



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008143232/04, 30.03.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.03.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
31.03.2006 IT MI2006A000621

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2010 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 10.06.2011 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2005/040161 A1, 06.05.2005. WO
2005/040101 A1, 06.05.2005. RU 2005105696 A,
10.11.2005.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 31.10.2008(86) Заявка РСТ:
EP 2007/053097 (30.03.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/113249 (11.10.2007)

Адрес для переписки:

103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):

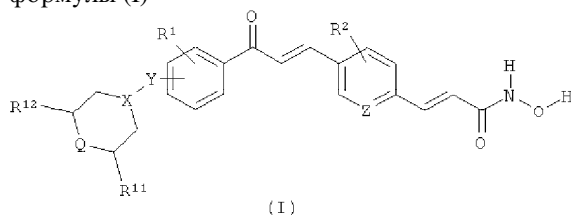
МАЙ Антонелло (ИТ),
МИНУЧЧИ Саверио (ИТ),
ТАЛЕР Флориан (ИТ),
ПЕЙН Жиль (ИТ),
КОЛОМБО Андреа (ИТ),
ГАЛЬЯРДИ Стефания (ИТ)

(73) Патентообладатель(и):

ДАК С.Р.Л. (ИТ)

(54) НОВЫЙ КЛАСС ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению
формулы (I)

где Q представляет собой связь, CH-NR³R⁴,
NR⁵ или атом кислорода; X представляет собой
CH или атом азота; Y представляет собой связь,
CH₂, атом кислорода или NR⁶; Z представляет

собой CH или атом азота; R¹, R² представляют
собой, независимо, водород, галоген; R³, R⁴
представляют собой, независимо, водород, (C₁-
C₆)-алкил; R⁵ представляет собой водород, (C₁-
C₆)-алкил, (CO)R⁷, SO₂-(C₁-C₆)-алкил или
бензил; R⁶ представляет собой водород, (C₁-C₆)-
алкил; R⁷ представляет собой (C₁-C₆)-алкил,
фенил, бензил, OR⁸ или NR⁹R¹⁰; R⁸ представляет
собой (C₁-C₆)-алкил; R⁹ представляет собой
водород, (C₁-C₆)-алкил; R¹⁰ представляет собой
водород, (C₁-C₆)-алкил; R¹¹, R¹² представляют
собой, независимо, водород или (C₁-C₆)-алкил; и
к их фармацевтически приемлемым солям; при

условии, что когда X представляет собой атом азота, Y не может представлять собой атом кислорода или NR⁶; и за исключением соединений (E)-N-гидрокси-3-(4-((E)-3-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-3-оксопропенил} фенил)акриламида; (E)-N-гидрокси-3-{4-[(E)-3-(4-морфолин-4-илфенил)-3-оксопропенил]фенил} акриламида; (E)-3-(3-фтор-4-[(E)-3-(4-морфолин-4-илфенил)-3-оксопропенил]фенил)-N-

гидроксиакриламида. Изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), к фармацевтической композиции, а также к применению одного или нескольких соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic). Технический результат - получение новых биологически активных соединений, обладающих активностью ингибиторов гистондеацетилаз (HDAC). 4 н. и 17 з.п. ф-лы, 10 табл.

RU 2 4 2 0 5 2 2 C 2

RU 2 4 2 0 5 2 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 295/10 (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*C07D 211/58* (2006.01)*C07D 295/18* (2006.01)*C07D 295/20* (2006.01)*C07D 295/22* (2006.01)*C07D 211/46* (2006.01)*C07D 213/54* (2006.01)*A61K 31/4468* (2006.01)*A61K 31/495* (2006.01)*A61K 31/5375* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008143232/04, 30.03.2007**(24) Effective date for property rights:
30.03.2007

Priority:

(30) Priority:
31.03.2006 IT MI2006A000621(43) Application published: **10.05.2010 Bull. 13**(45) Date of publication: **10.06.2011 Bull. 16**(85) Commencement of national phase: **31.10.2008**(86) PCT application:
EP 2007/053097 (30.03.2007)(87) PCT publication:
WO 2007/113249 (11.10.2007)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**

(72) Inventor(s):

**MAJ Antonello (IT),
MINUChChI Saverio (IT),
TALER Florian (IT),
PEJN Zhil' (IT),
KOLOMBO Andrea (IT),
GAL'JaRDI Stefaniya (IT)**

