в виде белого твердого вещества (160 мг). ЭР⁺ (М+Н)⁺ 153.

[0272] (Е)-Трет-бутил(5-фтор-2-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамат: ДИПЭА (0,16 г, 1,20 ммоль), 4-фтор-трет-бутил-2-аминофенилкарбамат (0,14 г, 0,64 ммоль) и ГАТУ (0,20 г, 0,52 ммоль) добавляли в раствор (Е)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриловой кислоты (0,061 г, 0,401 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ, органический раствор промывали насыщенным NaHCO₃, затем соевым раствором. Его высушивали над Na₂SO₄, и растворитель выпаривали. Неочищенный (Е)-трет-бутил(5-фтор-2-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамат очищали с помощью колоночной хроматографии с применением градиента 20-80% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ЭР⁺ (М+Н)⁺ 361.

[0273] (Е)-N-(2-Амино-4-фторфенил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриламид: (Е)-Трет-бутил(5-фтор-2-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамат (0,15 г, 0,42 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл). Добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (4 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Наблюдали осаждение соли. Реакционную смесь затем разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл), и неочищенную гидрохлоридную соль фильтровали. Ее перемешивали с насыщенным бикарбонатом натрия (избыток) и фильтровали. Осадок промывали водой и высушивали в вакууме. Получали (Е)-N-(2-амино-4-фторфенил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриламид (73 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 7,88 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,53 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,5, 5,9 Гц, 1H), 6,54 (д, J=15,9 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=10,5, 3,0 Гц, 1H), 6,39 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 4H); ЭР⁺ (М+Н)⁺ 261.

Пример 6. (Е)-N-(2-Амино-4-фторфенил)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриламид СЗ
[0274] (Е)-Трет-бутил(4-фтор-2-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамат: Применяли протокол, описанный выше для синтеза (Е)-трет-бутил(4-фтор-2-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата, с замещением 4-фтор-трет-бутил-2-аминофенилкарбамата (0,14 г, 0,64 ммоль) 5-фтор-аналогом. Таким образом, исходя из (Е)-3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)акриловой кислоты (0,061 г, 0,401 ммоль) в ДХМ (10 мл), получали 0,10 г чистого (Е)-трет-бутил(4-фтор-2-(3-(1-метил-

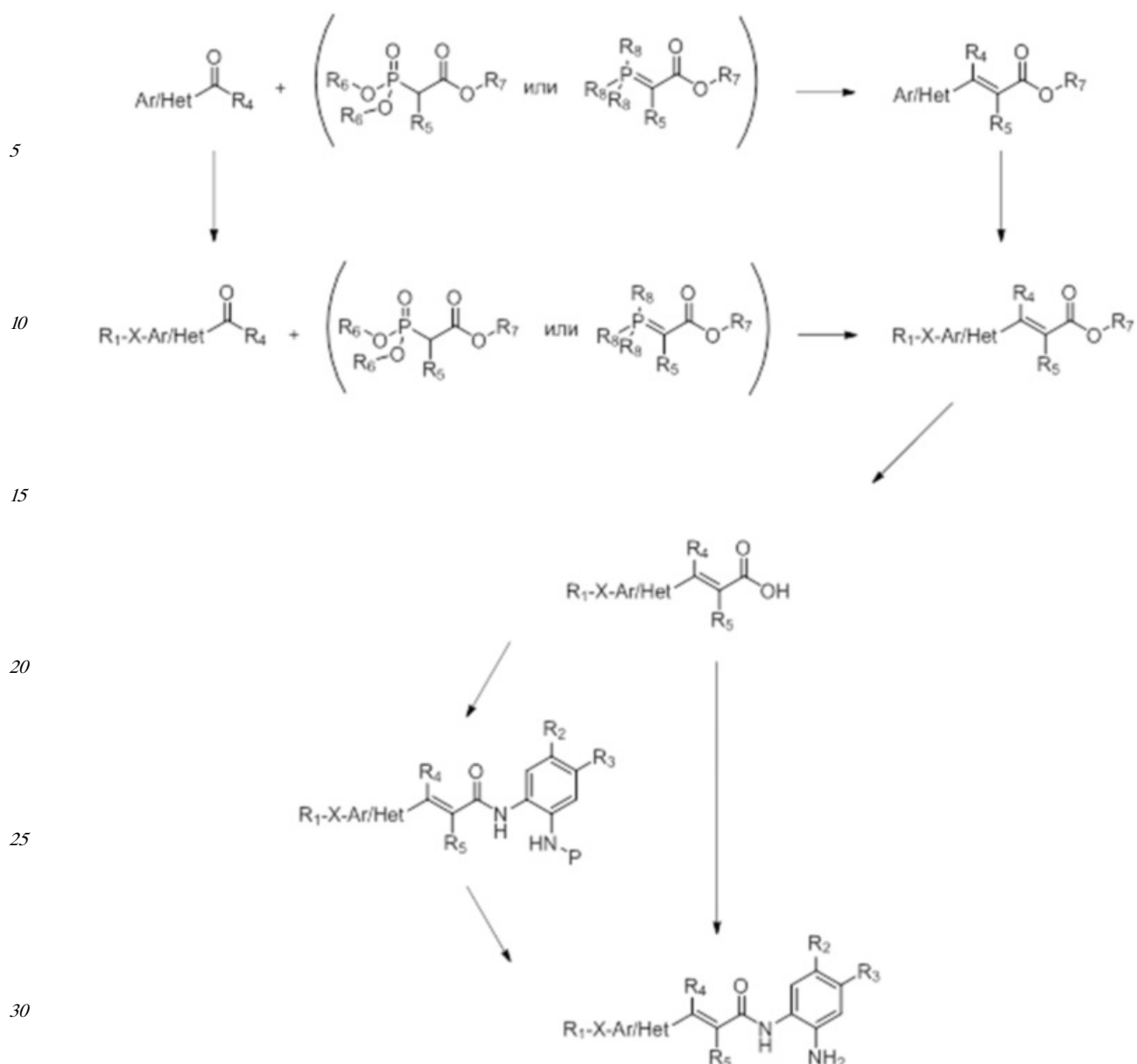
1H-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата в виде грязно-белого твердого вещества после хроматографии на силикагеле. ЭР⁺ (M+H)⁺ 361.

[0275] (E)-N-(2-Амино-5-фторфенил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)акриламид: Удаление защитной группы осуществляли посредством добавления 4 М раствора HCl в диоксане (2,5 мл) в раствор (E)-трет-бутил(4-фтор-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)акриламидо)фенил)карбамата (0,10 г, 0,28 ммоль) в диоксане (2,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл), и осажденную гидрохлоридную соль (E)-N-(2-амино-5-фторфенил)-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)акриламида фильтровали. Ее суспендировали в насыщенном растворе бикарбоната натрия, и смесь перемешивали. Твердое вещество фильтровали и промывали водой, затем высушивали в вакууме с получением чистого продукта (58 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. ЭР⁺ (M+H)⁺ 261.

ТАБЛИЦА
Способ С

Соединение	Структура	R-(RO) ₂ P(O)CH ₂ CO ₂ R	Диамин	МС	ЯМР
C1		CH ₃ -CH ₂ -		ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 257	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,94 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,55 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,20 (к, J=7,4 Гц, 2H), 1,47 (т, J=7,4 Гц, 3H)
C2		CH ₃ -		ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 261	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,88 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,53 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,5, 5,9 Гц, 1H), 6,54 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=10,5, 3,0 Гц, 1H), 6,39 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H)
C3		CH ₃ -		ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 261	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,89 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,56 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=9,9, 2,7 Гц, 1H), 6,78 (тд, J=8,5, 2,7 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 6,56 (д, J=15,7 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H)

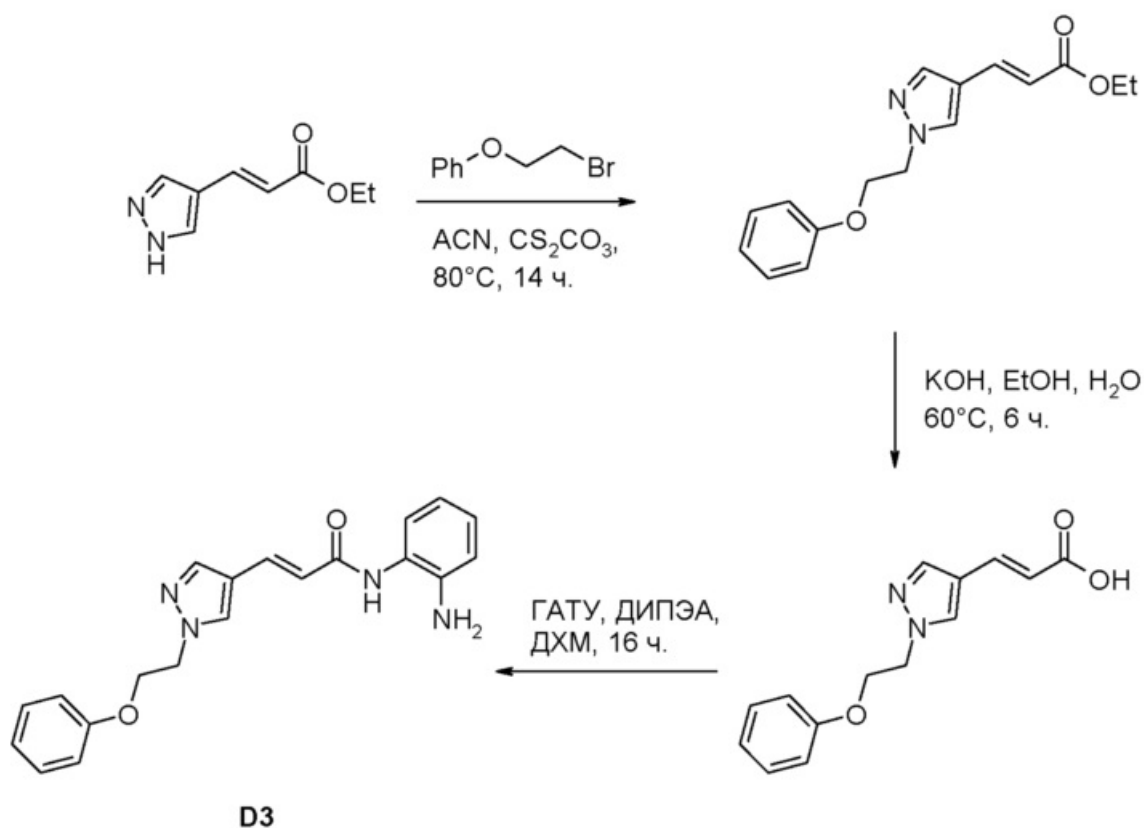
Способ D



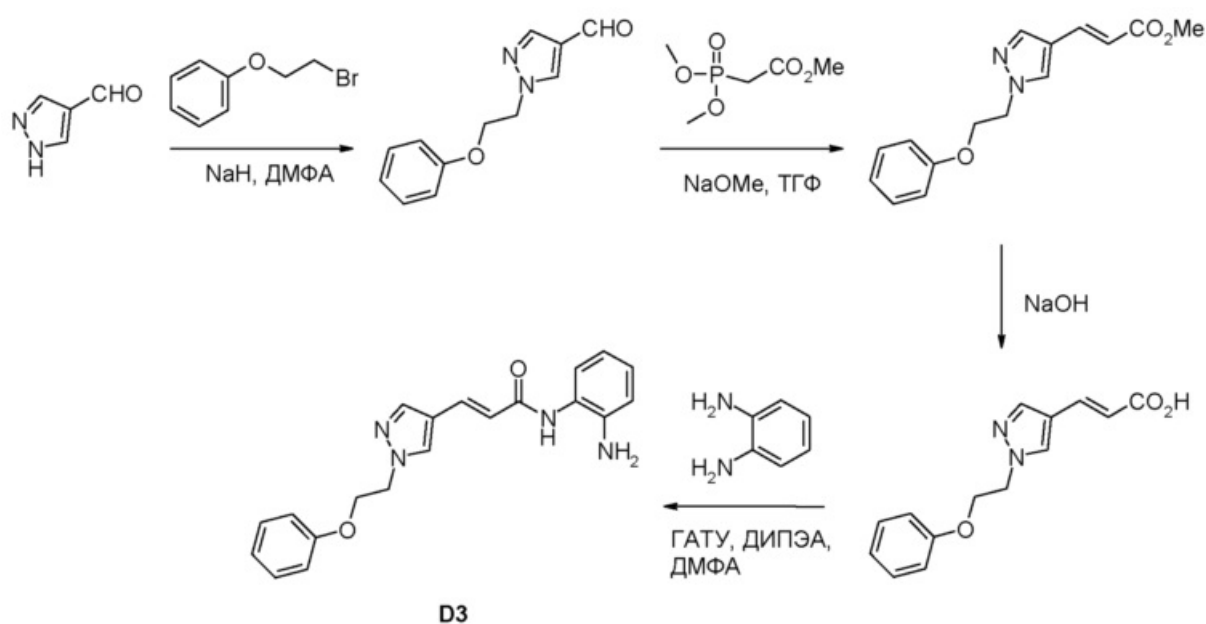
[0276] Соединения, описанные в данном документе, где $n=1$ и R_1 , X , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и Ar/Het определены, как определены где-либо в данном документе, могут быть получены посредством реакции моно- или бициклического гетероциклического альдегида или кетона, который может быть получен с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области техники и подробно описанных в, например, Joule JA and Mills K, Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, с применением сложного эфира диалкоксифосфорилуксусной кислоты или сложного эфира триалкил- или трифенилфосфораниденуксусной кислоты с получением соответствующего γ -(гетероцикл)акрилатного сложного эфира $\text{Ar/Het-CR}_4\text{=CR}_5\text{-COOR}_7$. Фрагмент $R_1\text{-X-}$ может быть введен в данное промежуточное соединение с помощью способов синтеза, хорошо известных специалисту в данной области техники, которые включают в себя, но не ограничиваются этим, реакцию сочетания Хека, реакцию Сузуки, алкилирование, ацилирование. В альтернативном варианте $R_1\text{-X-}$ заместитель может быть соединен с альдегидом или кетоном перед реакцией Виттига или Хорнера-Уодсворта-Эммонса с получением аналогичного промежуточного сложного эфира. Затем сложный эфир может быть гидролизован, и при этом кислота взаимодействует

с защищенным или незащищенным, замещенным или незамещенным о-фенилендиамином с получением соединений по настоящему изобретению после снятия защиты, в случае необходимости, с применением способов, которые хорошо известны специалисту в данной области техники и которые описаны, например, в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.

Пример 7. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-(1-(2-феноксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)акриламид D3



Или в альтернативном варианте



[0277] (E)-Этил-3-(1-(2-феноксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)акрилат: Карбонат цезия (0,490

г, 1,5 ммоль) и 1-(2-бромэтокси)бензол (0,261 г, 1,30 ммоль) добавляли в раствор (Е)-этил-3-(1Н-пиразол-4-ил)акрилата (0,167 г, 1 ммоль) в АСН (8 мл) при комнатной температуре. Суспензию перемешивали в течение ночи при 80°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и осажденные твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-60% EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения (0,203 г, 71%) в виде бесцветного масла. ЭР⁺ (М+Н)⁺ 287.

[0278] (Е)-3-(1-(2-Феноксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)акриловая кислота: В раствор (Е)-этил-3-(1-(2-феноксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)акрилата (0,143 г, 0,5 ммоль) в EtOH (6 мл) добавляли КОН (0,168 г, 3 ммоль) в воде (2 мл) и раствор нагревали при 60°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь выпаривали в вакууме, и добавляли к остатку воду (10 мл). Данный раствор подкисляли до pH 4 с применением водной 3 н. HCl и экстрагировали EtOAc. Органические экстракты промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме с получением кислоты (0,117 г, 91%) в виде белого твердого вещества. ЭР⁺ (М+Н)⁺ 259.

[0279] Альтернативный синтез: 1-(2-феноксипропил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид: Гидрид натрия (60%, 6,3 г, 1,0 экв.) добавляли в раствор 1Н-пиразол-4-карбальдегида (15 г, 156 ммоль) в ДМФА (150 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание смеси и перемешивали при комнатной температуре. Затем добавляли (2-бромэтокси)бензол (30,2 г, 1 экв.), и полученную в результате смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Ее гасили посредством добавления водного хлорида аммония, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением градиента гексан/EtOAc (от 10:1 до 0:100). Чистые фракции объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением 1-(2-феноксипропил)-1Н-пиразол-4-карбальдегида (24 г, 71%).

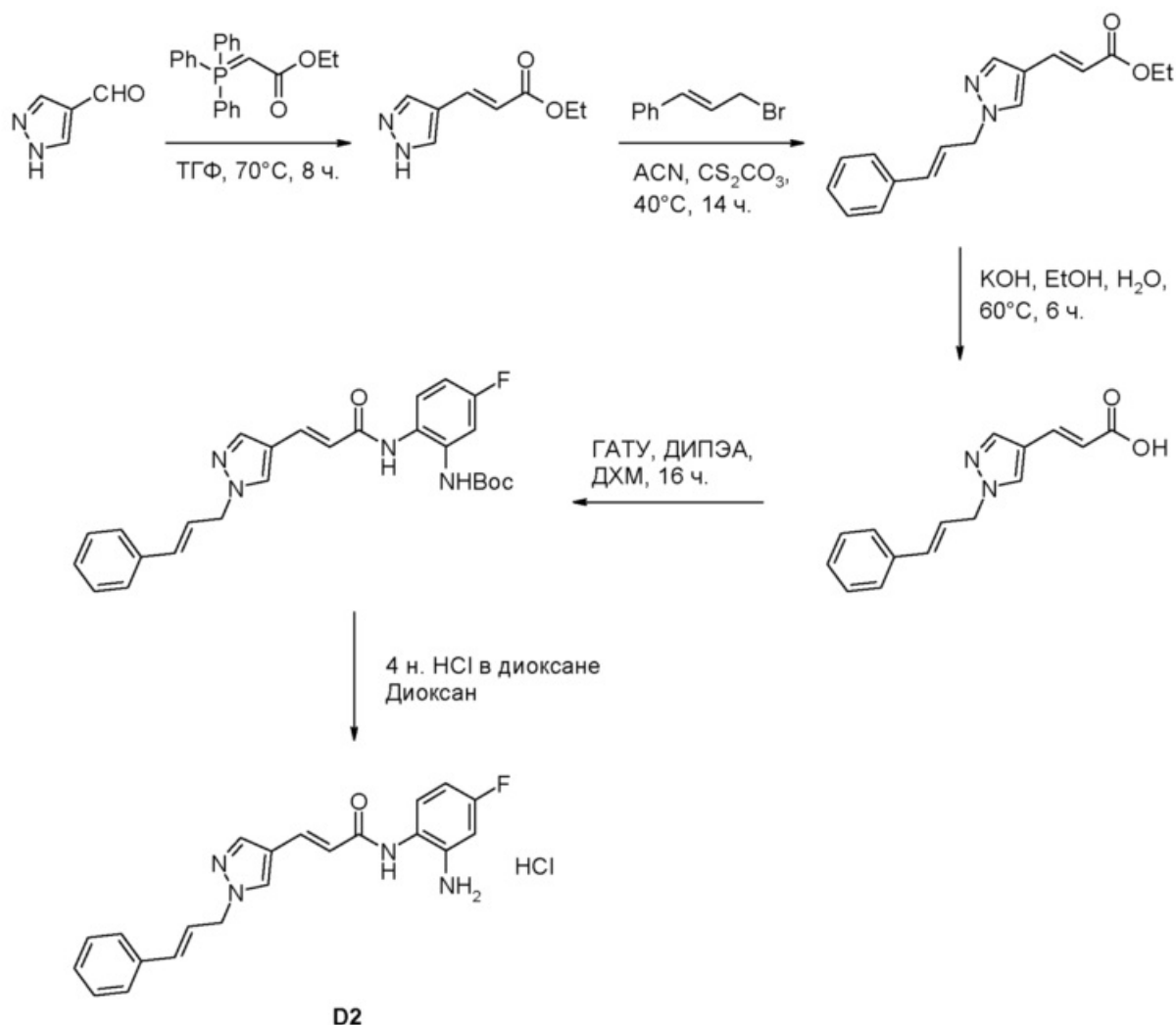
[0280] Альтернативный синтез: (Е)-Метил-3-(1-(2-феноксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)акрилат: Триметилфосфоноацетат (20,6 г, 112 ммоль) растворяли в 350 мл ТГФ. Затем добавляли 25% масс./масс. раствор NaOMe (25 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли 1-(2-феноксипропил)-1Н-пиразол-4-карбальдегид (24 г, 111 ммоль), растворенный в 150 мл ТГФ, и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. перед гашением водным хлоридом аммония и экстрагированием EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением градиента гексан/EtOAc (от 30:1 до 1:2) с получением (Е)-метил-3-(1-(2-феноксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)акрилата (22 г, 72,7%).