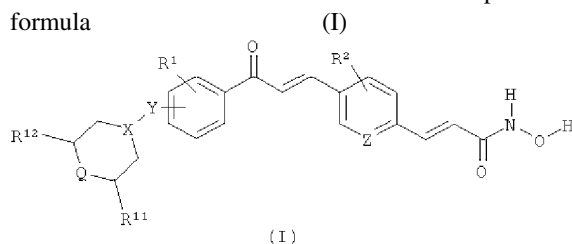
(73) Proprietor(s):

DAK S.R.L. (IT)(54) **NEW HISTONE DEACETYLASE INHIBITOR CLASS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to a compound of formula



where Q represents a bond, CH-NR³ R⁴, NR⁵ or oxygen atom; X represents CH or nitrogen atom; Y represents a bond, CH₂, oxygen atom or NR⁶; Z represents CH or nitrogen atom; R¹, R² represent, independently, hydrogen, halogen; R³, R⁴ represent, independently, hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; R⁵ represents hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (CO)R⁷, SO₂-(C₁-C₆)-alkyl or benzyl; R⁶ represents hydrogen, (C₁-

C₆)-alkyl; R⁷ represents (C₁-C₆)-alkyl, phenyl, benzyl, OR⁸ or NR⁹R¹⁰; R⁸ represents (C₁-C₆)-alkyl; R⁹ represents hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; R¹⁰ represents hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl; R¹¹, R¹² represent, independently, hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl; and to their pharmaceutically acceptable salts; provided when X represents nitrogen atom, Y cannot represent oxygen atom or NR⁶; and except for the compounds (E)-N-hydroxy-3-(4-((E)-3-[4-(4-methylpiperazine-1-yl)phenyl]-3-oxopropenyl)phenyl) acrylamide; (E)-N-hydroxy-3-{4-[(E)-3-(4-morpholine-4-ylphenyl)-3-oxopropenyl] phenyl} acrylamide; (E)-3-(3-fluor-4-[(E)-3-(4-morpholine-4-ylphenyl)-3-oxopropenyl]phenyl)-N-hydroxyacrylamide. Also, the invention refers to a method for producing the compounds of formula (I), to a pharmaceutical composition, as well as to application of one or more compounds of formula (I), (Ia), (Ib), (Ic).

EFFECT: producing new biologically active compounds which exhibit histone deacetylase inhibitor

RU 2420522 C2

RU 2420522 C2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области соединений, ингибирующих гистондеацетилазы (HDAC), и способам применения таких соединений для лечения заболеваний, связанных с разрегулированием активности гистондеацетилаз, в частности, для лечения рака.

Уровень техники

Обратимое ацетилирование ε -аминогрупп некоторых лизиновых остатков в N-концевых гистоновых хвостах опосредует важные конформационные модификации в нуклеосомах. Такие модификации влияют на доступ фактора транскрипции к ДНК и регулируют экспрессию генов (Davie J.R., Curr. Opin. Genet. Dev., 1998, 8, 173-178). Два класса ферментов вовлекаются в процесс ацетилирования и деацетилирования гистонов: гистонацетилтрансферазы (HAT), которые катализируют ацетилирование гистонов, действуя как коактиваторы транскрипции, и гистондеацетилазы (HDAC).

После их рекруитмента в промоторные участки, индуцированного репрессорами и кореперессорами транскрипции, такими как Sin3, SMRT и N-CoR, гистондеацетилазы вызывают образование гипоацетилированных гистонов и, в конечном счете, приводят к сайленсингу транскрипции (Wu J. et al., Trends Biochem. Sci., 2000, 25, 619-623). Аберрантный рекруитмент гистондеацетилаз онкогенными белками или нарушение равновесия между активностью гистонацетилтрансфераз и гистондеацетилаз вовлечены в ряд патологий, включая

1) в первую очередь, рак (Lin R.J. et al., Oncogene, 2001, 20, 7204-7215; Kastner P. et al., Oncogene, 2001, 20, 7186-7203; Pandolfi P. et al., Oncogene, 2001, 20, 3116-3127; Grignani F. et al., Nature, 1998, 391, 815-818; Lutterbach B. et al., Mol. Cell. Biol., 1998, 18, 7176-7184);

2) неопухолевые заболевания

- нервной системы: болезнь Гентингтона (Ferrante R.J. et al., J. Neurosci., 2003, 23, 9418-9427; Hockey E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 2041-2046);