[0281] Альтернативный синтез: (Е)-3-(1-(2-Феноксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)акриловая кислота: Добавляли 3 М водный раствор NaOH (80 мл) в раствор (Е)-метил-3-(1-(2-феноксипропил)-1Н-пиразол-4-ил)акрилата (22 г, 81 ммоль) в MeOH (150 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Концентрированный раствор промывали диэтиловым эфиром, подкисляли до pH=2 с помощью разбавленной HCl и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промывали водой и солевым раствором перед высушиванием над Na₂SO₄. Соли фильтровали и промывали, а фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Продукт осаждали из концентрированного раствора при

отстаивании. Его фильтровали и высушивали в вакууме с получением соответствующей (Е)-3-(1-(2-феноксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)акриловой кислоты (18 г, 86%).

[0282] (Е)-N-(2-Аминофенил)-3-(1-(2-феноксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламид, D3: Добавляли ГАТУ (0,228 г, 0,60 ммоль), ДИПЭА (0,258 г, 2,00 ммоль) и о-фенилендиамин (0,129 г, 1,20 ммоль) в раствор ((Е)-3-(1-(2-феноксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)акриловой кислоты (0,103 г, 0,40 ммоль) в ДХМ (25 мл). Раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворители выпаривали в вакууме, и остаток помещали в EtOAc (40 мл). Данный раствор промывали насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над (Na_2SO_4) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-80% EtOAc в гексанах) с получением D3 в виде грязно-белого твердого вещества (0,094 г, 68%). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,01 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,17 (дд, $J=8,0, 1,1$ Гц, 1H), 7,03 (тд, $J=7,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,81-6,97 (м, 4H), 6,73 (тд, $J=7,6, 1,4$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 4,53 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 4,34 (т, $J=5,0$ Гц, 2H); ЭР $^+$ ($M+H$) $^+$ 349.

Пример 8. Гидрохлоридная соль (Е)-N-(2-амино-4-фторфенил)-3-(1-циннамил-1Н-пиразол-4-ил)акриламида D2



[0283] (Е)-Этил-3-(1Н-пиразол-4-ил)акрилат: Добавляли [(этоксикарбонил)метил] трифенилфосфоран (0,836 г, 2,4 ммоль) в раствор 1Н-пиразол-4-карбальдегида (0,192 г, 2 ммоль) в ТГФ (6 мл) при комнатной температуре. Данный раствор нагревали при 70°C в атмосфере азота в течение 8 ч. ВЭЖХ/МС-анализ указывал на завершение

реакции, и при этом наблюдали как E-, так и Z-изомеры продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-80% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением после выпаривания смешанных фракций чистого (E)-этил-3-(1H-пиразол-4-ил)акрилата (0,198 г, 60%) в виде белого твердого вещества. ЭР⁺ (M+H)⁺ 167.

[0284] (E)-Этил-3-(1-циннамил-1H-пиразол-4-ил)акрилат: Карбонат цезия (0,490 г, 1,5 ммоль) добавляли в раствор (E)-этил-3-(1H-пиразол-4-ил)акрилата (0,167 г, 1 ммоль) в ACN (8 мл) при комнатной температуре. Суспензию перемешивали, и добавляли 1-(E)-3-бромпроп-1-енил)бензол (0,256 г, 1,30 ммоль). Смесь нагревали при 40°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, осажденные твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 0-60% градиента EtOAc в гексанах с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,214 г, 76%). ЭР⁺ (M+H)⁺ 283.

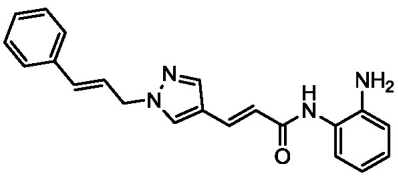
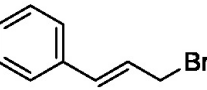
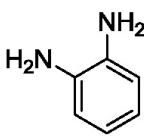
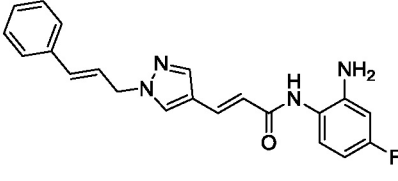
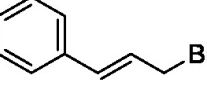
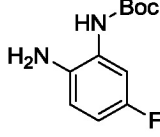
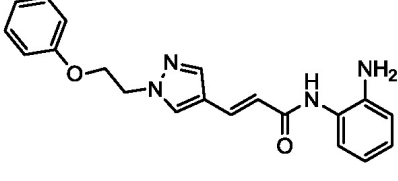
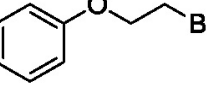
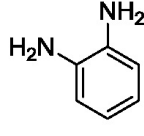
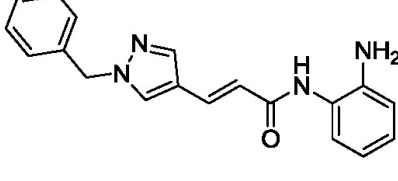
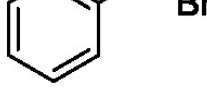
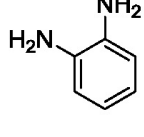
[0285] (E)-3-(1-Циннамил-1H-пиразол-4-ил)акриловая кислота: Этиловый сложный эфир (E)-3-(1-циннамил-1H-пиразол-4-ил)акриловой кислоты (0,141 г, 0,5 ммоль), растворенный в этаноле (EtOH, 6 мл), гидролизovali посредством добавления раствора КОН (0,168 г, 3 ммоль) в воде (2 мл). Смесь нагревали до 60°C, и температуру поддерживали в течение 6 ч. Затем растворители выпаривали в вакууме, и добавляли к остатку воду (10 мл). Данный раствор осторожно подкисляли до pH 4 с помощью 3 M раствора HCl в воде и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором. Его высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали с получением кислоты в виде белого твердого вещества (0,118 г, 93%). ЭР⁺ (M+H)⁺ 255.

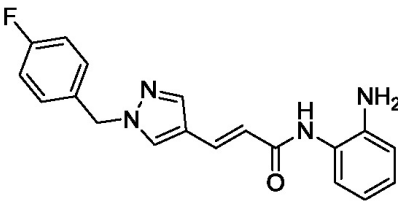
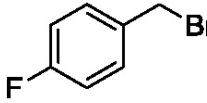
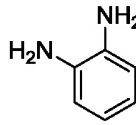
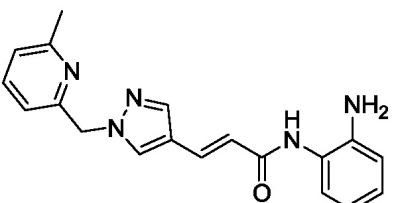
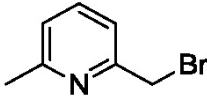
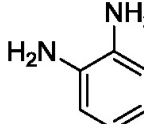
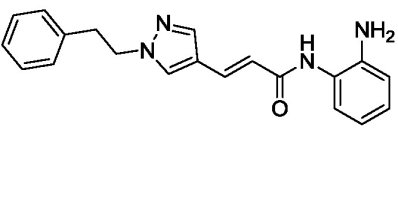
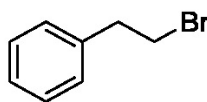
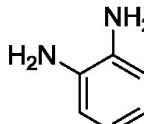
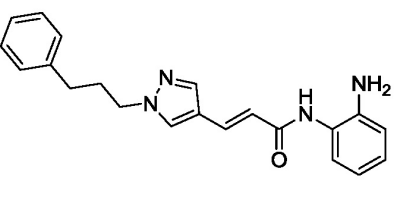
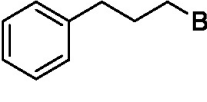
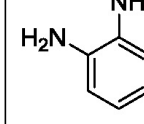
[0286] Трет-бутил(2-((E)-3-(1-циннамил-1H-пиразол-4-ил)акриламидо)-5-фторфенил)карбамат: (E)-3-(1-Циннамил-1H-пиразол-4-ил)акриловую кислоту (0,110 г, 0,43 ммоль) растворяли в ДХМ (25 мл). Добавляли ГАТУ (0,246 г, 0,65 ммоль), ДИПЭА (0,278 г, 2,15 ммоль) и трет-бутил 2-амино-5-фторфенилкарбамат (0,147 г, 0,65 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Растворители выпаривали, и остаток помещали в EtOAc (40 мл). Затем его промывали насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением неочищенного вещества. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-70% EtOAc в гексанах с получением трет-бутил(2-((E)-3-(1-циннамил-1H-пиразол-4-ил)акриламидо)-5-фторфенил)карбамата (0,138 г, 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЭР⁺ (M+Na)⁺ 485.

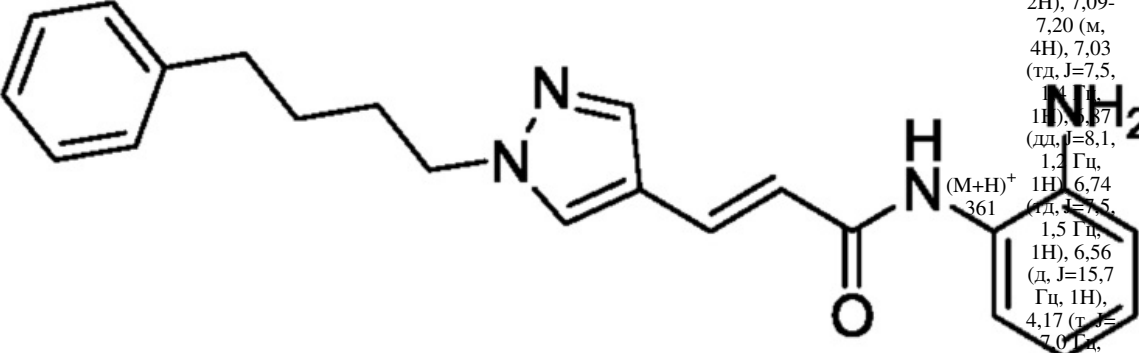
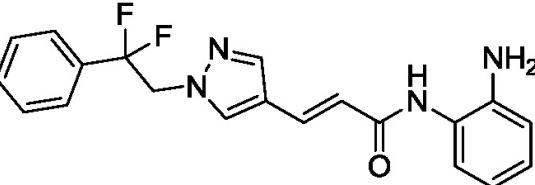
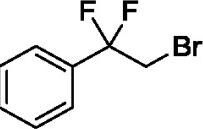
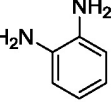
[0287] Гидрохлоридная соль (E)-N-(2-амино-4-фторфенил)-3-(1-циннамил-1H-пиразол-4-ил)акриламида: 4 M раствор HCl в диоксане (4 мл) смешивали в атмосфере азота с раствором трет-бутил(2-((E)-3-(1-циннамил-1H-пиразол-4-ил)акриламидо)-5-фторфенил)карбамата (0,138 г, 0,30 ммоль) в диоксане (12 мл). Смесь перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре в атмосфере азота. Наблюдали осаждение соли. Гетерогенную смесь разбавляли EtOAc (12 мл), и осадок фильтровали, промывали растворителем и высушивали в течение ночи в вакууме с получением чистой гидрохлоридной соли (E)-N-(2-амино-4-фторфенил)-3-(1-циннамил-1H-пиразол-4-ил)акриламида (0,110 г, 92%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD)

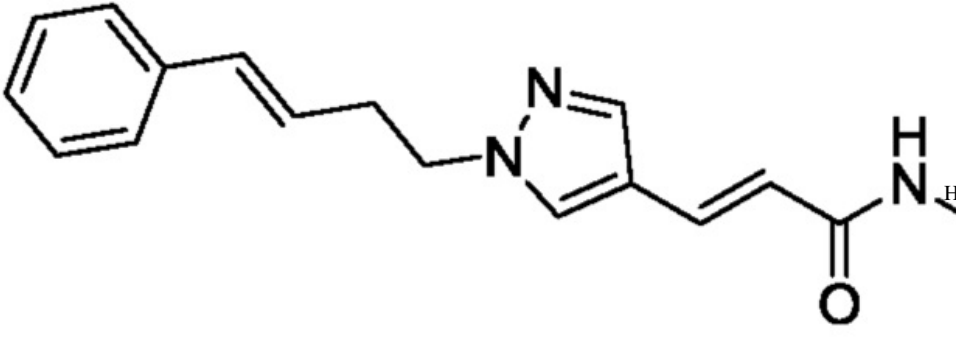
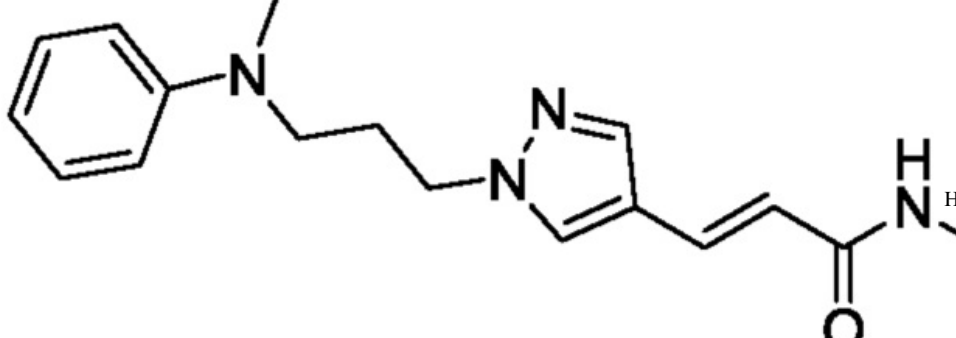
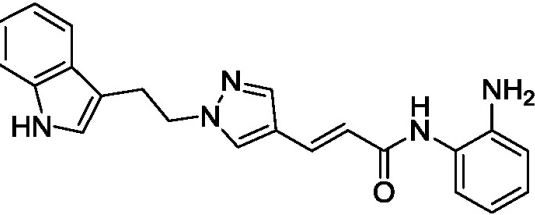
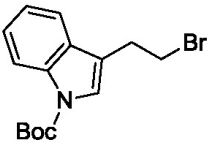
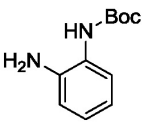
δ : 8,08 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71 (д, J=15,5 Гц, 1H), 7,37-7,46 (м, 2H), 7,21-7,37 (м, 4H), 6,63 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,56-6,71 (м, 1H), 6,43 (дт, J=15,8, 6,2 Гц, 1H), 4,96 (дд, J=6,3, 1,1 Гц, 2H);
ЭР⁺ (M+H)⁺ 363.

ТАБЛИЦА
Способ D

Соединение	Структура	R ₁ -X-содержащий реагент реакции сочетания	Диамин	МС	ЯМР
D1				ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 345	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ : 7,98 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,56 (д, J=15,8 Гц, 1H), 7,36-7,46 (м, 2H), 7,20-7,36 (м, 3H), 7,17 (дд, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,03 (тд, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 6,73 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,62 (д, J=15,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,42 (дт, J=15,8, 6,2 Гц, 1H), 4,93 (д, J=6,2 Гц, 2H)
D2				ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 363	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) - соль HCl - δ : 8,08 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71 (д, J=15,5 Гц, 1H), 7,37-7,46 (м, 2H), 7,21-7,37 (м, 4H), 6,63 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,56-6,71 (м, 1H), 6,43 (дт, J=15,8, 6,2 Гц, 1H), 4,96 (дд, J=6,3, 1,1 Гц, 2H)
D3				ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 349	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ : 8,01 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55 (д, J=15,8 Гц, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,17 (дд, J=8,0, 1,1 Гц, 1H), 7,03 (тд, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 6,81-6,97 (м, 4H), 6,73 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,53 (т, J=5,1 Гц, 2H), 4,34 (т, J=5,0 Гц, 2H)
D4				ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 319	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ : 7,98 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,55 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,21-7,41 (м, 5H), 7,17 (дд, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,03 (ддд, J=8,0, 7,8, 1,1 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (тд, J=7,7, 1,1 Гц, 1H),

					6,58 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H)
5	D5				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 337
10					^1H -ЯМР (CD ₃ OD) δ : 7,99 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,54 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,24-7,38 (м, 2H), 7,17 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,99-7,13 (м, 2H), 7,03 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,73 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,58 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H)
15	D6				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 333
20					^1H -ЯМР (CD ₃ OD) δ : 8,07 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,68 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,57 (д, J=15,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,18 (дд, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 2H), 6,91 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,60 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 2,53 (с, 3H)
25	D7				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 333
30					^1H -ЯМР (CD ₃ OD) δ : 7,80 (с, 1H), 7,62-7,71 (м, 1H), 7,47 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,13-7,26 (м, 4H), 7,07-7,13 (м, 2H), 7,03 (тд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,73 (тд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,38 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,14 (т, J=7,0 Гц, 2H)
35	D8				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 347
40					^1H -ЯМР (CD ₃ OD) δ : 7,92 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,55 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,23-7,35 (м, 2H), 7,12-7,22 (м, 4H), 7,04 (тд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 6,57 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,16 (т, J=7,0 Гц, 3H), 2,60 (т, J=7,7 Гц, 3H), 2,18 (тт, J=7,7, 7,0 Гц, 3H)
45					

D9				¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,90 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,54 (д, J= 15,7 Гц, 1H), 7,20- 7,31 (м, 2H), 7,09- 7,20 (м, 4H), 7,03 (тд, J=7,5, 1H), 6,87 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,56 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,17 (т, J= 7,0 Гц, 2H), 2,63 (т, J=7,6 Гц, 2H), 1,88 (квинт., J=7,0 Гц, 2H), 1,59 (тт, J=7,6, 7,0 Гц, 2H)
D10				¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,85 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,5 (д, J= 15,6 Гц, 1H), 7,46- 7,40 (м, 5H), 7,17 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,04 (тд, J=7,2, 1,5 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 6,73 (тд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 6,57 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,84 (т, J= 13,5 Гц, 2H)

5	D11				^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,94 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,53 (д, J= 15,7 Гц, 1H), 7,21- 7,39 (м, 4H), 7,11- 7,21 (м, 2H), 7,03 (тд, J=7,7, 1H), 6,86 (д, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,73 (тд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J=15,5 Гц, 1H), 6,39 (д, J= 16,1 Гц, 1H), 6,18 (дт, J= 15,9, 7,0 Гц, 1H), 4,30 (т, J= 6,9 Гц, 2H), 2,75 (к, J=6,8 Гц, 2H)
10					
15					
20					
25	D12				^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,90 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,55 (д, J= 15,7 Гц, 1H), 7,09- 7,23 (м, 3H), 7,03 (тд, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 6,74 (тд, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 6,61- 6,70 (м, 3H), 6,57 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,21 (т, J= 6,9 Гц, 2H), 3,33 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,89 (с, 3H), 2,13 (квинт., J=7,1 Гц, 2H)
30					
35					
40					
45	D13				^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,81 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,48 (ушир. д, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (д, J=15,7 Гц, 1H), $\text{ЭР}^+(\text{M}^+ \text{H})^+$ 372

5

10

7,32
(ушир. д,
J=8,2 Гц,
1H), 7,16
(дд, J=7,9,
1,3 Гц,
1H), 7,08
(м, 3H),
6,88 (с,
1H), 6,86
(дд, J=8,1,
1,4 Гц,
1H), 6,73
(тд, J=7,6,
1,5 Гц,
1H), 6,49
(д, J=15,5
Гц, 1H),
4,42 (т, J=
7,0 Гц,
2H), 3,29
(т, J=7,0
Гц, 2H)

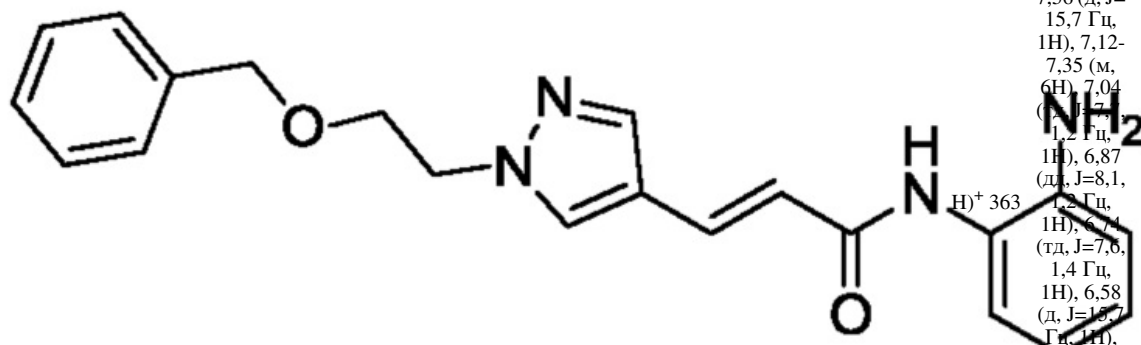
15

20

25

30

D14



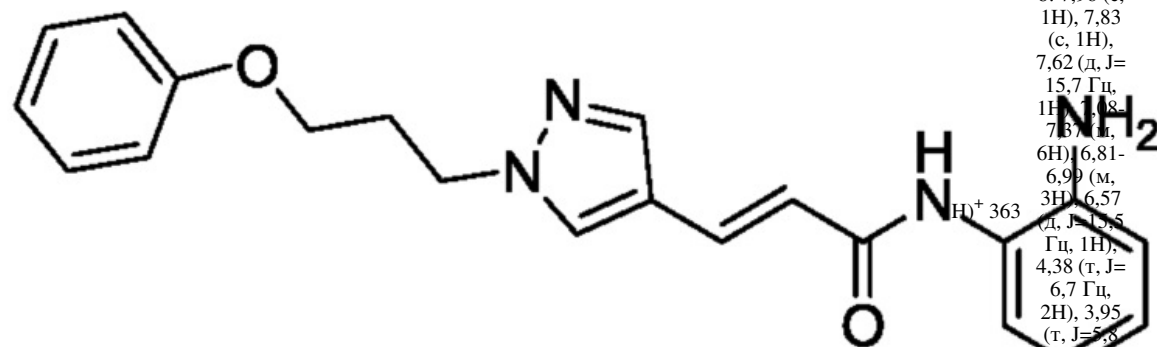
¹H-ЯМР
(CD₃OD)
δ: 7,94 (с,
1H), 7,80
(с, 1H),
7,56 (д, J=
15,7 Гц,
1H), 7,12-
7,35 (м,
6H), 7,04
(с, 1H), 6,87
(дд, J=8,1,
1,2 Гц,
1H), 6,87
(дд, J=8,1,
1,2 Гц,
1H), 6,74
(тд, J=7,6,
1,4 Гц,
1H), 6,58
(д, J=15,7
Гц, 1H),
4,48 (с,
2H), 4,34
(т, J=5,1
Гц, 2H),
3,82 (т, J=
5,1 Гц,
2H)

35

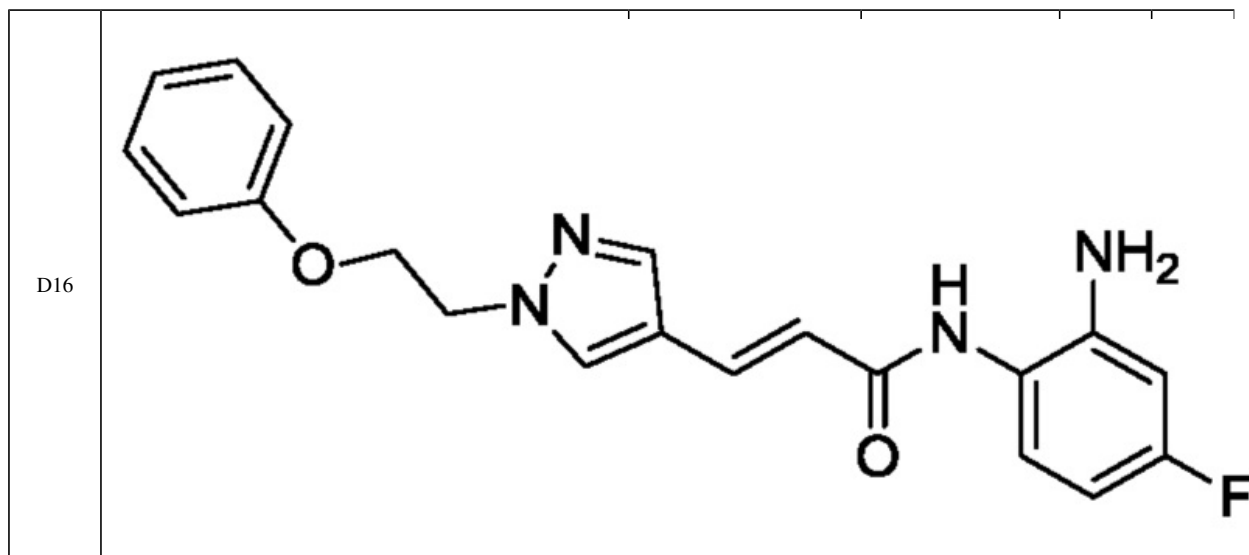
40

45

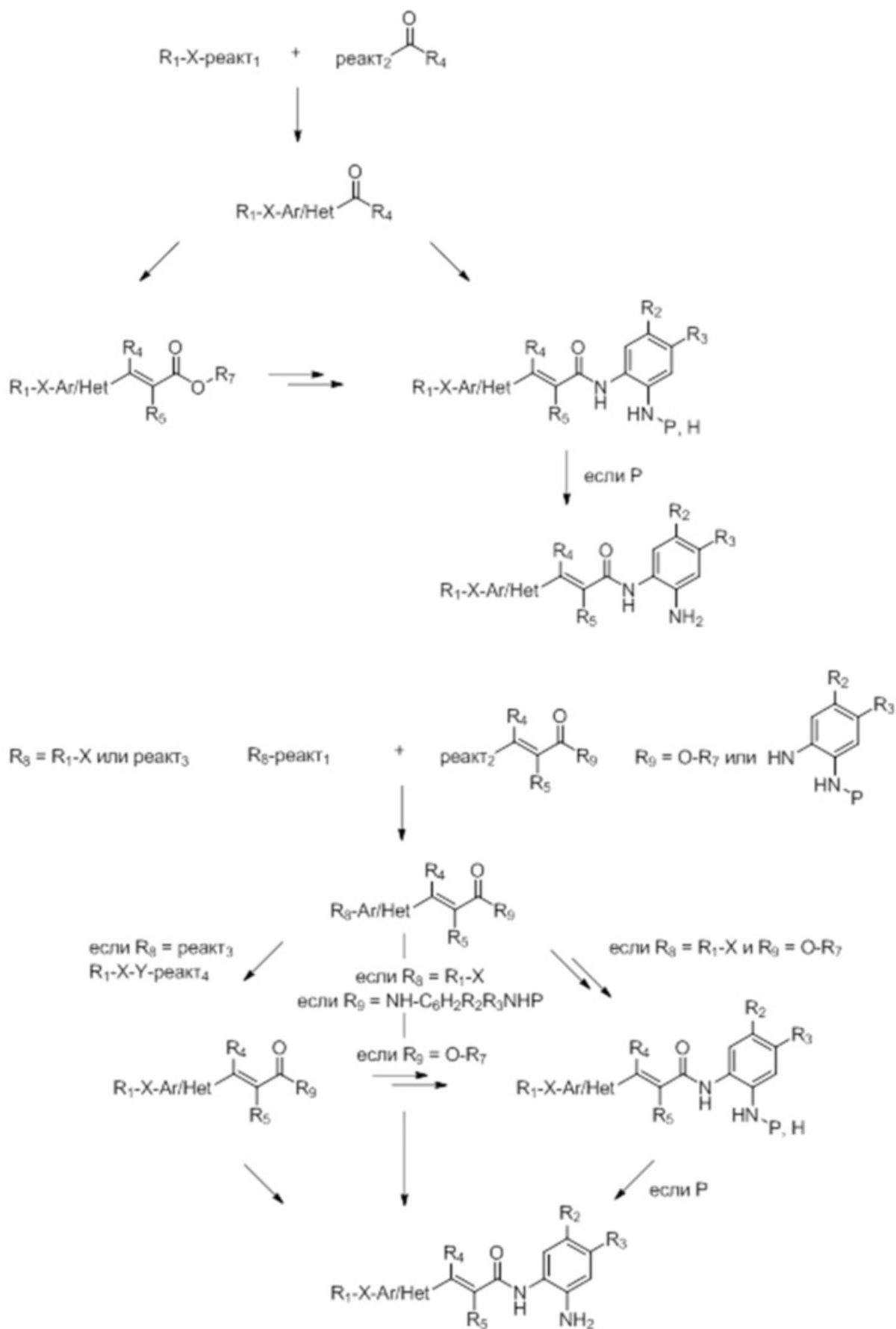
D15



¹H-ЯМР
(CD₃OD)
δ: 7,96 (с,
1H), 7,83
(с, 1H),
7,62 (д, J=
15,7 Гц,
1H), 7,58-
7,81 (м,
6H), 6,81-
6,99 (м,
3H), 6,57
(д, J=15,5
Гц, 1H),
4,38 (т, J=
6,7 Гц,
2H), 3,95
(т, J=5,8
Гц, 2H),
2,32
(квинт.,
J=6,4 Гц,
2H)



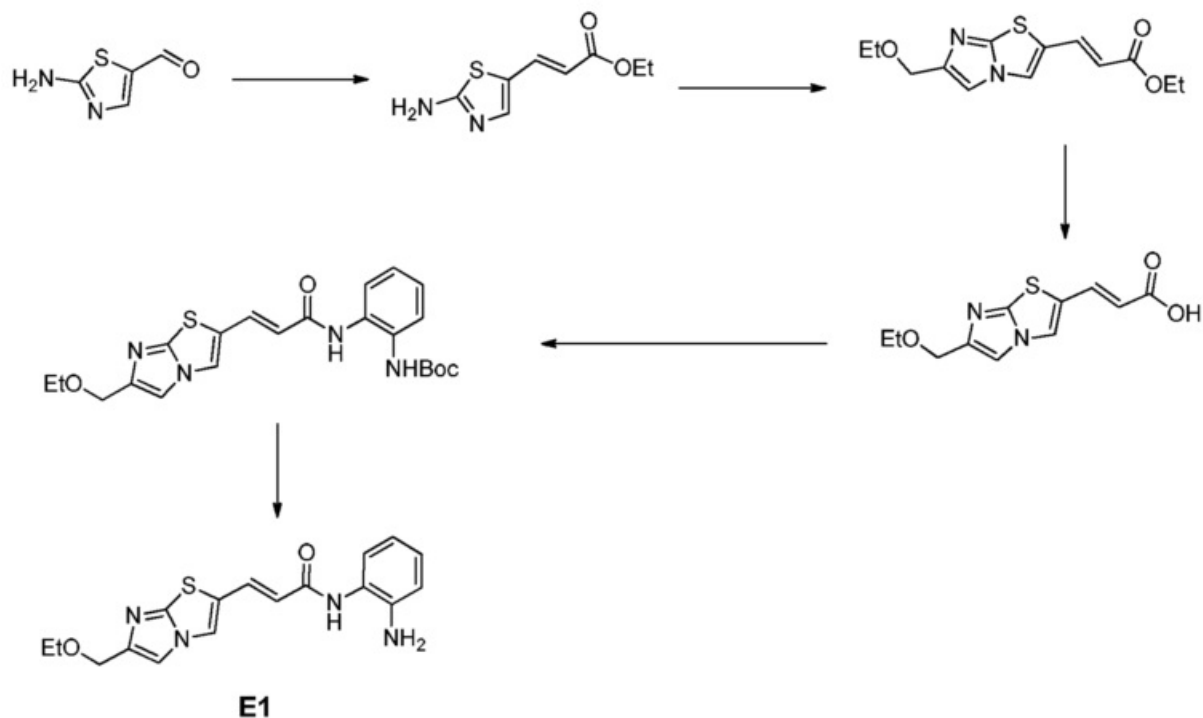
Способ E



[0288] Соединения, описанные в данном документе, где $n=1$ и $R_1, X, R_2, R_3, R_4, R_5$ определены таким образом, как определены где-либо в данном документе, могут быть

получены посредством образования гетероциклического кольца с применением способов, хорошо известных специалисту в данной области техники, примеры которых могут быть найдены в, например, Joule JA and Mills K, Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. Данные методики позволяют синтезировать как моноциклические, так и бициклические гетероциклические системы. По сравнению с предыдущими способами, описанными в данном документе, способ Е заключается в построении моно- или бициклической системы, несущей R_1-X и/или $C(R_4)=C(R_5)-CONH(C_6H_2R_2R_3(NH_2))$, или защищенного или незащищенного синтетического предшественника (см. схемы выше для общих примеров). Таким образом, соответствующим образом замещенные реагенты сочетаются с образованием гетероциклических кольцевых систем с применением способов, таких как синтез тиазолов по Ганчу, синтез индолов по Фишеру, синтез оксазолов по Дэвидсону или Робинсону-Габриэлю, а также другие реакции с образованием колец с применением комплементарных бифункциональных реагентов для осуществления замыкания кольца и ароматизации. Подобные технологии могут применяться для получения бициклических гетероциклов посредством расширения моноциклических аналогов. Например, триазолотиазолы и триазолооксазолы с аза-мостиком могут быть получены с помощью способов, описанных, например, в Pilla M et al, Bioorg Med Chem Lett 20 (2010) 7521; пиразолопиридины могут быть получены, как подробно описано в, например, Riether D et al, J Med Chem 53 (2010) 6681. Синтез замещенных индолазинов также был подробно описан во многих статьях.

Пример 9. (Е)-N-(2-Аминофенил)-3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акриламид E1



[0289] (Е)-Этил-3-(2-аминотиазол-5-ил)акрилат: 2-Аминотиазол-5-карбальдегид (0,25 г, 2 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (20 мл). Добавляли (этоксикарбонилметил) трифенилфосфоран (0,790 г, 2,2 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь нагревали в течение ночи при 65°C. Реакционную смесь затем выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 50-80% EtOAc в гексанах с получением чистого

(Е)-этил-3-(2-аминотиазол-5-ил)акрилата (0,24 г) в виде белого твердого вещества. ЭР^+ (M+H)⁺ 199.

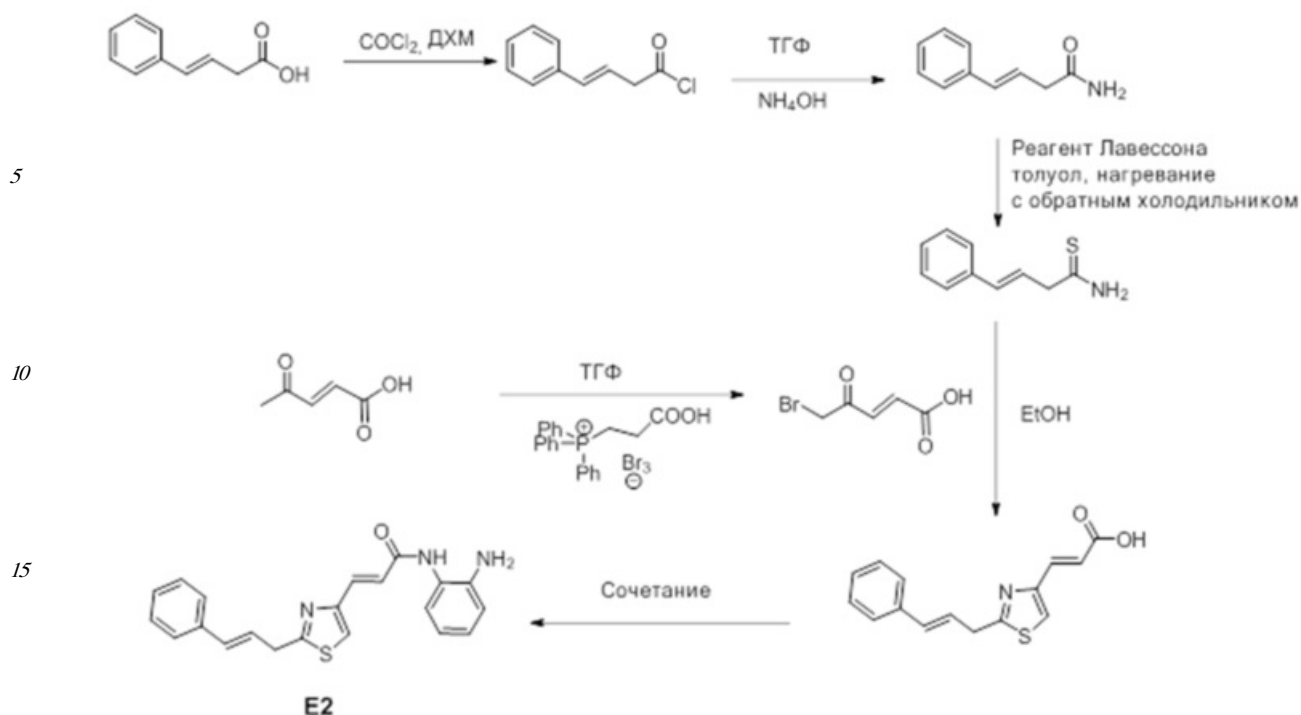
[0290] (Е)-Этил-3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акрилат: Добавляли 1,3-дихлорацетон (0,252 г, 2 ммоль) в раствор (Е)-этил-3-(2-аминотиазол-5-ил)акрилата (0,199 г, 1 ммоль) в EtOH (5 мл). Раствор нагревали при 80°C в течение ночи в закрытом флаконе. Реакционную смесь затем выпаривали, и остаток обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл). Его экстрагировали EtOAc (30 мл). Отделяли органический слой, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 50-100% EtOAc в гексанах) с получением чистого (Е)-этил-3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акрилата (0,080 г) в виде коричневого твердого вещества. ЭР^+ (M+H)⁺ 281.