- болезни, вызванные наращиванием триплетов (Bodal L. et al., Curr. Med. Chem., 2003, 10, 2577-2587; Huges R.E., Curr. Biol., 2002, 12, R141-143);

- нейродегенеративные расстройства (Jeong M.R. et al., FEBS Lett., 2003, 542, 74-78);

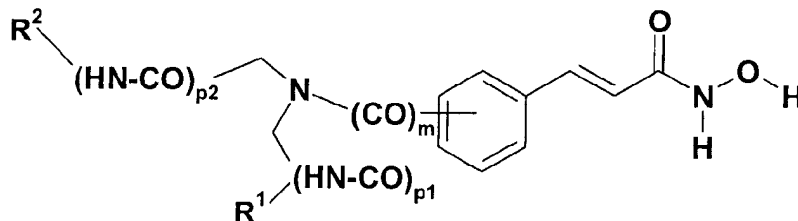
- ишемию (Ming R. et al., J. Neurochem., 2004, 89, 1358-1367);
- окислительный стресс (Ryu H. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, 100, 4281-4286);
- 5 - воспалительные реакции нервной системы (Suuronen T., J. Neurochem., 2003, 87, 407-416);
- эпилепсию (Eyal S. et al., Epilepsia, 2004, 45, 737-744; Huang Y. et al., J. Neurosci.,
- 10 2002, 22, 8422-8428);
- заболевания, вызванные агрегатами белков (Corcoran L.J. et al., Curr. Biol., 2004, 14, 488-492);
- 15 - психические заболевания: биполярные расстройства (Williams R.S.B. et al., Nature, 2002, 417, 292-295);
- когнитивные расстройства (Levenson J.M., US20060018921);
- психические расстройства (Costa E. et al., Crit. Rev. Neurobiol., 2003, 15, 121-142);
- 20 - синдром ломкой X хромосомы (Chandler S.P. et al., BMC Mol. Biol., 2003, 4, 3; Chiurazzi P. et al., Hum. Mol. Genet., 1999, 8, 2317-2323);
- инфекционные заболевания: ВИЧ (Adam E. et al., Mol. Cell. Biol., 2003, 23, 6200-6209; Van Lint C. et al., Embo J., 1996, 15, 1112-1120; Demonte D. et al., Biochem.
- 25 Pharmacol., 2004, 68, 1231-1238; Ylisastigui L. et al., Aids, 2004, 18, 1101-1108); малярию, лейшманиоз, инфекции, вызванные простейшими, грибами, фитотоксическими агентами, вирусами и паразитами;
- 30 - патологии иммунной системы: аутоиммунные заболевания (Skov S. et al., Blood, 2003, 101, 1430-1438); хронические иммунные реакции против хозяина (Reddy P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2004, 101, 3921-3926);
- 35 - патологии сердца: гипертрофию и сердечную форму декомпрессионной болезни (Kook H. et al., J. Clin. Invest., 2003, 112, 863-871; McKinsey T.A. et al., Novartis Found, Symp., 2004, 259, 132-141, discussion 141-145, 163-169; Hamamori Y. et al., J. Clin. Invest.,
- 40 2003, 112, 824-826);
- патологии мышечной системы: фиброзную кожную болезнь (Rombouts K. et al., Exp. Cell. Res., 2002, 278, 184-197; фиброз (Niki T. et al., Hepatology, 1999, 29, 858-867);
- 45 спинальную и бульбарную мышечную атрофию (Minamiyama M. et al., Hum. Mol. Genet., 2004, 13, 1183-1192);
- другие заболевания: артрит (Chung Y.L. et al., Mol. Ther., 2003, 8, 707-717); гиперлипидемию (Crestani M. et al., WO05/105066); болезни почек (Mishra N. et al., J. Clin.
- 50 Invest., 2003, 111, 539-552); псориаз (McLaughlin F. et al., Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy, 2004, 3, 213-219); болезни тонкого кишечника и колиты (Saemann M.D. et al.,

Wien. Klin. Wochenschr., 2002, 114, 289-300); бета-талассемию (Rodgers G.P. et al., Expert Opin. Investig. Drugs, 2001, 10, 925-934); респираторные заболевания (Barnes P.J., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2003, 167, 813-818); синдром Рубинштейна-Тейби (Alarcon J.M. et al., Neuron, 2004, 42, 947-959).