[0291] (Е)-3-(6-(Этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акриловая кислота: Раствор (Е)-этил-3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акрилата (0,080 г, 0,28 ммоль) в EtOH (5 мл) обрабатывали 1 М водным раствором КОН (1 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 6 ч. Реакционную смесь затем выпаривали при пониженном давлении, и добавляли к остатку воду (10 мл). Данный раствор осторожно подкисляли до pH 4 с помощью 3 М водной HCl. Поскольку продукт был растворим в воде, подкисленный раствор выпаривали в вакууме с получением (Е)-3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акриловой кислоты в виде соли HCl наряду с неорганическими твердыми веществами, которые применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР^+ (M+H)⁺ 253.

[0292] (Е)-Трет-бутил(2-(3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акриламидо)фенил)карбамат: Неочищенную соль HCl и (Е)-3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акриловой кислоты (0,080 г, 0,28 ммоль, исходя из (Е)-этил-3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акрилата) суспендировали в ДХМ (10 мл). Добавляли ДИПЭА (0,22 г, 1,68 ммоль), трет-бутил-2-аминофенилкарбамат (0,087 г, 0,42 ммоль) и ГАТУ (0,160 г, 0,42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ, реакционную смесь промывали насыщенным NaHCO₃ и соевым раствором. Затем органический слой высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента от 0 до 8% MeOH в ДХМ с получением чистого (Е)-трет-бутил(2-(3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акриламидо)фенил)карбамата (0,033 г) в виде коричневого твердого вещества. ЭР^+ (M+Na)⁺ 465.

[0293] (Е)-N-(2-Аминофенил)-3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акриламид: (Е)-Трет-бутил(2-(3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акриламидо)фенил)карбамат (0,033 г, 0,071 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл). Затем добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Наблюдали осаждение соли. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали ДХМ (3 мл). Белое твердое вещество обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ с нейтрализацией кислоты. После промывки водой и высушивания в вакууме получали чистый (Е)-N-(2-аминофенил)-3-(6-(этоксиметил)имидазо[2,1-*b*]тиазол-2-ил)акриламид (14 мг) в виде коричневого твердого вещества. ЭР^+ (M+H)⁺ 343.

Пример 10. (Е)-N-(2-Аминофенил)-3-(2-циннамилтиазол-4-ил)акриламид, E2



[0294] (E)-4-Фенилбут-3-енамид: Раствор (E)-4-фенилбут-3-еновой кислоты (1,5 г, 9,25 ммоль) в дихлорметане (100 мл) охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли оксалилхлорид (1,76 г, 13,86 ммоль). После добавления трех капель безводного ДМФА реакционную смесь доводили до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Дихлорметан выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток растворяли в толуоле (25 мл) и концентрировали в вакууме. Данную операцию повторяли два раза с получением хлорангидрида кислоты, который растворяли в ТГФ (30 мл) и обрабатывали водным гидроксидом аммония (30%) (20 мл) с получением соответствующего амида. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 20-100% EtOAc в гексане получали чистый (E)-4-фенилбут-3-енамид (1,3 г) в виде белого твердого вещества.

[0295] (E)-4-Фенилбут-3-енетиоамид: Реагент Лавессона (1,88 г, 4,65 ммоль) добавляли к (E)-4-фенилбут-3-енамиду (500 мг, 3,10 ммоль) в толуоле (25 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч., после чего охлаждали до комнатной температуры. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали дважды с помощью колоночной хроматографии с получением >90% чистого (E)-4-фенилбут-3-енетиоамида (320 мг).

[0296] (E)-3-(2-Циннамилтиазол-4-ил)акриловая кислота: (E)-4-Фенилбут-3-енетиоамид (120 мг, 0,68 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл). Затем добавляли (E)-5-бром-4-оксопент-2-еновую кислоту (290 мг, 1,50 ммоль) при комнатной температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Раствор концентрировали, и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (E)-3-(2-циннамилтиазол-4-ил)акриловой кислоты (90 мг). ЭР+ (М+Н)+ 272. [Примечание: (E)-5-бром-4-оксопент-2-еновую кислоту синтезировали из коммерчески доступной (E)-4-оксопент-2-еновой кислоты с применением (2-карбоксиэтил)трифенилфосфония трибромида в ТГФ.]

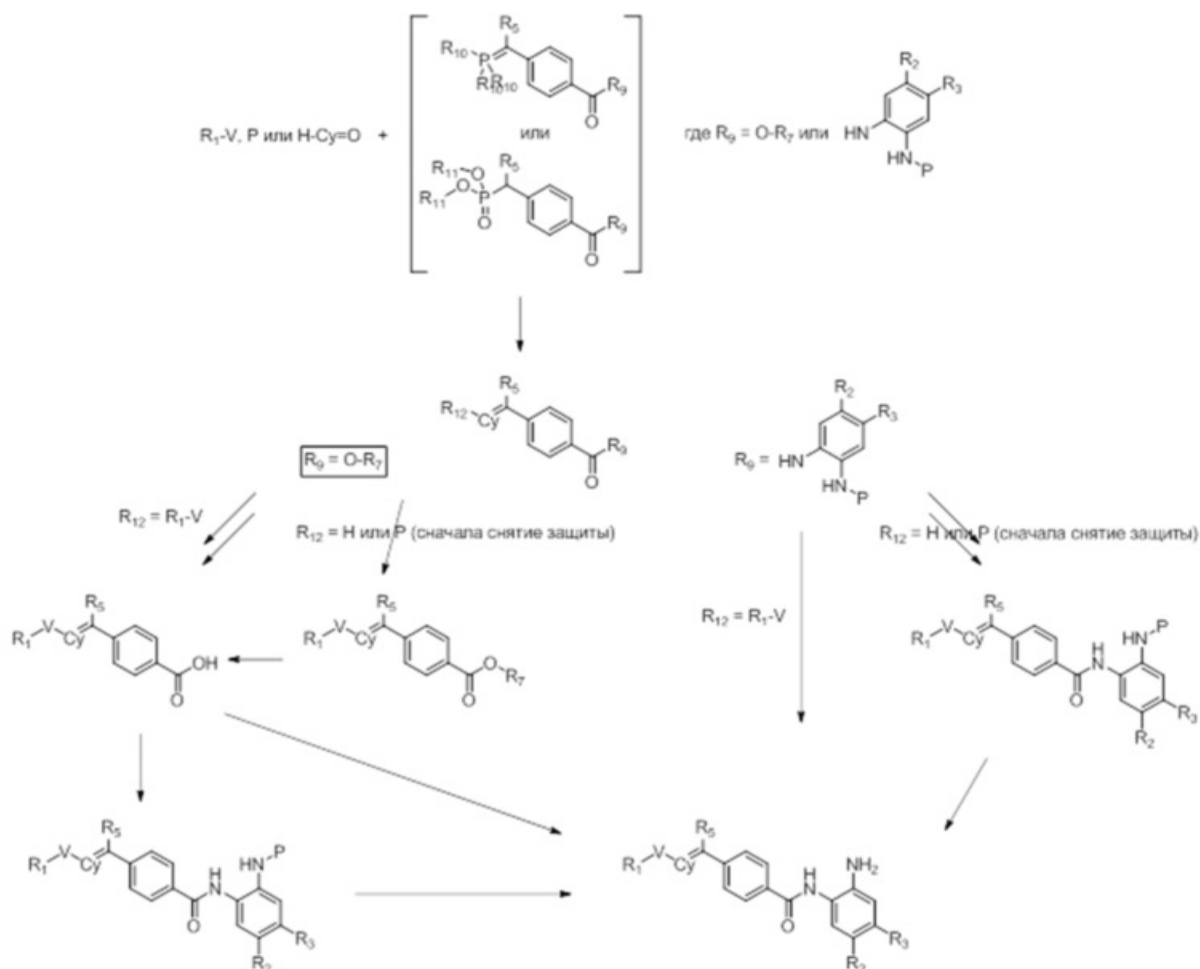
[0297] (E)-N-(2-Аминофенил)-3-(2-циннамилтиазол-4-ил)акриламид: ДИПЭА (0,21 г, 0,54 ммоль), о-фенилендиамин (39 мг, 0,36 ммоль) и ГАТУ (89 мг, 0,23 ммоль) добавляли в раствор (E)-3-(2-циннамилтиазол-4-ил)акриловой кислоты (50 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (20 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при

комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ, реакционную смесь промывали насыщенным NaHCO_3 и соевым раствором.

Затем органический слой высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали с получением

неочищенного продукта. При повторении колоночной хроматографии на силикагеле с применением градиента 0-10% MeOH , содержащего 0,1% NH_3 в ДХМ, получали чистый (Е)-N-(2-аминофенил)-3-(2-циннамилтиазол-4-ил)акриламид (26 мг) в виде окрашенного в коричневый цвет твердого вещества. $\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 362$. ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,66 (с, 1H), 7,60 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 7,39-7,45 (м, 2H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,20 (дд, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 7,17-7,26 (м, 1H), 7,04 (ддд, $J=8,0, 7,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=8,0, 1,4$ Гц, 1H), 6,74 (тд, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,66 (дт, $J=15,9, 1,1$ Гц, 1H), 6,47 (дт, $J=15,9, 6,9$ Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=6,9, 1,1$ Гц, 2H)

Способ F

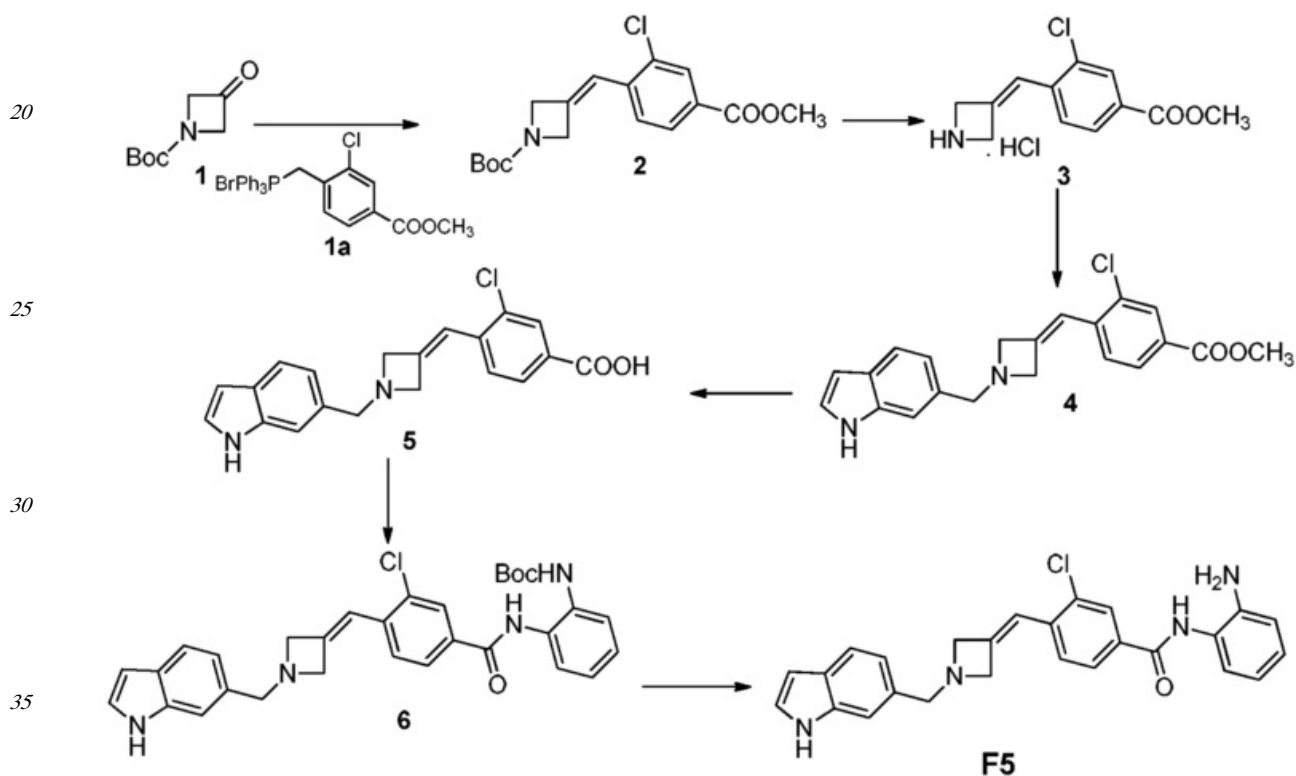


[0298] Соединения, описанные в данном документе, где $n=0$, Су представляет собой моно- или бициклический гетероциклический амин, могут быть получены, среди других потенциальных подходов, с помощью реакции сочетания Виттига или Хорнера-Уодсворта-Эммонса N-защищенного моно- или бициклического аминокетона с 4- α -фосфоранилиденметил- или фосфонат-замещенного или незамещенного 4-алкильного или аралкильного производного бензойной кислоты, такого как, но не ограничиваясь этим, сложный эфир или амид. С экзоциклического алкен-замещенного защищенного гетероциклического аминного производного может быть снята защита с помощью способов, которые хорошо известны специалисту в

данной области техники и которые можно найти, например, в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. Затем амин может быть дериватизирован R₁-V-

заместителями с применением таких непохожих способов, как, но не ограничиваясь этим, ацилирование, алкилирование, восстановительное аминирование. Омыление бензоатного сложного эфира, если имеется, способствует взаимодействию кислоты с защищенным или незащищенным, замещенным или незамещенным о-фенилендиамином. В альтернативном варианте защищенный или незащищенный, замещенный или незамещенный о-фенилендиамин может быть введен на более ранней стадии в синтезе. Соединения по настоящему изобретению, R₁-V-Cy-U-Ar/Het-CO-NH-C₆H₂R₂R₃-NH₂, получают после снятия защиты с аминогруппы с применением методик, хорошо известных специалисту в данной области техники. Двойная связь между Су и U также может быть восстановлена посредством гидрогенизации с получением насыщенных аналогов.

Пример 11. 4-((1-((1H-Индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-N-(2-аминофенил)-3-хлорбензамид F5



[0299] (2-Хлор-4-(метоксикарбонил)бензил)трифенилфосфония бромид: Метил-3-хлор-4-метилбензоат (2,20 г, 11,96 ммоль) растворяли в тетрахлориде углерода (30 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (2,10 г, 11,80 ммоль), затем каталитическое количество пероксида бензоила (25 мг). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. (Приблизительно 90% превращение.) После охлаждения до комнатной температуры, осадок фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного бромированного промежуточного соединения (3,20 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0300] Указанное выше бромированное промежуточное соединение (3,20 г, 12,17 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл), и добавляли трифенилфосфин (6,50 г, 12,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 6 ч. Сразу наблюдали

осаждение. После завершения, контролируемого с помощью ТСХ, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли толуолом (100 мл). Осадок фильтровали, промывали гексанами и высушивали на воздухе с получением 4,68 г (2-хлор-4-(метоксикарбонил)бензил)трифенилфосфония бромид в виде белого твердого

5 вещества. $\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 445,1$.

[0301] Трет-бутил-3-(2-хлор-4-(метоксикарбонил)бензилиден)азетидин-1-карбоксилат: (2-Хлор-4-(метоксикарбонил)бензил)трифенилфосфония бромид (1,04 г, 1,98 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (ДМФА, 20 мл), и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли 60% суспензию NaN в парафиновом масле (80 мг, 2,00 ммоль), и реакционную

10 смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли раствор трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (0,32 г, 1,87 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл), и реакционную смесь нагревали в течение ночи при 65°C. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ/МС, охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc (20

15 мл) и гасили насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл). Органический слой промывали водой (3×20 мл) и соевым раствором (15 мл). Затем его высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 50-80% EtOAc в гексанах в качестве элюента с получением трет-бутил-

20 3-(2-хлор-4-(метоксикарбонил)бензилиден)азетидин-1-карбоксилата (0,27 г) в виде белого твердого вещества. $\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{Na})^+ 360$.

[0302] Метил-4-(азетидин-3-илиденметил)-3-хлорбензоат: Добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (5 мл) в раствор трет-бутил-3-(2-хлор-4-(метоксикарбонил)бензилиден)азетидин-1-карбоксилата (0,27 г, 0,66 ммоль) в диоксане:ДХМ (1:1 об./об., 10 мл), и

25 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Наблюдали осаждение соли. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл). Осадок фильтровали, промывали эфиром и высушивали в течение ночи с получением соли HCl и метил-4-(азетидин-3-илиденметил)-3-хлорбензоата (0,12 г) в виде грязно-белого твердого

30 вещества. $\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 238$.

[0303] Метил-4-((1-((1Н-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-3-хлорбензоат: Раствор гидрохлоридной соли метил-4-(азетидин-3-илиденметил)-3-хлорбензоата (0,20 г, 0,73 ммоль) в ТГФ:ДХМ (2:1) (25 мл) нейтрализовали посредством добавления триэтиламина (0,14 мл, 0,88 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре

35 в течение 20 мин., добавляли индол-6-карбоксальдегид (0,16 г, 1,00 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (0,50 г, 2,37 ммоль), и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение ночи. Затем ее разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщенным бикарбонатом натрия (3×25 мл) и соевым раствором (1×15 мл). Отделяли органический слой, высушивали (Na_2SO_4) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с

40 получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с применением 10-40% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и выпаривали с получением 0,3 г метил-4-((1-((1Н-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-3-хлорбензоата (0,30 г) в виде бесцветного масла. $\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+ 367$.