Известны некоторые ингибиторы гистондеацетилаз, в том числе, природные продукты (например, трихостатин А (TSA), трапексин (TPX), депсипептид FK-228), короткоцепные жирные кислоты (бутират, фенилбутират и вальпроат натрия), гидроксаматы (например, субероиланилид (SAHA), пироксамид, скриптаид, оксамфлатин, NVP-LAQ824), циклические пептиды, содержащие гидроксамовую кислоту (CHAP), и бензамиды (например, MS-275). Все они потенциально индуцируют остановку роста, дифференцировку и апоптоз в различных трансформированных клетках в культуре, а также у животных моделей (Marks P.A. et al., Curr. Opin. Oncol., 2001, 13, 477-483). Некоторые ингибиторы HDAC, такие как фенилбутират натрия (один или в сочетании), депсипептид, SAHA, пироксамид, NVP-LAQ824 и MS-275, оценены в клинических исследованиях для лечения различных опухолевых заболеваний (Johnstone R.W., Nat. Rev. Drug Discov., 2002, 1, 287-299). Однако их клиническое благоприятное действие ограничивается проблемами токсичности (TSA, CHAP, MS-275), низкой устойчивостью (TSA), низкой растворимостью (TSA), слабым действием и отсутствием селективности (бутираты и аналоги) (Vigushin D. et al., Anti-Cancer Drugs, 2002, 13, 1-13).

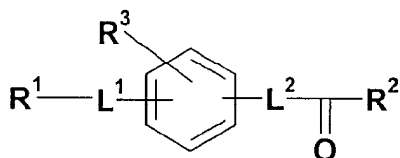
Для того чтобы преодолеть указанные препятствия, синтезированы многие производные на основе структур вышеуказанных соединений с некоторыми молекулярными субструктурами, применимыми, по предположению некоторых авторов, для действия и проникновения в клеточные структуры (Miller T.A., Expert Opin. Ther. Patents, 2004, 14, 791-804; Miller T.A., J. Med. Chem., 2003, 46, 5098-5116; Moradei O. et al., Curr. Med. Chem. – Anticancer Agents, 2005, 5, 529-560; Minucci S. et al., Nature Reviews Cancer, 2006, 6, 38-51).

В WO 06/020004 описываются ингибиторы HDAC общей формулы



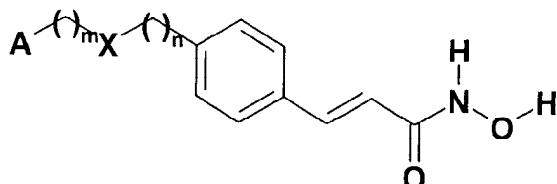
где m , p^1 и p^2 равны 0 или 1, R^1 и R^2 представляют собой, среди прочих групп, (C_1-C_{10}) -алкил, арил, гетероарил, (C_1-C_{10}) -алкиларил или (C_1-C_{10}) -алкилгетероарил.

В WO 04/063169 описываются ингибиторы гистондеацетилаз общей формулы

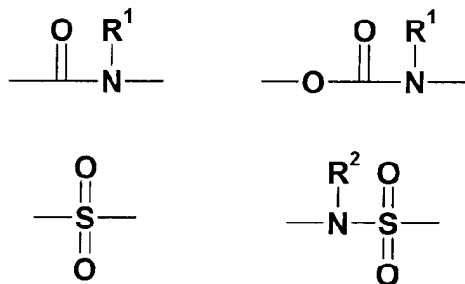


где R^1 представляет собой необязательно замещенный гетероциклил, содержащий атом азота, R^2 представляет собой гидроксилламин, R^3 представляют собой, среди прочих заместителей, водород, L^1 представляет собой необязательно замещенную группу $-(\text{CH}_2)_n-$, причем n равен 0-6; L^2 представляет собой алкенильную цепь.

В WO 03/087066 описываются ингибиторы HDAC общей формулы

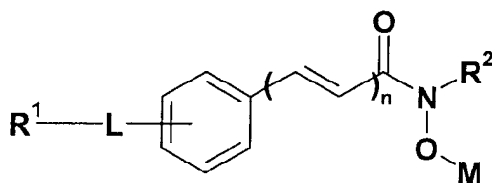


где A представляет собой фенил или необязательно замещенный гетероциклил; m и n равны 0 – 4; и X может представлять собой группу



где R^1 и R^2 представляют собой, независимо, водород или необязательно замещенную $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкильную цепь.

В WO 95/13264 описываются N-гидроксипропенамиды общей формулы



где R^1 представляет собой, среди прочих групп, фенил или арилоксифенил; L представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -алкиленовую цепь, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$ (где m равен числу от 0 до 4) или $-\text{CO-}$; n равен 0 или 1; R^2 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил или арилалкил; M представляет собой, среди прочих групп, водород.

В J. Med. Chem., 2001, 44, 2069-2072, J. Med. Chem., 2002, 45, 1778-1784, J. Med. Chem., 2003, 46, 512-524, J. Med. Chem., 2003, 46, 4826-4829, J. Med. Chem., 2004, 47, 1098-1109, J. Med. Chem., 2004, 47, 1351-1359, и в J. Med. Chem., 2005, 48, 3344-3353, Mai et al.

описывают ряд пирролилгидроксиамидов как селективных ингибиторов гистондеацетилаз.

Ингибиторы HDAC также описываются в заявке на патент PCT/EP2005/054949.

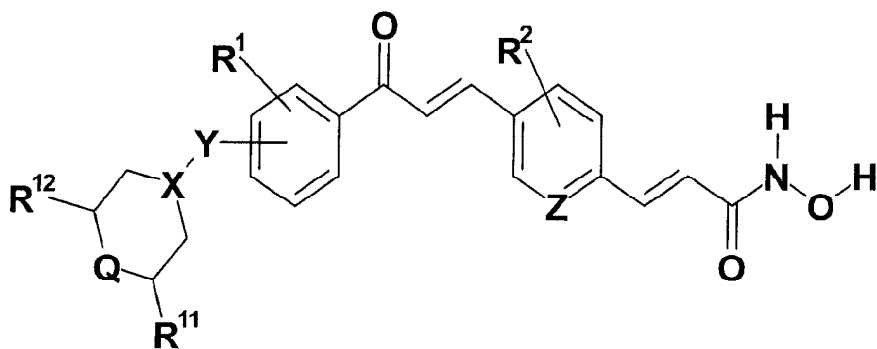
Некоторые направления исследований, которые продолжаются в настоящее время, фокусируются как на идентификации новых ингибиторов с широким спектром действия на все гистондеацетилазы, так и на ингибиторах с большей активностью в отношении конкретных подклассов HDAC.

Кроме того, в связи с клиническими и предклиническими данными о первых ингибиторах HDAC и большом лечебном потенциале ингибирования HDAC в случае различных патологий потребность в новых ингибиторах с улучшенными фармакологическими и химико-физическими свойствами весьма высока.

В частности, соединения, наделенные повышенной ингибирующей способностью и метаболической устойчивостью, могли бы быть весьма применимыми лечебными средствами с более высокой активностью и более длительным действием по сравнению с известными ингибиторами.

Сущность изобретения

Идентифицированы новые ингибиторы гистондеацетилаз, наделенные активностью ингибирования HDAC и благоприятными фармакологическими свойствами. Указанные ингибиторы имеют общую формулу (I)



(I)

где

Q представляет собой связь, CH₂, CH-NR³R⁴, NR⁵ или атом кислорода;

X представляет собой CH или атом азота;

Y представляет собой связь, CH₂, атом кислорода или NR⁶;

Z представляет собой CH или атом азота;

R¹, R² представляют собой, независимо, водород, галоген, (C₁-C₆)-алкил или (C₁-C₆)-галогеналкил;

R^3 , R^4 представляют собой, независимо, водород, (C_1-C_6) -алкил, фенил или бензил;

R^5 представляет собой водород, (C_1-C_6) -алкил, $(CO)R^7$, $SO_2-(C_1-C_6)$ -алкил, фенил или бензил;

R^6 представляет собой водород, (C_1-C_6) -алкил или бензил;

R^7 представляет собой водород, (C_1-C_6) -алкил, фенил, бензил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой (C_1-C_6) -алкил;

R^9 представляет собой водород, (C_1-C_6) -алкил, фенил или бензил;

R^{10} представляет собой водород, (C_1-C_6) -алкил или бензил;

R^{11} , R^{12} представляют собой, независимо, водород или (C_1-C_6) -алкил;

при условии, что когда X представляет собой атом азота, Y не может представлять собой атом кислорода или NR^6 ;

или представляют собой фармацевтически приемлемые соли таких соединений;

но за исключением соединений

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламида;

(E)-N-гидрокси-3-{4-[(E)-3-(4-морфолин-4-илфенил)-3-оксопропенил]фенил}акриламида;

(E)-3-(3-фтор-4-[(E)-3-(4-морфолин-4-илфенил)-3-оксопропенил]фенил)-N-гидроксиакриламида.