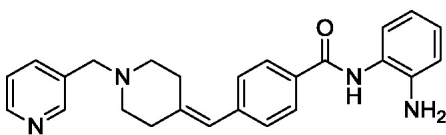
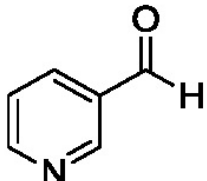
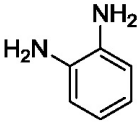
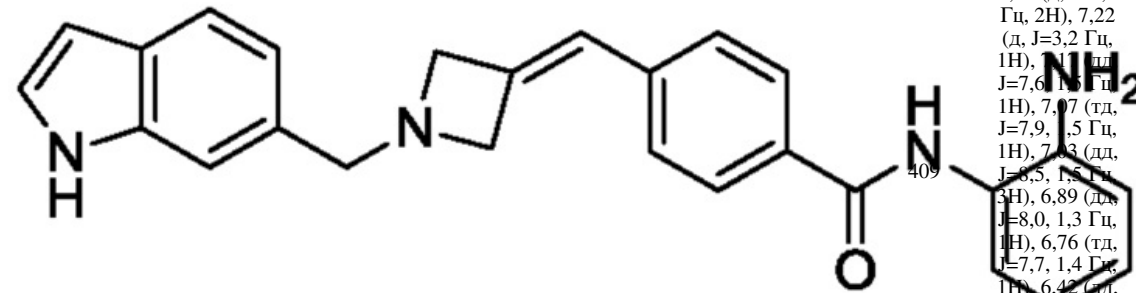
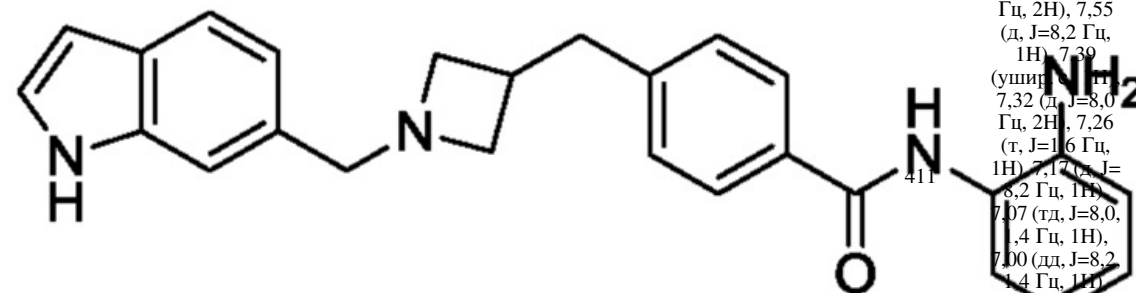
[0304] 4-((1-((1Н-Индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-3-хлорбензойная кислота: Добавляли 2 М водный раствор КОН (1,5 мл) в раствор метил-4-((1-((1Н-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-3-хлорбензоата (0,3 г, 0,82 ммоль) в MeOH (7 мл), и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь

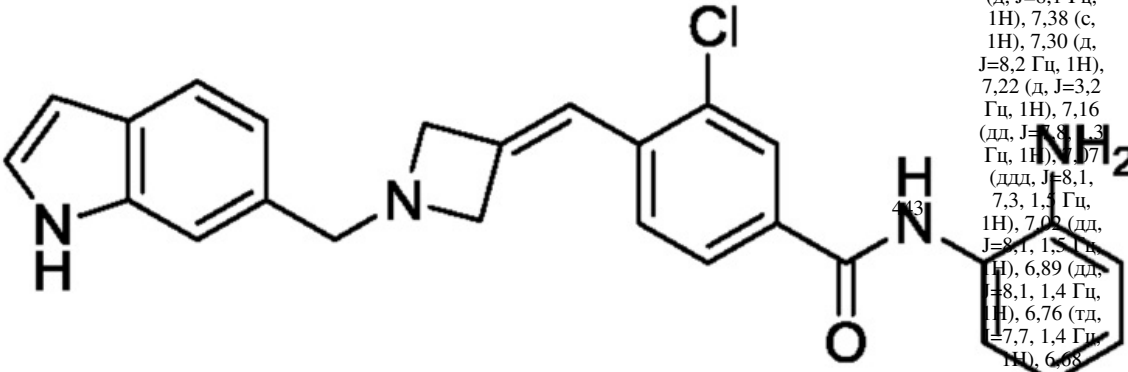
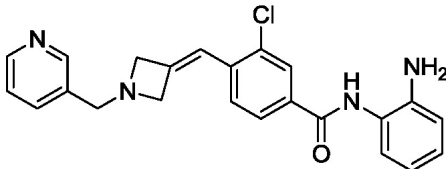
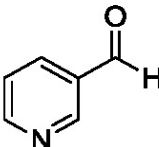
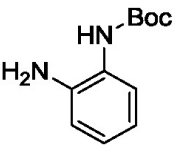
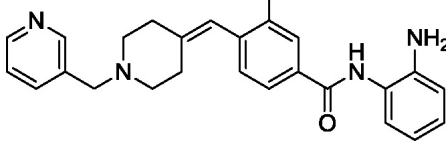
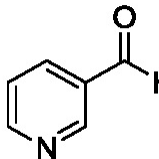
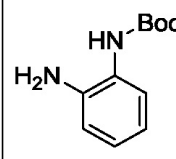
выпаривали при пониженном давлении, и добавляли к остатку воду (10 мл). Раствор осторожно подкисляли до pH 5 с помощью 3 М водного раствора HCl. Осажденное твердое вещество экстрагировали этилацетатом. Слой EtOAc промывали водой (2×10 мл) и соевым раствором (1×15 мл). Его высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-((1-((1H-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-3-хлорбензойной кислоты в виде белого твердого вещества (0,26 г). ЭР⁺ (M+H)⁺ 353.

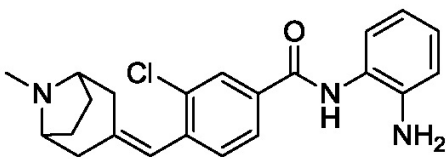
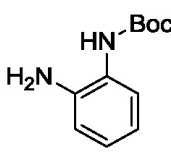
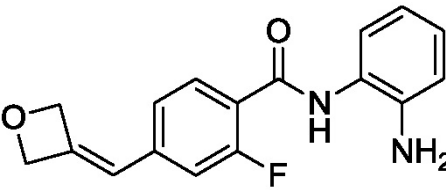
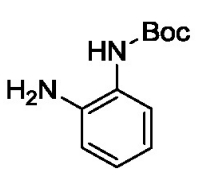
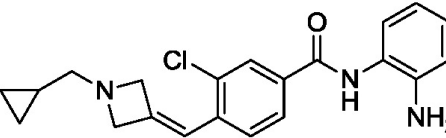
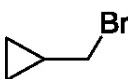
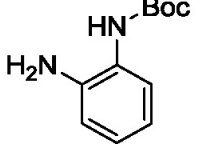
[0305] Трет-бутил(2-(4-((1-((1H-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-3-хлорбензамидо)фенил)карбамат: В раствор 4-((1-((1H-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-3-хлорбензойной кислоты (0,26 г, 0,74 ммоль) в ДХМ (25 мл) добавляли ДИПЭА (0,29 г, 2,22 ммоль), трет-бутил-2-аминофенилкарбамат (0,27 г, 1,18 ммоль) и ГАТУ (0,37 г, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ, смесь промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2×20 мл) и соевым раствором (1×15 мл). Ее высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (10% MeOH: 90% ДХМ). После выпаривания смешанных фракций чистого продукта выделяли трет-бутил(2-(4-((1-((1H-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-3-хлорбензамидо)фенил)карбамат (0,2 г) в виде грязно-белого твердого вещества. ЭР⁺ (M+H)⁺ 543.

[0306] 4-((1-((1H-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-N-(2-аминофенил)-3-хлорбензамид: Добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (5 мл) в раствор трет-бутил(2-(4-((1-((1H-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-3-хлорбензамидо)фенил)карбамата (0,20 г, 0,37 ммоль) в диоксане (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Наблюдали осаждение соли. После завершения реакции, на что указывала ВЭЖХ/МС, смесь разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и соль фильтровали с получением 110 мг приблизительно на 85% чистого продукта. 45 мг очищали с помощью системы самоочистки с переключением масс-детектора с обращенной фазой (0,1% NH₄OH в качестве добавки) с получением 8 мг чистого 4-((1-((1H-индол-6-ил)метил)азетидин-3-илиден)метил)-N-(2-аминофенил)-3-хлорбензамида. ¹H-ЯМР ¹H (CD₃OD) δ: 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,1, 7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,68 (квинт., J=2,3 Гц, 1H), 6,41 (дд, J=3,2, 1,0 Гц, 1H), 4,23-4,34 (м, 2H), 4,10-4,19 (м, 2H), 3,93 (с, 2H); ЭР⁺ (M+H)⁺ 443.

ТАБЛИЦА Способ F					
Соединение	Структура	R-X или альдегид	Диамин	МС	ЯМР
F1				ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 442	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,02 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,21-7,52 (м, 10H), 6,85-7,15 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,44-3,71 (м, 4H), 2,32-2,61 (м, 4H)

5 10 15	F2 			$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 399	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,52 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 8,45 (дд, $J=4,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,86 (дт, $J=7,8, 1,9$ Гц, 1H), 7,42 (ддд, $J=7,8,$ 4,9, 0,7 Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,18 (дд, $J=$ 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,07 (ддд, $J=8,0,$ 7,3, 1,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=8,1, 1,2$ Гц, 1H), 6,76 (тд, $J=7,6, 1,4$ Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 2,40-2,65 (м, 8H)
20 25 30 35	F3 			409	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,92 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33-7,43 (ушир. с, 1H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,22 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=7,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,07 (тд, $J=7,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=8,5, 1,5$ Гц, 3H), 6,89 (дд, $J=8,0, 1,3$ Гц, 1H), 6,76 (тд, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,42 (дд, $J=3,2, 6,9$ Гц, 1H), 6,34 (квинт., $J=1,8$ Гц, 1H), 4,36 (ушир. с., 2H), 4,17 (ушир. с., 2H), 3,95 (с, 2H)
40 45	F4 			411	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,39 (ушир. с., 1H), 7,32 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,26 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=$ 8,2 Гц, 1H), 7,07 (тд, $J=8,0,$ 1,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=8,2$ 1,4 Гц, 1H), 6,90 (дд, $J=8,0,$ 1,4 Гц, 1H), 6,76 (тд, $J=7,0,$ 1,9 Гц, 1H), 6,44 (д, $J=3,3$

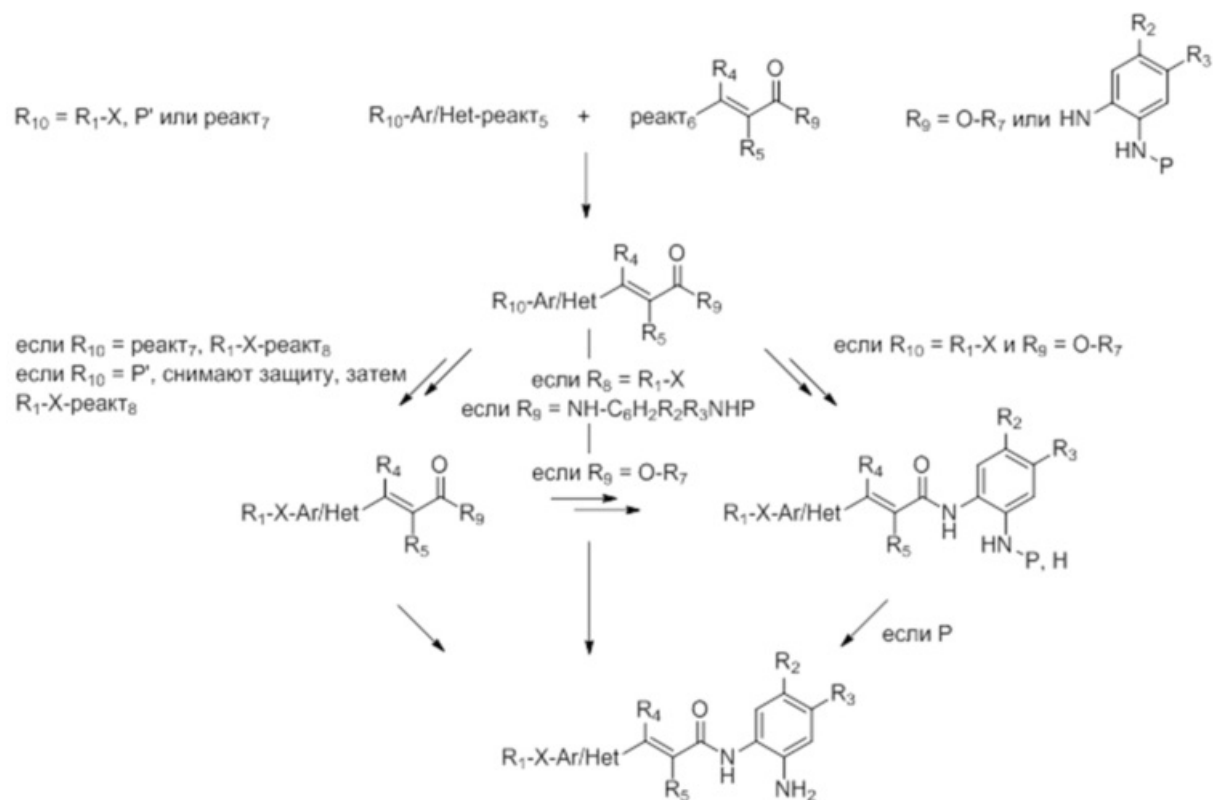
					Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,36-3,52 (м, 2H), 2,87-3,03 (м, 3H)
5					
10	F5				¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,03 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=7,8, 3,3 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,1, 7,3, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,68 (квинт., J=2,3 Гц, 1H), 6,41 (дд, J=3,2, 1,0 Гц, 1H), 4,29 (к, J=1,9 Гц, 2H), 4,16 (т, J=1,9 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H)
20					
25	F6				¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,56 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 8,48 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,04 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,82-7,91 (м, 2H), 7,45 (ддд, J=7,7, 4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=8,1, 7,3, 1,5 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 6,76 (тд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 6,70 (квинт., J=2,0 Гц, 1H), 4,31-4,41 (м, 2H), 4,17-4,27 (м, 2H), 3,95 (с, 2H)
30					
35					
40					
45	F7				¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,45 (дд, J=4,9, 1,4 Гц, 1H), 8,04 (ушир. с, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,43 (дд,

						J=8,3, 4,9 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,76 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,62 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,46-2,55 (м, 4H), 2,43 (т, J=5,5 Гц, 2H)
F8		нет сведений		ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 382, 384	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,17 (с, 1H), 8,02 (дд, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (ушир. м, 4H), 7,43 (дд, J=8,4 Гц, 1H), 6,74 (ушир. с, 1H), 4,06 (ушир. 1H), 3,92 (ушир., 1H), 3,15-3,0 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,8-2,5 (м., 2H), 2,30 (ушир. м, 2H), 2,05 (дд, 1H), 1,70 (дд, 1H)	
F9		нет сведений		ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 299	¹ H-ЯМР (DM-CO-d ₆) δ: 9,50 (с, 1H), 7,70 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,1-6,9 (3 м, 3H), 6,75 (д, 1H), 6,58 (т, 1H), 6,30 (ушир. с, 1H), 5,55 (ушир. м, 2H), 5,35 (ушир.м, 2H), 4,95 (ушир. с, 2H)	
F10				ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 369	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 8,21 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,43 (ушир. с, 1H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27 (ушир. м, 3H), 6,82 (ушир. с, 1H), 5,18 (ушир. с, 2H), 4,94 (2 д, АВ система, 2H), 3,19 (ушир. м, 2H), 1,05 (ушир. м, 1H), 0,56 (ушир. д, J=7,8 Гц, 2H), 0,41 (ушир. м, 2H)	

5	F11		нет сведений		$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 315, 317	^1H -ЯМР (ДМ- CO-d_6) δ : 9,72 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=7, 7, 1,5 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=8, 8, 1,2, 1H), 6,60-6,53 (2 м, 2H), 5,51 (ушир.м, 2H), 5,33 (ушир. м, 2H), 4,93 (с, 2H)
10						
15	F12				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 334	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,09 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (ушир. м, 4H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,65 (ушир. м, 1H), 5,30 (дд, 2H), 5,05 (дд, 2H), 4,95 (ушир. м, 2H), 1,12 (ушир. м, 1H), 0,74 (ушир. м, 2H), 0,47 (ушир. м, 2H)
20						
25	F13				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 362	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,50 (ушир. м, 4H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,65 (ушир. с, 1H), 3,77 (м, 2H), 3,2-2,9 (ушир. м, 4H), 2,9-2,5 (ушир. м, 4H), 1,17 (м, 1H), 0,79 (м, 2H), 0,47 (м, 2H)
30						
35	F14				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 378	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,08 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (ушир. м, 4H), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,65 (ушир. с, 1H), 3,72-3,56 (ушир. м, 2H), 3,3-3,1 (ушир. м, 2H), 3,05-2,7 (ушир. м, 6H), 1,17 (с, 9H)
40	F15				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 380	
45	F16				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 385	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,10 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,0 (ушир. м, 1H), 7,51 (ушир. м, 7H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,67 (ушир. м, 1H),

					5,39 (ушир. с, 2H), 5,14 (ушир. с, 2H), 4,9 (ушир. под пиком растворителя), 2,67 (ушир. с, 3H)
5	F17				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 370
10	F18				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 371
15	F19				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 352
20	F20				$\text{ЭР}^+ (\text{M}+\text{H})^+$ 352
25	F20				^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 8,08 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,46 (м, 1H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,22 (м, 2H), 6,64 (ушир. м, 1H), 5,31 (м, 2H), 5,09 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 1,13 (м, 1H), 0,73 (м, 2H), 0,47 (м, 2H)

Способ G

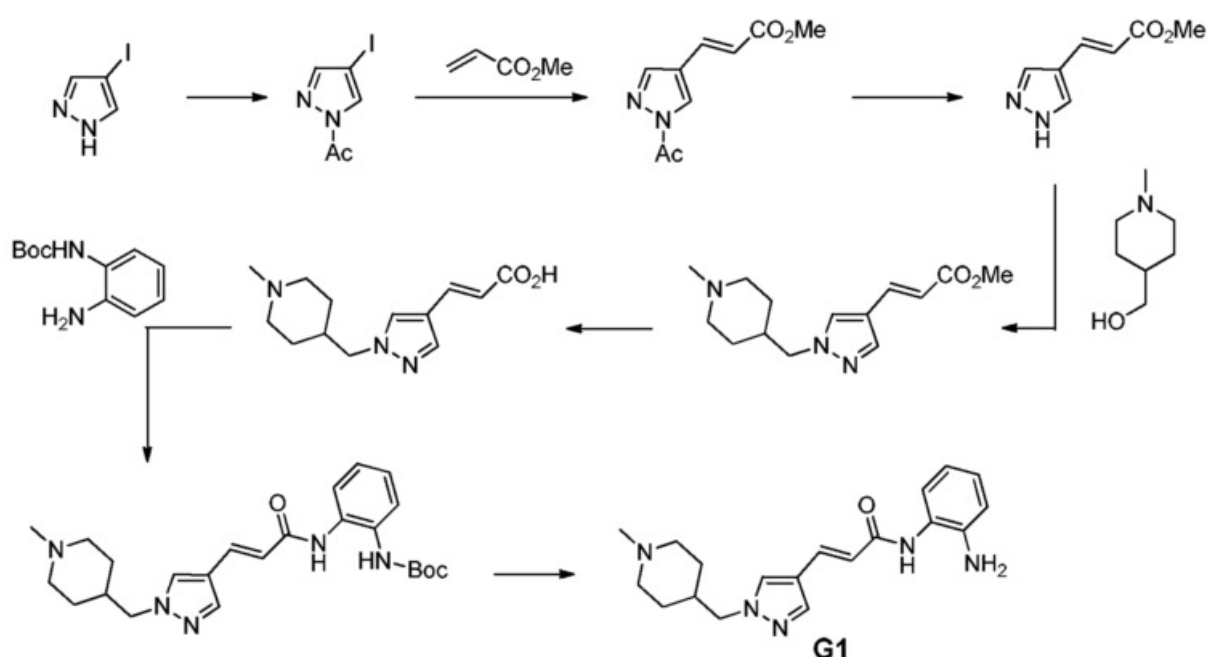


[0307] Соединения, описанные в данном документе, где $n=1$, а R_1 , X , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 и Ar/Het определены таким образом, как определены где-либо в данном документе, могут быть получены с помощью реакций кросс-сочетания, хорошо известных специалисту в данной области техники, таких как реакция Мизороки-Хека, реакция сочетания Сузуки-Мияура, реакция сочетания Негиши и другие такие способы, описанные, например, в Alonso DA and Najera C, *Science of Synthesis*, 47 (2010), 439-482, и представленные на общей схеме выше, где реакт._i ($i=5-8$) представляют собой реакционноспособные фрагменты, выбранные в качестве подходящих для различных методик сочетания, указанных выше, и где R и R' представляют собой отвечающие требованиям защитные группы, которые могут быть введены с применением способов, которые хорошо известны специалисту в данной области техники и которые описаны, например, в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. Например, можно получить соединения по настоящему изобретению с применением реакции Мизороки-Хека моно- или бициклического галогенированного гетероцикла или трифлата моно- или бициклического гетероцикла (реакт.₅ = галоген, OTf, где Tf означает трифторметилсульфонил или трифлил), который может быть получен с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области техники и подробно описанных, например, в Joule JA and Mills K, *Heterocyclic Chemistry*, Fifth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, с активированным алкеном, т.е. замещенным или незамещенным акриловым сложным эфиром (реакт.₆ = H), с получением соответствующего γ -(гетероцикл)акрилатного сложного эфира $Ar/Het-CR_4=CR_5-COOR_7$, с применением защитных групп на гетероцикле, когда это необходимо. Фрагмент R_1-X может быть введен в данное промежуточное соединение с помощью способов синтеза, хорошо известных специалисту в данной области техники, которые включают в себя, но не ограничиваются этим, реакцию сочетания Хека, реакцию Сузуки, алкилирование, ацилирование. В альтернативном варианте R_1-X -заместитель может быть соединен с моно- или бициклическим гетероциклом перед реакцией Хека с получением аналогичного промежуточного сложного эфира. Во всех случаях фрагмент R_1-X может быть встроен в остов в несколько этапов с применением методик химии синтеза, хорошо известных специалисту в данной области техники. Затем сложный эфир может быть гидролизован, и при этом кислота взаимодействует с защищенным или незащищенным, замещенным или незамещенным о-фенилендиамином с получением соединений по настоящему изобретению после снятия защиты, в случае необходимости, с применением способов, которые хорошо известны специалисту в данной области техники и которые описаны, например, в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 2006, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. В альтернативном варианте сложный эфир на основе промежуточного защищенного или незащищенного γ -(гетероцикл)акрилатного сложного эфира $Ar/Het-CR_4=CR_5-COOR_7$, описанный выше, может быть гидролизован и взаимодействовать с кислотой с защищенным или незащищенным, замещенным или незамещенным о-фенилендиамином с получением соединений по настоящему изобретению после снятия защиты, в случае необходимости, с применением способов, хорошо известных специалисту в данной области техники. Наконец, реакцию сочетания Хека защищенного или незащищенного галогенированного моно- или бициклического гетероцикла или трифлата моно- или бициклического гетероцикла могут проводить с применением замещенного или незамещенного акриламида, полученного посредством

реакции соответствующей замещенной или незамещенной акриловой кислоты, полученной с помощью способов, хорошо известных специалисту в данной области техники, с защищенным замещенным или незамещенным о-фенилендиамином. Фрагмент R_1-X может быть введен в промежуточный амид $Ar/Het-CR_4=CR_5-CONH(o-$

$N(R_8R_9)C_6H_2R_2R_3$) после снятия защиты с Ar/Het , когда это необходимо, с помощью способов синтеза, хорошо известных специалисту в данной области техники, которые включают в себя, но не ограничиваются этим, реакцию сочетания Хека, реакцию Сузуки, алкилирование, ацилирование. В альтернативном варианте R_1-X -заместитель может быть соединен с моно- или бициклическим гетероциклом перед реакцией Хека. Как указано выше, фрагмент R_1-X может быть встроен в молекулу в несколько этапов с применением методик химии синтеза, которые хорошо известны специалисту в данной области техники и которые могут включать в себя, но не ограничиваясь этим, окисление, восстановление, сочетание, введение защитных групп и снятие защиты. Соединения по настоящему изобретению могут быть получены посредством снятия защиты с орто-амина в амиде с применением способов, хорошо известных специалисту в данной области техники.

Пример 12. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-(1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)акриламид G1



[0308] 1-(4-Йод-1H-пиразол-1-ил)этанон: Ацетилхлорид (38,2 мл, 1,07 экв.) и триэтиламин (86 мл, 1,2 экв.) добавляли при 0°C в раствор 4-йод-1H-пиразола (100 г, 0,515 моль) в дихлорметане (1 л). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в воду. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия (Na_2SO_4) и фильтровали. Остаток, полученный посредством концентрирования, очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ $EtOAc$ от 20:1 до 1:1) с получением N-ацетил 4-йод-1H-пиразола в виде твердого вещества (110 г, 91%).

[0309] (E)-Метил-3-(1-ацетил-1H-пиразол-4-ил)акрилат: Оснащали 5-л многорную колбу механической мешалкой, переходником для подвода газа и термометром и охлаждали в льдосоляной смеси до от -10 до -15°C. Систему продували сухим азотом

в течение нескольких минут. Добавляли раствор 1-(4-йод-1Н-пиразол-1-ил)этанона (100 г, 0,425 моль), 1,2 л N,N-диметилформамида (ДМФА), затем акрилат (110 г, 1,275 моль), триэтиламин (64 мл, 0,458 моль), триметилфосфит (5,27 г, 42,5 ммоль) и ацетат палладия (4,76 г, 21,25 ммоль). Затем смесь нагревали до 110°C в атмосфере сухого азота и перемешивали в течение 1 часа. ЖХ/МС анализ аликвоты показал лишь 10% образование продукта. Затем в реакционную смесь добавляли триметилфосфит (5,27 г, 42,5 ммоль) и ацетат палладия (4,76 г, 21,25 ммоль). Реакция подошла к завершению через дополнительные 1,5 ч., что контролировали с помощью ЖХ/МС. Обеспечивали охлаждение смеси до комнатной температуры и удаляли ДМФА при пониженном давлении. Остаток перемешивали с 1,5 л метиленхлорида, и суспензию фильтровали с помощью набивки из силикагеля. Фильтрат собирали и промывали 1 л 3% хлористоводородной кислоты, 1 л воды и 1 л насыщенного солевого раствора. Раствор высушивали над сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 10:1 до 1:1) с получением (Е)-метил-3-(1-ацетил-1Н-пиразол-4-ил)акрилата в виде твердого вещества (70 г, 84%).

[0310] (Е)-Метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)акрилат: Гидрокарбонат натрия, NaHCO_3 (32 г, 1,15 экв.), добавляли в суспензию защищенного соединения, (Е)-метил-3-(1-ацетил-1Н-пиразол-4-ил)акрилата (65 г, 0,33 моль), в MeOH (600 мл). Смесь перемешивали в течение 7 ч. при комнатной температуре. Затем фильтровали твердые вещества и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc от 8:1 до 1:2) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (47 г, 92%).

[0311] (Е)-Метил-3-(1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)акрилат: Трифенилфосфин (393 мг, 1,5 ммоль) и (Е)-метил-3-(1Н-пиразол-4-ил)акрилат, полученный, как описано выше (12 мг, 1 ммоль), добавляли в раствор N-метил-4-гидроксиметил-пиперидина (165 мг, 1,25 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ, 2 мл). После добавления ди-трет-бутил-азодикарбоксилата (345 мг, 1,5 ммоль) реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворители выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением градиента из гексана в EtOAc от 1:1 до 0:100 об./об. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением 220 мг чистого материала (0,84 ммоль, 84%).

[0312] (Е)-3-(1-((1-Метилпиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)акриловая кислота: Добавляли 3 н. водный раствор гидроксида натрия (2 мл) в раствор (Е)-метил-3-(1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)акрилата (220 мг) в MeOH (5 мл), и добавляли ТГФ (3 мл) в водн. NaOH (3 н, 2 мл) для омыления метилового сложного эфира. Оработку проводили, как описано в примере 12, с образованием 209 мг чистого продукта (0,84 ммоль, 100%).

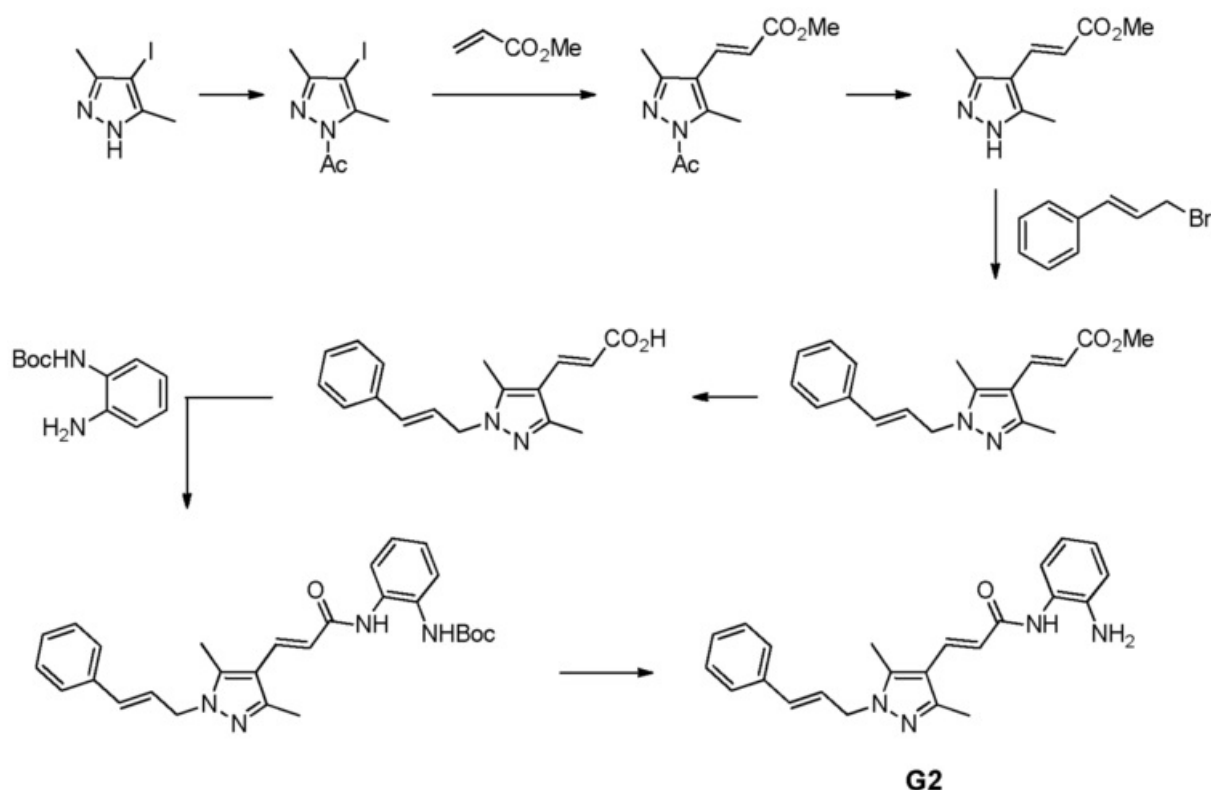
[0313] (Е)-N-(2-Аминофенил)-3-(1-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)акриламид G1: Полученный выше раствор акриловой кислоты (130 мг, 0,52 ммоль) в ДМФА (2 мл) обрабатывали трет-бутил-(2-аминофенил)карбаматом (114 мг, 0,55 ммоль), ГАТУ (262 мг, 1,2 экв.) и диизопропилэтиламино (ДИПЭА, 0,34 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание раствора. После перемешивания в течение 16 ч. при комнатной температуре, реакционную смесь гасили водным хлоридом аммония. Смесь разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали насыщенным NaHCO_3 и солевым раствором. Его высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением чистого трет-бутилоксикарбонила G1 (56 мг, 0,13 ммоль, 25%).

[0314] Снятия защиты с аминогруппы достигали, как описано выше, с помощью обработки в течение ночи раствора в диоксане (1 мл) и MeOH (1 мл) с 4 М HCl в диоксане (0,5 мл). Посредством очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали соединение G1 в виде соли с HCl. Данный продукт нейтрализовали раствором NaHCO₃ и повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением чистого G1 (18 мг, 0,053 ммоль, 41%).

[0315] ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ: 7,97 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,55 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,0, 4,5 Гц, 1H), 7,05 (дт, 1H), 6,88 (дд, J=8,0, 4,5 Гц, 1H), 6,75 (дт, 1H), 6,60 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,14 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,6-3,4 (ушир., 2H), 3,1-2,9 (ушир., 2H), 2,84 (с, 3H); 2,22 (ушир., 1H), 1,95-1,80 (ушир., 2H), 1,7-1,45 (ушир., 2H); ЭР⁺ (M+H)⁺ 340.

Пример 13. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-(1-циннамил-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил) акриламид G2



[0316] (E)-Метил-3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)акрилат: Получение диметилпиразолилакрилата проводили с применением подобного протокола, описанного для синтеза (E)-метил-3-(1H-пиразол-4-ил)акрилата (пример 12). Таким образом, из 1,1 г 4-йод-3,5-диметил-1H-пиразола (5 ммоль) выделяли 440 мг (E)-метил-3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)акрилата (2,44 ммоль, 49% в 3 стадии).

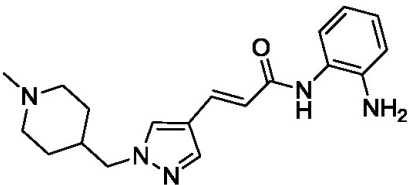
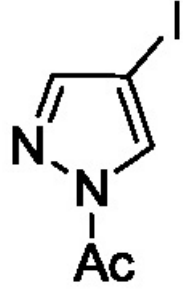
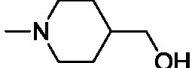
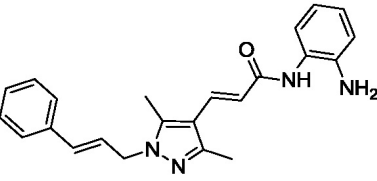
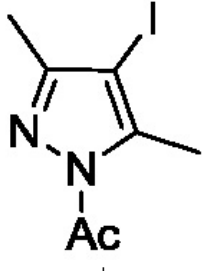
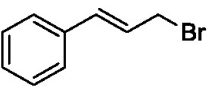
[0317] (E)-Метил-3-(1-циннамил-3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)акрилат: (E)-Метил-3-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)акрилат (360 мг, 2 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл). Небольшими порциями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия NaH, 80 мг, 1 экв.) при поддержании температуры при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли циннамилбромид (394 мг, 1 экв.). Затем смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Ее гасили водным хлоридом аммония, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc.

Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с применением градиента гексан/ЕtОAc (от 10:1 до 0:100 об./об.). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли, и удаляли растворители при пониженном давлении с получением (Е)-метил-3-(1-циннамил-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)акрилата (401 мг, 68%).

[0318] (Е)-3-(1-Циннамил-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)акриловая кислота: Кислоту получали, как описано выше в примерах 12 и 13. Таким образом, 44 мг чистой кислоты (0,16 ммоль) получали с помощью основного гидролиза 124 мг (0,42 ммоль) с выходом 38%.

[0319] (Е)-N-(2-Аминофенил)-3-(1-циннамил-3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)акриламид G2: Указанное в заголовке соединение G2 получали в две стадии, как описано выше, посредством реакции сочетания кислоты (44 мг, 0,16 ммоль) с трет-бутил(2-аминофенил)карбаматом с последующим снятием защиты с кислоты. Посредством очистки с помощью препаративной ВЭЖХ нейтрализованной гидрохлоридной соли получали чистый G2 (25 мг, 0,065 ммоль, 42%). ^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,65 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 7,38 (ушир. д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,29 (ушир. дт, $J=8,4, 1,5$ Гц, 2H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,17 (дд, $J=8,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,04 (дт, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,75 (дт, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,4-6,3 (2 мультиплета, 2H), 4,80 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,41 (с, 3H); ЭР $^+$ (M+H) $^+$ 373.

ТАБЛИЦА
Способ G

Соединение	Структура	Сочетание	R ₁ -X-Y-реакт.г	МС	ЯМР
G1		 + 		ЭР $^+$ (M+H) $^+$ 340	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,97 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,55 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 7,17 (дд, $J=8,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,05 (дт, 1H), 6,88 (дд, $J=8,0, 4,5$ Гц, 1H), 6,75 (дт, 1H), 6,60 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 4,14 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 3,6-3,4 (ушир., 2H), 3,1-2,9 (ушир., 2H), 2,84 (с, 3H); 2,22 (ушир., 1H), 1,95-1,80 (ушир., 2H), 1,7-1,45 (ушир., 2H)
G2		 + 		ЭР $^+$ (M+H) $^+$ 373	^1H -ЯМР (CD_3OD) δ : 7,65 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 7,38 (ушир. д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,29 (ушир. дт, $J=8,4, 1,5$ Гц, 2H), 7,25-7,23 (м, 1H), 7,17 (дд, $J=8,0, 4,5$ Гц, 1H), 7,04 (дт, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,75 (дт, $J=7,8, 1,5$ Гц, 1H), 6,53 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 6,4-6,3 (2 мультиплета, 2H), 4,80 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,41 (с, 3H); ЭР $^+$ (M+H) $^+$ 373.

5						J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 6,75 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 6,53 (д, J=15,6 Гц, 1H), 6,4-6,3 (2 мультиплета, 2H), 4,80 (д, J=4,2 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,41 (с, 3H)
10	G3=D10				ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 369	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) - соль HCl - δ: 7,94 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,67 (д, J=15,6 Гц, 1H), 7,56 - 7,42 (м, 8H), 7,41-7,36 (м, 1H), 6,63 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,90 (т, J=13,5 Гц, 2H)
20						
25	G4=D2				ЭР ⁺ (M+H) ⁺ 363	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD) - соль HCl - δ: 8,08 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,71 (д, J=15,5 Гц, 1H), 7,37-7,46 (м, 2H), 7,21-7,37 (м, 4H), 6,63 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,56-6,71 (м, 1H), 6,43 (дт, J=15,8, 6,2 Гц, 1H), 4,96 (дд, J=6,3, 1,1 Гц, 2H)
30						

Ингибирование фермента HDAC

[0320] Анализ ингибирования активности HDAC проводили следующим образом с определением способности тестируемого соединения ингибировать ферментативную активность HDAC. Получали последовательные разбавления ингибиторов HDAC в аналитическом буфере для HDAC (25 мМ Трис/HCl, pH 8,0, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂, pH 8) в 96-луночных аналитических планшетах (Fisher scientific, № 07-200-309) и предварительно инкубировали в течение 2 часов при комнатной температуре в присутствии 125 мкг/мл BSA и очищенного HDAC1 (BPS Bioscience, Сан-Диего, Калифорния, № 50051), HDAC2 (BPS Bioscience, № 50053) или HDAC3/NcoR₂ (BPS Bioscience, № 50003) при концентрациях 1,25, 1,32 и 0,167 мкг/мл соответственно. После предварительной инкубации добавляли субстрат Fluor-de-LysTM (Enzo Life Sciences, Плимут Митинг, Пенсильвания, BML-KI104-0050) до конечной концентрации 10 мкМ, и дополнительно инкубировали планшеты в течение 30 минут при комнатной температуре. Ферментативную реакцию останавливали посредством добавления трихостатина А (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, Миссури, № T8552, конечная концентрация: 100 нМ), и добавляли трипсин (MP Biomedicals, Солон, Огайо, № 02101179) с достижением

конечной концентрации 100 мкг/мл. Через 15 минут инкубации при комнатной температуре, фиксировали флуоресценцию с применением флуориметра Spectramax M2 (Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния) с длиной волны возбуждения при 365 нм и длиной волны испускания при 460 нм. Значения IC₅₀ рассчитывали посредством применения сигмоидального уравнения доза-ответ (переменная крутизна) в GraphPad Prism® 5 для Windows (GraphPad Software, Ла-Холья, Калифорния). Результаты для выбранных соединений по настоящему изобретению в анализе ингибирования активности HDAC представлены в таблицах 1 и 4 (IC₅₀ находится в диапазоне: IA>20 мкМ, A<1 мкМ, 1<B<5 мкМ, 5<C<10 мкМ, 10<D<20 мкМ, н/о: не определен).