Осуществление изобретения

В вышеуказанной формуле (I), так же, как в субформулах (Ia), (Ib), (Ic), раскрытых ниже, применяются описанные далее общие определения.

Фенил или бензил в R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} может быть, необязательно, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, (C_1-C_6) -алкила, (C_1-C_6) -галогеналкила, (C_1-C_6) -алкокси или (C_1-C_6) -галогеналкокси.

«Фармацевтически приемлемые соли» включают соли, полученные с неорганическими кислотами (например, хлороводородной, бромоводородной, серной или фосфорной кислотами) или с органическими кислотами (например, уксусной, пропионовой, бензойной, коричной, миндальной, салициловой, гликолевой, молочной, щавелевой, яблочной, малеиновой, малоновой, фумаровой, винной, лимонной, п-толуолсульфоновой или метансульфоновой кислотами).

Все «алкильные» цепи и алкилсодержащие цепи (например, галогеналкильная) могут быть линейными или разветвленными.

«Галогенами», предпочтительно, являются фтор, хлор или бром, причем в особенности, фтор или хлор.

«(C₁-C₆)-Алкильная» группа представляет собой, предпочтительно, линейную или разветвленную (C₁-C₄)-алкильную группу, предпочтительнее, (C₁-C₂)-алкильную группу.

Группа «(C₁-C₆)-алкокси» представляет собой, предпочтительно, линейную или разветвленную (C₁-C₄)-алкоксигруппу, предпочтительнее, (C₁-C₂)-алкоксигруппу.

Группа «(C₁-C₆)-галогеналкокси» представляет собой, предпочтительно, линейную или разветвленную (C₁-C₄)-галогеналкоксигруппу, предпочтительнее, (C₁-C₂)-галогеналкоксигруппу.

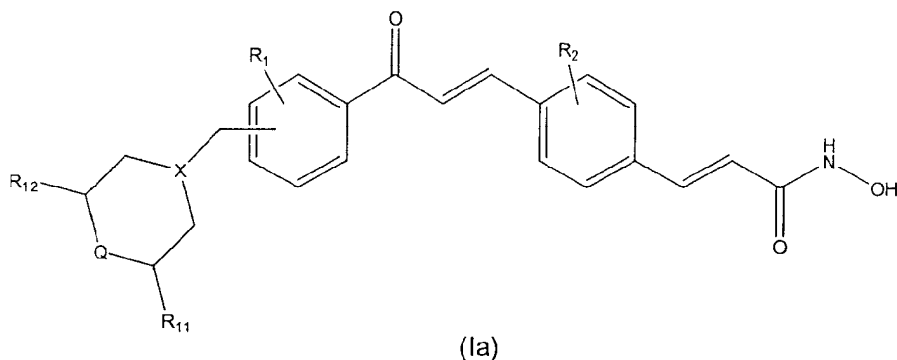
«(C₁-C₆)-Галогеналкильная» группа представляет собой, предпочтительно, линейную или разветвленную (C₁-C₄)-галогеналкильную группу, предпочтительнее, (C₁-C₂)-галогеналкильную группу, представляя собой, в частности, CF₃.

Настоящее изобретение включает все возможные изомеры соединений указанных формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic) и их смеси и метаболические предшественники соединений формулы (I). Термин «метаболические предшественники» обозначает соединения, имеющие структуру, отличающуюся от структуры родственных соединений формул (I), (Ia), (Ib) или (Ic), которые после введения пациенту прямо или косвенно трансформируются в соединение указанной формулы (I), (Ia), (Ib) или (Ic). Способы выбора метаболических предшественников и их соответствующее получение описаны, например, в труде Бундгарда (Bundgaard H. et al., "Design of Prodrugs", Elsevier, 1985).

Все соединения представленной формулы (I) показывают применимую активность ингибирования HDAC.