ТАБЛИЦА 1 IC ₅₀ для ингибирования изоформ HDAC1, 2 и 3			
Соединение	HDAC1	HDAC2	HDAC3
D1	A	A	A
D2	B	B	A
D3	A	A	A
D9	A	A	A
B6	A	A	A
B2	A	B	A
B4	A	B	A
B3	A	A	A
D16	B	B	A
B5	A	A	A
A12	B	C	A
D4	A	B	A
D7	A	B	A
D8	A	A	A
D14	A	A	A
D11	A	A	A
D5	A	B	A
D12	A	A	A
D13	A	A	A
D15	A	A	A
D10	A	B	A
D6	B	B	A
A6	C	C	A
A8	A	B	A
A9	B	B	A
A10	B	B	A
E1	B	C	A
A2	C	D	A
A7	B	B	A
C2	IA	IA	B
C3	B	B	A
A11	B	B	A
C1	B	B	A
B1	B	C	A
A1	B	C	A
A3	C	C	A
A4	IA	IA	B
A5	D	D	A
E2	A	B	A
F1	A	B	A
F2	A	A	A
F3	A	A	A

F4	A	n/o	A
F5	A	B	A
F6	A	B	A
F7	A	A	A
G1	B	B	A
G2	B	B	A

Определение устойчивости к кислоте

[0321] 100 мкМ раствор тестируемого соединения получали посредством разбавления 10 мМ исходного раствора ДМСО в 0,01 М растворе HCl в деионизированной воде. Непосредственно после смешивания отбирали аликвоту (100 мкл) и анализировали с помощью ВЭЖХ/УФ. Определяли площадь под пиком соединения и применяли в качестве точки отсчета в нулевой момент времени. Оставшуюся часть образца кислоты инкубировали при 50°C, и отбирали образцы через 2, 4 и 24 часа инкубации. В ряде случаев образцы отбирали через 30 часов вместо 24. Полученные образцы анализировали с помощью аналогичного способа ВЭЖХ/УФ, и измеряли площадь пика, соответствующего тестируемому соединению. Затем рассчитывали процент остальной части в определенный момент времени в виде отношения площади под пиком после инкубации к таковой в нулевой момент времени, умноженного на 100. В тех случаях, когда фиксацию проводили в момент времени 30 часов, процент остальной части при 24 часах получали посредством интерполяции процента остальной части при сопоставлении с кривой зависимости от времени, предполагая одномолекулярный процесс, т.е. моноэкспоненциальный распад. Процент остальной части через 24 часа инкубации представлен в таблицах 2 и 4 ниже, где А соответствует более чем 60%, В составляет от 40 до 60%, С охватывает от 20 до 40%, и D означает менее 20%.

Исследования проникновения в головной мозг

[0322] Тестируемые соединения получали либо при 0,5 мг/мл, либо при 5 мг/мл в 30% гидроксипропил-β-циклодекстрина, 100 мМ ацетата натрия с pH 5,5, 5% ДМСО. Мышам C57/BL6/J вводили дозы s.c. при 5 мг/кг или 50 мг/кг или i.v. при 5 мг/кг. Животных подвергали эвтаназии до введения дозы, в 5, 15, 30 мин., 1, 2 и 4 часа после введения дозы, и получали образцы плазмы крови и головного мозга. Использовали трех животных на дозу на моменты времени. Уровни соединения в плазме крови и головном мозге определяли с помощью стандартных способов ЖХ/МС/МС. Отношение головной мозг/плазма крови (BPR) рассчитывали как отношение $C_{\text{макс. (головной мозг)}}/C_{\text{макс. (плазма крови)}}$. Результаты показаны в таблицах 2 и 4, где IA соответствует BPR менее 0,1, D составляет от 0,1 до 0,2, C составляет от 0,2 до 0,5, B включает в себя от 0,5 до 1, и A составляет более 1.

Анализ ингибирования деацетилазы в клетке (DAC-анализ)

[0323] Клетки GM 15850 (линии лимфобластоидных клеток) высевали в 96-луночные планшеты при подходящей плотности (100000 клеток/лунку) в 90 мкл среды RPMI1640, содержащей 10% об./об. эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 1% об./об. пенициллина/стрептомицина и 1% об./об. L-глутамин. Разбавления соединения выполняли в 100% ДМСО с последующим параллельным разбавлением в средах с 2% ДМСО. К клеткам добавляли 10 мкл разбавлений соединения для достижения требуемых концентраций. Конечная концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 0,2%. Клетки инкубировали в течение 4 ч. при 37°C, с 5% CO₂. После инкубации клетки центрифугировали, и удаляли надосадочную жидкость. Клеточный дебрис промывали 100 мкл физиологического раствора с фосфатным буфером (ФБР) и затем лизировали с применением 45 мкл лизирующего буфера (аналитический буфер для HDAC при pH

8,0 (25 mM Трис/HCl, 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1 mM MgCl₂) + 1% об./об. Igepal CA-630).

Для инициации реакции добавляли субстрат KI-104 для HDAC (Enzo Life Sciences, Фармингдейл, Нью-Йорк) до конечной концентрации 50 мкМ. Реакцию останавливали через 30 мин. инкубации посредством добавления 50 мкл проявителя (6 мг/мл трипсина в аналитический буфере для HDAC). Обеспечивали проявление реакции в течение 30 мин. при комнатной температуре, и обнаруживали сигнал флуоресценции с применением флуориметра (Spectramax M2, Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния) с длиной волны возбуждения и длиной волны испускания 360 нм и 470 нм соответственно. Данные согласовывали с сигмоидальным уравнением доза-ответ с переменной крутизной в GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, Ла-Холья, Калифорния) для определения IC₅₀. Нижнюю часть и верхнюю часть кривой фиксировали относительно среднего ответа флуоресценции из контрольных лунок без клеток и с клетками, но без соединения, соответственно. Значения IC₅₀ приведены в таблицах 2 и 4, где А означает IC₅₀ менее 1 мкМ, В составляет от 1 до 5 мкМ, С составляет от 5 до 10 мкМ, D составляет от 10 до 20 мкМ, и IА означает IC₅₀ выше 20 мкМ.

Анализ пролиферации клеток

[0324] Клетки HCT116 (5000 клеток/лунку) в 80 мкл среды МакКоя 5А, содержащей 10% об./об. FBS, 1% об./об. пенициллина/стрептомицина и 1% об./об. L-глутамина, инкубировали в 96-луночном планшете с соединениями при различных концентрациях в течение 72 ч. при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Разбавления соединения выполняли в 100% ДМСО с последующими параллельными разбавлениями в средах. Конечная концентрация ДМСО в каждой лунке составляла 0,05%. Через 72 ч. добавляли 20-мкл титр клеток в 96 водных растворах (Promega Corporation, Мадисон, Висконсин) к клеткам, и планшет инкубировали при 37°C еще в течение 4 ч. Затем фиксировали оптическую плотность при 490 нм на 96-луночном спектрофотометре для чтения планшетов (Spectramax M2, Molecular Devices, Саннивейл, Калифорния). Данные анализа наносили в Microsoft Excel (Microsoft Corp, Редмонд, Вашингтон). ((О.П. образца - средняя О.П. положительного контроля)/(средняя О.П. отрицательного контроля - средняя О.П. положительного контроля))*100, где О.П. представляет собой измеренную оптическую плотность, О.П. положительного контроля представляет собой оптическую плотность для клеток, инкубированных с трихостатином А при 5 мкМ, и О.П. отрицательного контроля представляет собой оптическую плотность, измеренную для клеток, инкубированных без какого-либо соединения; наносили в зависимости от концентрации соединения и определяли IC₅₀ с помощью графической интерполяции концентрации, требуемой для 50% ингибирования клеточного роста. Значения IC₅₀ представлены в таблице 2, где А означает IC₅₀ менее 5 мкМ, В охватывает диапазон от 5 до 10 мкМ, С составляет от 10 до 20 мкМ, и IА применяют для IC₅₀ более 20 мкМ.

Влияние ингибиторов HDAC на экспрессию мРНК фратаксина (FXN)

[0325] Кровь собирают у пациентов-доноров с атаксией Фридрейха в пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА. Выделяют первичные лимфоциты с применением среды для фракционирования лимфоцитов (MP Biomedicals, Солон, Огайо), следуя инструкциям изготовителя, и с включением нескольких модификаций, изготовленных Repligen. После конечной промывки в физиологическом растворе с фосфатным буфером (ФБР), клетки распределяют в 6-луночном планшете для клеточных культур в среде для роста клеток. Добавляют к клеткам тестируемое соединение, представляющее собой ингибитор HDAC, по схеме с увеличением дозы (обычно в диапазоне концентраций от

1 до 10 мкМ), и добавляют 0,1% ДМСО в одну лунку с клетками в качестве контроля без обработки. Клетки инкубируют в течение 48 часов при 37°C в инкубаторе с CO₂; проводят подсчет количества клеток с применением автоматизированного цитометра Countess (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния). Эквивалентные числа клеток для всех

5 условий обработки осаждают с помощью центрифугирования и ресуспендируют в буфере для лизиса клеток. Выделяют общее количество РНК из приблизительно 1×10⁶ первичных лимфоцитов с применением мини-набора RNeasy (Qiagen, Валенсия, Калифорния), следуя инструкциям изготовителя, и включают необязательную стадию

10 расщепления ДНКазой в колонке. Выделение проводят либо вручную, либо с применением QIAcube (Qiagen, Валенсия, Калифорния), инструмента, с помощью которого автоматизируют значительную часть процедуры выделения. Определяют выход РНК и концентрацию с применением спектрофотометра Nanodrop (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, Массачусетс), и в зависимости от концентрации РНК применяют

15 один из двух протоколов для измерения уровней транскрипции гена фратаксина (FXN). Для образцов, содержащих по меньшей мере 15 нг/мкл РНК, применяют способ qRT-ПЦР TaqMan® на основе зондов (Applied Biosystems, Карлсбад, Калифорния), при этом для образцов, содержащих менее 15 нг/мкл РНК, применяют способ qRT-ПЦР SYBR Green. В способе TaqMan® на основе зондов пары специфический праймер/зонд для

20 FXN и GAPDH мультиплексируют в каждой реакции. В способе SYBR Green FXN и GAPDH амплифицируют в отдельных реакциях. В обоих способах каждый образец РНК анализируют в трех повторностях (предпочтительно) или в двух повторностях (как минимум) с применением одностадийной qRT-ПЦР с применением мастер-микса, который содержит все компоненты, необходимые для синтеза кДНК и ПЦР-

25 амплификации в одну непрерывную реакцию. После завершения выполнения цикла применяют MxPro Software (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния) для анализа собранных данных и определения относительного количества мРНК FXN по сравнению с контрольным образцом. Для коррекции базовой линии применяют способ адаптивной базовой линии, посредством которого с помощью алгоритма автоматически выбирают

30 подходящие циклы базовой линии для каждой лунки и каждого красителя. Устанавливают пороговое значение на основе амплификации и получают соответствующий пороговый цикл, или Ct, для расчета целевой концентрации. Вычисляют средние значения Ct для каждого целевого гена (FXN и GAPDH), для каждой из серий повторностей. Количество FXN (или GAPDH) в образце определяют в виде

35 относительного количества относительно калибровочного стандарта, при этом для калибровочного образца задают произвольное количество 1. Применяют следующее уравнение: относительное количество относительно калибровочного стандарта = $2^{-\Delta Ct}$, где $\Delta Ct = (Ct_{\text{гена}})_{\text{неизвестный}} - (Ct_{\text{гена}})_{\text{калибровочный стандарт}}$, при этом ген представляет собой таковой либо для FXN, либо для GAPDH, калибровочный стандарт

40 представляет собой контрольный образец ДМСО, и неизвестный представляет собой обработанный образец HDACi. Относительное количество FXN нормализуют относительно количества клеток и входного количества РНК. Данные приведены в таблицах 2 и 4 ниже, где концентрация, необходимая для 2-кратного увеличения количества мРНК FXN, представлена как А, если составляет менее 5 мкМ, В, если

45 составляет от 5 до 10 мкМ, С, если составляет более 10 мкМ.

Результаты анализа устойчивости к кислоте, DAC, антипролиферативного действия, экспрессии мРНК фратаксина и распределения в тканях	ТАБЛИЦА 2
--	-----------

	Соединение	Устойчивость к кислоте	850 DAC	Hct-116	FXN 2x	BPR
5	F1	B	IA			IA
	F2	B	D	A	A	A
	F3	B	B	A	A	C
	F4	B	B	A	A	B
	A1		IA			B
10	A2	B	D	IA		B
	A3		IA			
	A5	B				C
	D1	A	B	B	A	B
	D2		IA	IA	C	C
15	D3	A	B	A	B	C
	D10		C	IA	C	B
	D4	A	C	IA	C	C
	D7	B	C	A	B	B
	D9	A	B	B	A	B
20	D8		B	A	C	C
	D5		C	IA		D
	D6		D	IA	C	IA
	A6		IA	C		D
	E2	A	D	IA		A
25	A7		IA			B
	A8	B	D			B
	A9		IA			
	G1		B	IA		
	D14	B	C		B	
30	D11		B		B	A
	D12	A	B			B
	D13		B			IA
	A10		D			C
	A11	A				A
35	C1		IA			B
	E1		IA			
	D15		B			
	B1		D			
	F5		C			
40	F6		D			
	C3		IA			
	B6		C			
	B2		C			
	B4		D			C
45	B3		B			C
	D16		D			
	G2		D	IA		
	B5		C			C
	A12		IA			

Протокол в отношении устойчивости соединения в гепатоцитах

[0326] Для оценки устойчивости и метаболизма соединений RGFP в гепатоцитах.

Данный анализ разрабатывали для оценки метаболизма соединений RGFP с последующей их инкубацией в гепатоцитах человека, обезьяны, собаки и крысы путем контроля либо исчезновения исходного лекарственного препарата, либо появления метаболита с применением ВЭЖХ. Результаты показаны в таблице 4 ((оставшийся % в Нер: IA<10%, 50%<A, 50%>B>30%, 30%>C>10%, н/о: не определен).

[0327] Оборудование: Тройной квадрупольный спектрометр для ЖХ/МС/МС от

Applied Biosystem; емкость для льда, таймер; 96-луночные планшеты; Falcon, по каталогу № 353072; шейкер для 96-луночного планшета; различные пипетки: 10 мкл, 20 мкл, 200 мкл и 1000 мкл; пробирки для испытания: по каталогу № VWR 47729-572, 13×100 мм.

5

10

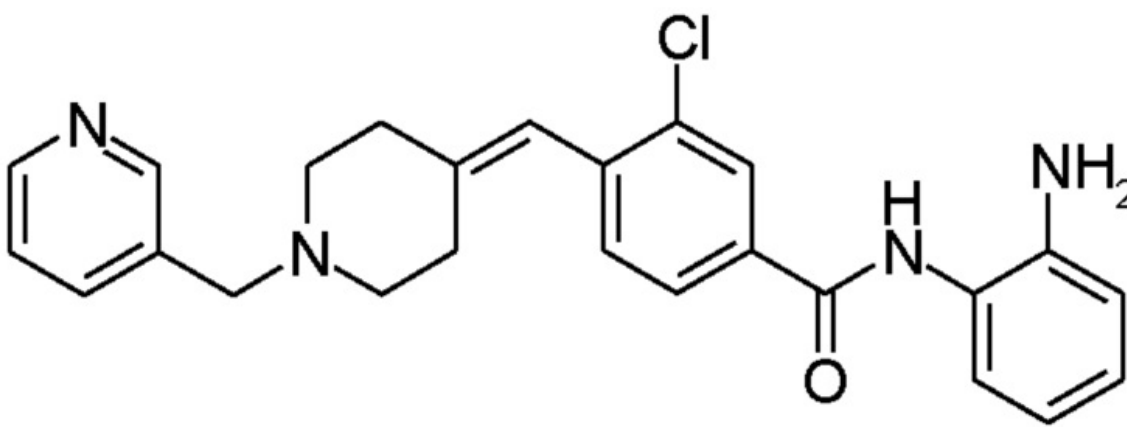
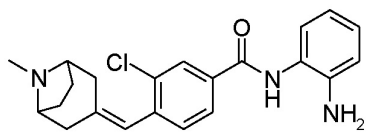
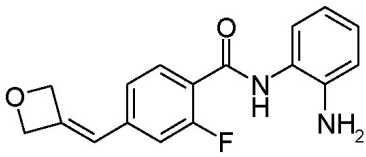
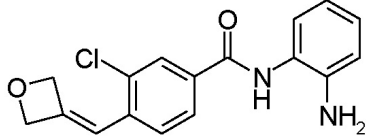
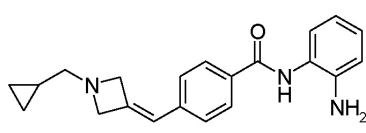
15

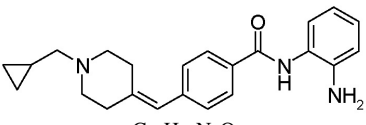
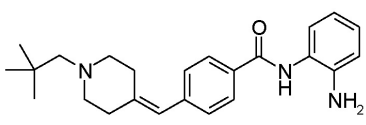
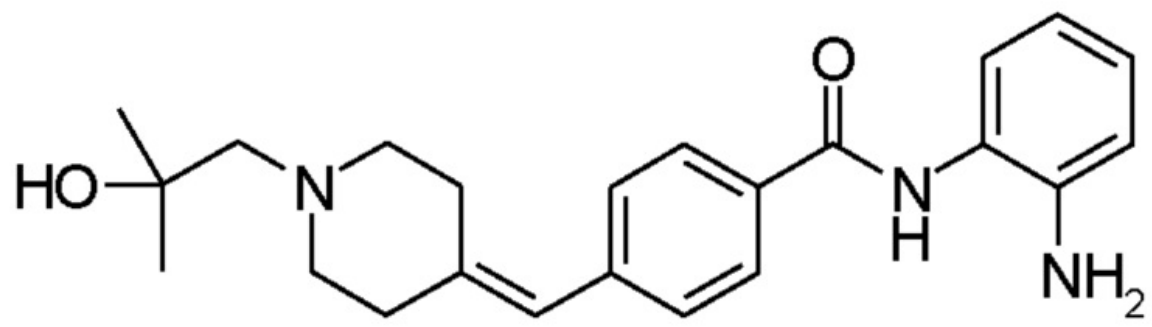
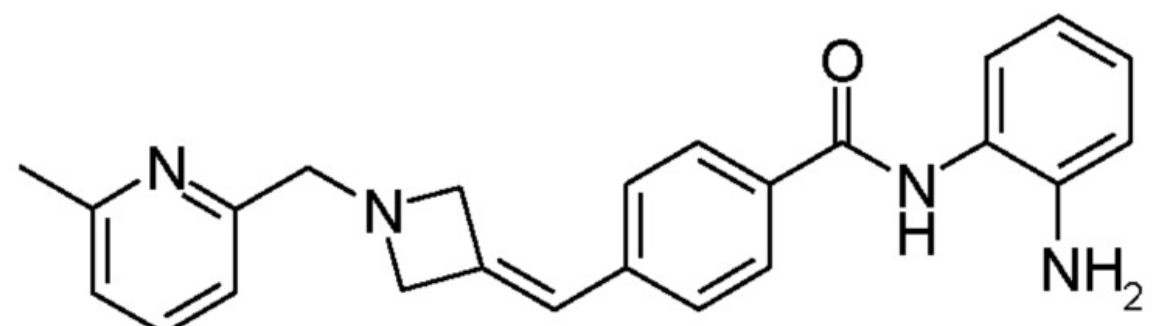
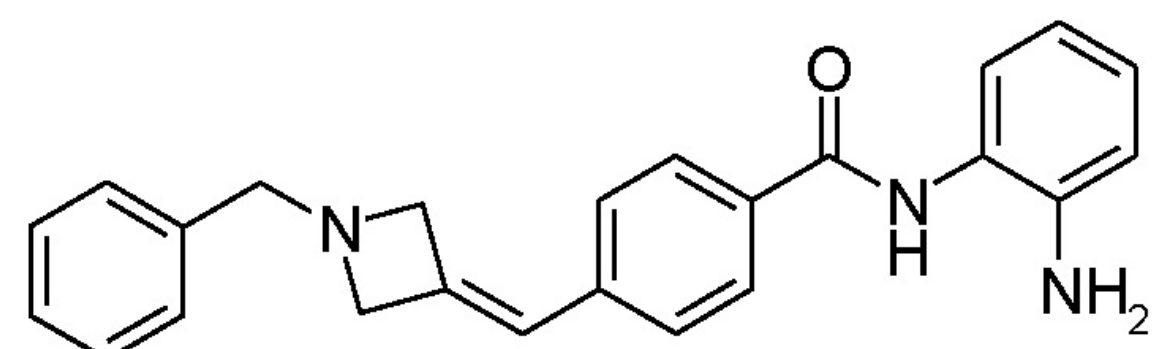
ТАБЛИЦА 3 Материалы и реагенты		
Позиция	Поставщик	По каталогу №
Гепатоциты человека	Celsis	X008001
Гепатоциты обезьяны	Celsis	M00350
Гепатоциты собаки	Celsis	M00205
Гепатоциты крысы	Celsis	M00005
Torpedo Antibiotic Mix	Invitro Technologies	Z99000
Среда In VitroGRO HT	Celsis	Z99019
In VitroGRO KHB	Celsis	Z99074
Ацетонитрил	Fisher	A-9981
Метанол	Fisher	A-4521
Раствор трипанового синего	Sigma Chemical	T-8154

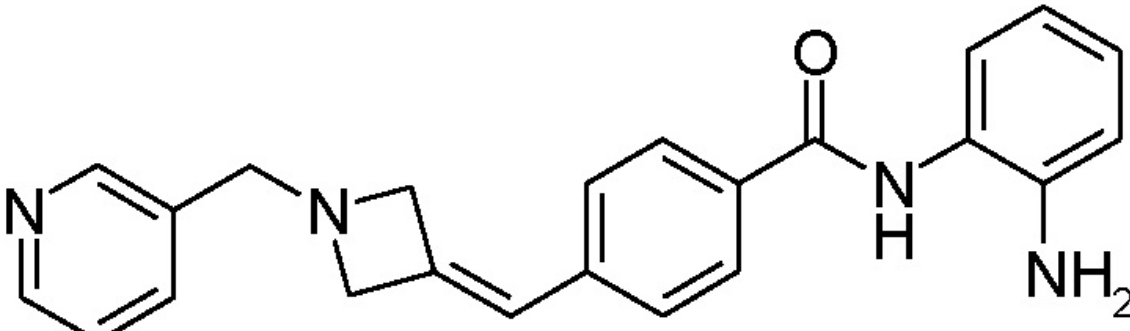
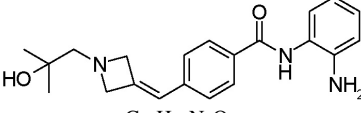
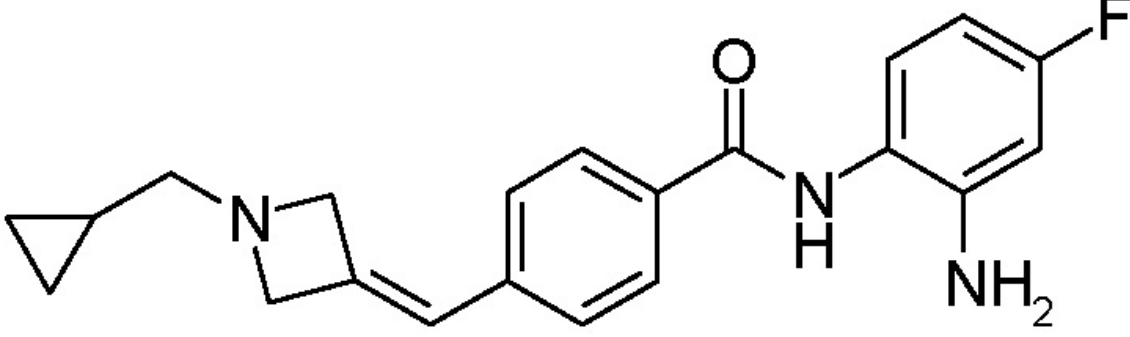
[0328] Процедура: Включали нагревательное устройство водяной бани до 37°C. Брали КНВ-буфер и убеждались, что он находится при комнатной температуре перед применением. Получали концентрации 2,5 мМ соединения RGFP в исходном растворе ДМСО. Добавляли 10 мкл вышеуказанного исходного раствора ДМСО в 2490 мкл КНВ-буфера; при этом конечная концентрация соединения RGFP будет составлять 10 мкМ. Предварительно нагревали 45 мл среды InVitro HT до 37°C в стерильной 50-мл конической пробирке. Добавляли 1,0 мл Torpedo Antibiotic Mix на 45 мл среды InVitro HT. Переносили 13 мл нагретой среды HT с Antibiotic Mix в 15-мл коническую пробирку. Осторожно вынимали флаконы для гепатоцитов из жидкого азота (жидкая фаза). Непосредственно погружали флакон в 37°C водяную баню. Слегка встряхивали, пока лед полностью не растает. Не держите клетки в 37°C водяной бане дольше, чем это необходимо. Незамедлительно выливали содержимое флакона в 13 мл предварительно нагретой среды InVitro HT с антибиотиками. Полоскали флакон средой HT, в которой только что переносили гепатоциты, для того чтобы обеспечить полный перенос. Центрифугировали суспензию клеток при 600 об./мин. в течение 5 минут при комнатной температуре. Отбрасывали надосадочную жидкость либо посредством выливания одним движением (не выливать частично и повторно не инвертировать центрифужную пробирку), либо посредством аспирации с применением вакуумного насоса. В пробирку с осадком гепатоцитов добавляли 1,0 мл КНВ-буфера (при комнатной температуре). Разрыхляли клеточный дебрис путем легкого вращения центрифужной пробирки. Переносили 100 мкл вышеуказанного раствора в другую пробирку и добавляли 900 мкл КНВ-буфера для подсчета числа клеток. Определяли общее количество клеток и число жизнеспособных клеток с применением способа исключения с помощью трипанового синего. Как только получали количество клеток, умножали число на 10 (списывая на коэффициент разбавления). В этот момент добавляли необходимый объем КНВ-буфера в пробирку, содержащую гепатоциты, таким образом, чтобы конечное число составляло 2 миллиона клеток/мл. Разливали 50 мкл с 2 миллионами клеток/мл в 96-луночный планшет, и затем добавляли 50 мкл исходного раствора ДМСО в соответствующие лунки (таким образом, чтобы концентрация соединений RGFP составляла 5 мкМ, а число клеток составляло 100000 в каждой лунке). Помещали планшеты на шейкер в инкубатор при 37°C с 5% CO₂. Рекомендуются отдельные планшеты для каждого момента времени (моменты времени: 0 ч., 1 ч., 2 ч. и 6 ч.). После каждого момента времени добавляли 100 мкл гасящего раствора.

[0329] Гасящий раствор представляет собой ацетонитрильный раствор, содержащий RGFP531 (10 мкМ), внутренний стандарт, 0,1% муравьиной кислоты и фенилглиоксаль (400 мкМ). Муравьиную кислоту и фенилглиоксаль применяли для идентификации и количественной оценки OPD, как указано выше. Набирали пипетку и выпускали несколько раз для обеспечения полной остановки реакции. Переносили весь раствор в 1,5-мл пробирку, тщательно перемешивали на вортексе и центрифугировали при 14000 об./мин. при 4°C в течение 5 минут до осаждения клеточного дебриса. Переносили 150 мкл надосадочной жидкости во флаконы для анализа с применением ВЭЖХ.

ТАБЛИЦА 4

ТАБЛИЦА 4													
Коди ровка	Структура	MW	clogP	tPSA	HDAC1 IC ₅₀ (мкМ)	HDAC2 IC ₅₀ (мкМ)	HDAC3 IC ₅₀ (мкМ)	BPR	Смакс в мозге (нг/ мкл)	DAC IC ₅₀ (мкМ)	Fхп >2х (мкМ)	% ост. 6 ч. Hum	
F7		C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O											
F8		C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O	A	3,52	58	A	A	A	C	C	A	н/о	A
F9		C ₁₇ H ₁₅ FN ₂ O ₂	B	1,09	64	A	н/о	A	н/о	н/о	A	н/о	IA
F10		C ₂₁ H ₂₂ ClN ₃ O	A	3,29	58	A	н/о	A	A	A	C	н/о	B
F11		C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	A	2,07	64	A	B	A	A	A	A	н/о	C
F12		C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O	A	2,38	58	A	A	A	A	A	A	A	A

F13	 <chem>C23H27N3O</chem>	A	3,10	58	A	A	A	A	A	H/o	H/o	B
F14	 <chem>C24H31N3O</chem>	A	4,15	58	A	A	A	A	A	B	A	C
F15	 <chem>C23H29N3O2</chem>											
F16	 <chem>C24H24N4O</chem>											
F17	 <chem>C24H23N3O</chem>											

5	F18													
10		<chem>C23H22N4O</chem>												
15	F19		A	1,71	78,6	A	B	A	h/o	h/o	h/o	h/o	A	
20		<chem>C21H25N3O2</chem>												
25	F20													
		<chem>C21H22FN3O</chem>												

Влияние соединений на долговременную память для распознавания объекта

[0330] Самцов мышей C57BL/6J приручали 1-2 мин. в течение 5 дней и приручали к

экспериментальной установке 5 мин. в день в течение 4 последующих дней при
 30 отсутствии объектов. Во время тренировочного испытания мышей помещали в
 экспериментальную установку с двумя идентичными объектами и позволяли изучить
 эти объекты в течение 3 мин., что в результате не приводит к кратковременной или
 долговременной памяти (Stefanko et al., 2009). Сразу после тренировки мыши получали
 подкожные инъекции либо на основе среды (20% глицерин, 20% PEG 400, 20%
 35 пропиленгликоль и 100 мМ ацетата натрия, pH 5,4), эталонного соединения 1, RGFP109,
 ингибитора HDAC класса I, (3, 10, 30 мг/кг), эталонного соединения 2, RGFP136 (3, 10,
 30 мг/кг), либо соединения D2 (3, 10, 30 мг/кг). Через 24 ч. мышей испытывали в
 отношении сохранения в памяти (5 мин.) с применением пробы на память с
 распознаванием объекта (ORM), в котором помещали знакомый объект с таким же
 40 новым. Все тренировки и испытания записывались на видео и анализировались
 отдельными лицами, не знающими об условиях лечения и генотипе субъектов. Мышь
 отмечали как изучающую объект, если ее голова была ориентирована к объекту на
 расстоянии в пределах 1 см или если нос прикасался к объекту. Фиксировали
 относительное время изучения и выражали с помощью индекса различения [DI=
 45 $(t_{\text{новый}} - t_{\text{знакомый}}) / (t_{\text{новый}} + t_{\text{знакомый}}) \times 100$].

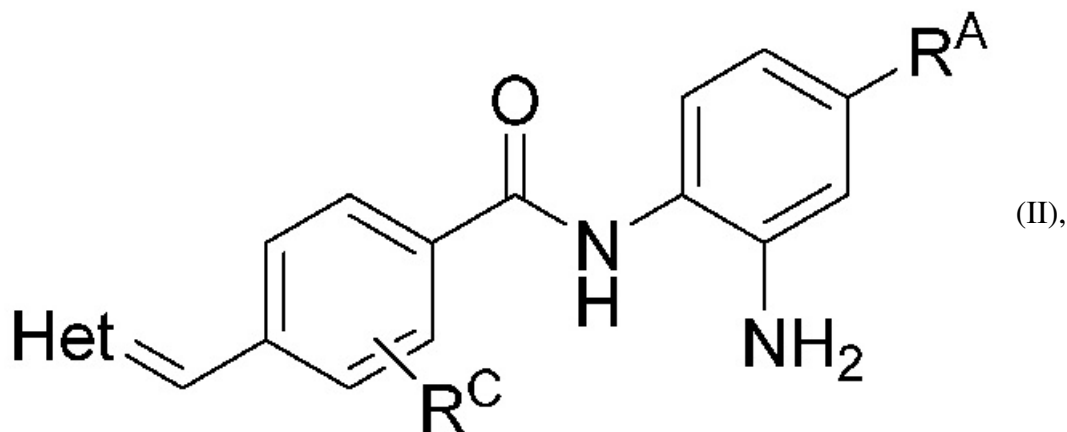
[0331] Все дозы соединений значительно повышали формирование долговременной
 памяти по сравнению с мышами, обработанными средой (фиг.1). Дозозависимые
 эффекты наблюдали с применением RGFP 109 и 136, но для D2 эффект от дозы

отсутствовал. Отсутствие наблюдаемого эффекта от дозы для D2, вероятно, связано с его повышенным проникновением в головной мозг, так, что 3 мг/кг достаточно для достижения полного влияния на поведение. См. фиг.1.

[0332] Был описан ряд вариантов осуществления изобретения. Тем не менее, будет понятно, что можно осуществлять различные модификации без отступления от сущности и объема изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления изобретения находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее структуру формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль



где R^A представляет собой H или F;

R^C представляет собой H, Cl или F;

Het выбран из оксетанила, пиперидинила и 8-азабицикло[3.2.1]октанила, и если Het представляет собой пиперидинил или 8-азабицикло[3.2.1]октанил, то атом азота в кольце замещен R^B ;

R^B представляет собой CH_3 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ или CH_2 циклопропил.

2. Соединение по п.1, где R^A представляет собой H.

3. Соединение по п.1, где R^A представляет собой F.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где Het представляет собой оксетанил.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где Het представляет собой 8-азабицикло[3.2.1]октанил.

6. Соединение по п.5, где R^B представляет собой CH_3 или $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

7. Соединение по любому из пп.1-3, где Het представляет собой пиперидинил.

8. Соединение по п.7, где R^B представляет собой CH_3 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ или $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$.

9. Соединение по п.8, где R^B представляет собой $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ или $\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$.

10. Соединение по п.7, где R^B представляет собой CH_2 циклопропил.

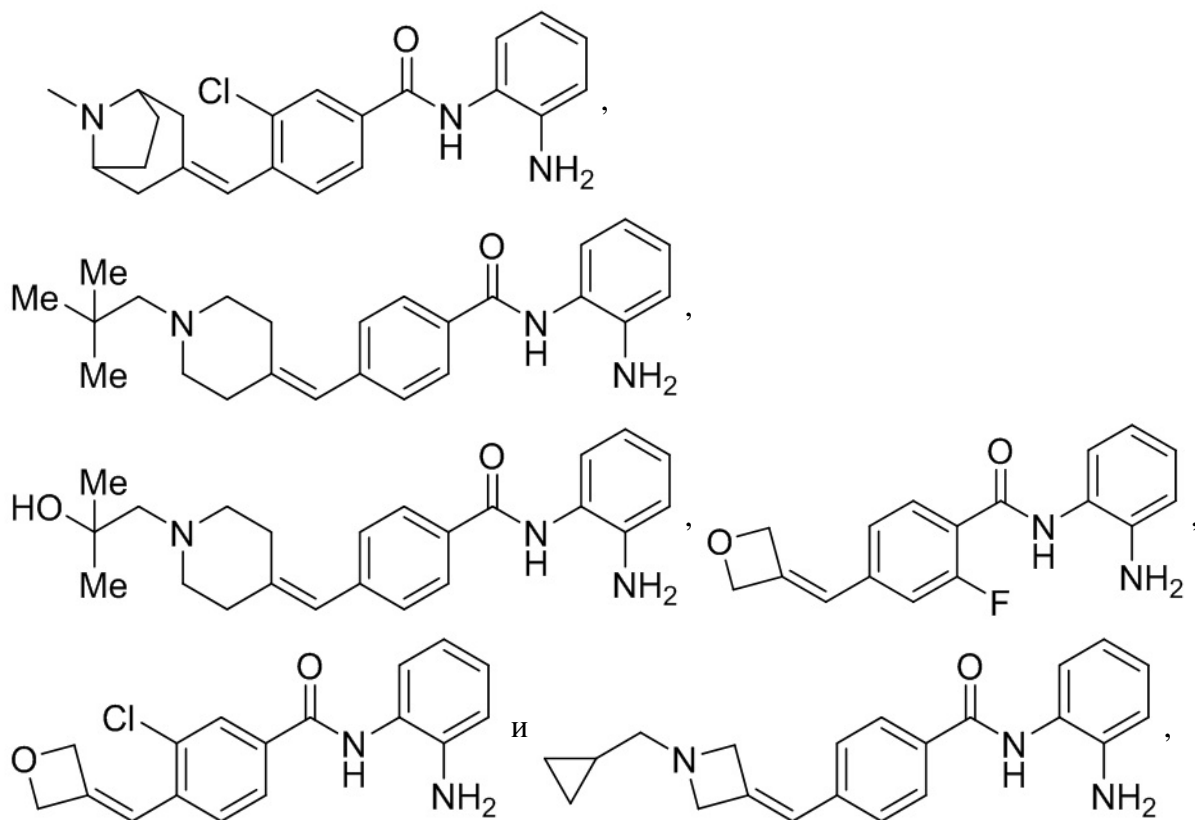
11. Соединение по пп.1-3, где R^C представляет собой H.

12. Соединение по любому из пп.1-3, где R^C находится в орто-положении по

отношению к Het-заместителю.

13. Соединение по любому из пп.1-3, где R^C находится в мета-положении по отношению к Het-заместителю.

14. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибирования ферментов гистондеацетилаз (HDAC), содержащая в эффективном количестве соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-3 и 14 и фармацевтически приемлемый носитель.

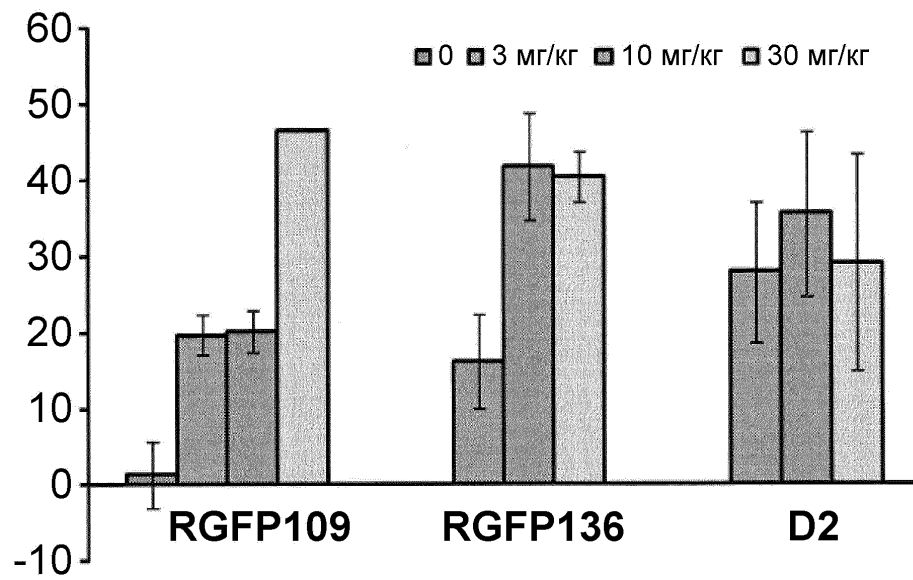
16. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-3 и 14 для получения лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания или состояния, связанного с ингибированием HDAC.

17. Применение по п.16, где лекарственное средство предназначено для лечения или предупреждения неврологического расстройства, выбранного из группы, состоящей из атаксии Фридрейха, миотонической дистрофии, спинальной мышечной атрофии, синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Хантингтона, спинально-цереbellарной атаксии, болезни Кеннеди, амиотрофического латерального склероза, болезни Ниманна-Пика, болезни Питта-Хопкинса, спинальной и бульбарной мышечной атрофии и болезни Альцгеймера; рака; воспалительного заболевания; состояния, связанного с нарушением памяти, или привыкания к лекарственным средствам.

18. Применение по п.17, где расстройство выбрано из атаксии Фридрейха.

528403

1/1



ФИГ.1