Более того, в объеме общей формулы (I) авторы настоящего изобретения идентифицировали три подгруппы соединений, идентифицированных формулами (Ia), (Ib) и (Ic), определенными в данном описании ниже. Соединения указанных трех подгрупп характеризуются особенно высокой активностью ингибирования HDAC и высокой устойчивостью к метаболической инактивации; указанные три подгруппы представляют особые воплощения изобретения.

Таким образом, первое воплощение представлено соединениями формулы (Ia)



где

Q представляет собой CH_2 , $\text{CH-NR}^3\text{R}^4$ или NR^5 ;

X представляет собой СН или атом азота;

R^1 , R^2 представляют собой, независимо, водород, галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -галогеналкил;

R^3 , R^4 представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$, фенил или бензил;

R^6 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил или бензил;

R^7 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил, фенил, бензил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

R^9 , R^{10} представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

R^{11} , R^{12} представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил.

Как видно из сравнения с формулой (I), в формуле (Ia) Y представляет собой только CH_2 , и Z представляет собой только СН; также присутствуют ограничения в отношении остальных радикалов.

Предпочтительно, в рамках указанной формулы (Ia) показанные радикалы имеют следующие значения:

Q представляет собой CH_2 , $\text{CH-NR}^3\text{R}^4$ или NR^5 ;

X представляет собой СН или атом азота;

R^1 , R^2 представляют собой, независимо, водород, фтор, хлор или CF_3 ;

R^3 , R^4 представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$, фенил или бензил;

R^6 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил или бензил;

R^7 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, фенил, бензил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

R^9 , R^{10} представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

R^{11} , R^{12} представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил.

Даже предпочтительнее, в рамках указанной формулы (Ia) показанные радикалы имеют следующие значения:

Q представляет собой NR^5 ;

X представляет собой атом азота;

R^1, R^2 представляют собой, независимо, водород, фтор, хлор или CF_3 ;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$, фенил или бензил;

R^7 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, фенил, бензил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

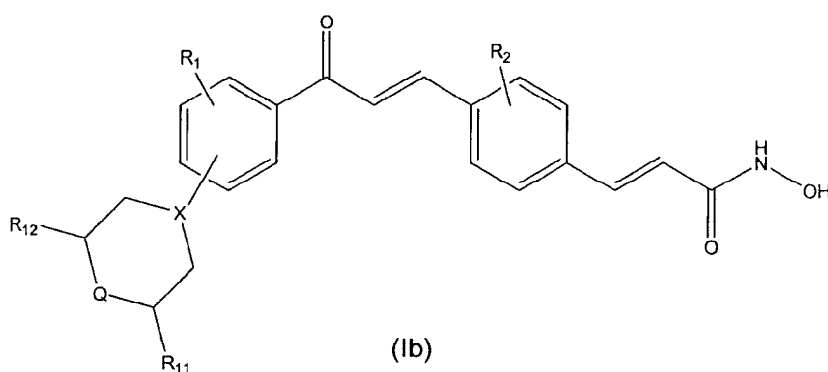
R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

$\text{R}^9, \text{R}^{10}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

$\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил.

Согласно такому последнему варианту воплощения X/Q содержащий цикл формулы (I) всегда представляет собой пиперазиновый цикл.

Второе воплощение представлено соединениями формулы (Ib)



где

Q представляет собой CH_2 , $\text{CH-NR}^3\text{R}^4$ или NR^5 ;

X представляет собой CH или атом азота;

R^1, R^2 представляют собой, независимо, водород, галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -галогеналкил;

R^3, R^4 представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, фенил или бензил;

R^7 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил, фенил, бензил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

$\text{R}^9, \text{R}^{10}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

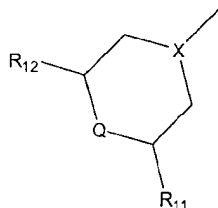
$\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

за исключением соединения

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламида.

Как видно из сравнения с формулой (I), в формуле (Ib) Y представляет собой только связь, и Z представляет собой только CH; также присутствуют ограничения в отношении остальных радикалов.

Предпочтительно, в рамках указанной формулы (Ib) группа



находится в орто- или мета-положении относительно 3-оксопропенильной группы (т.е., радикал Y и 3-оксопропенильный радикал присоединены к R₁-содержащему циклу в орто- или мета-положении относительно друг друга), и другие радикалы имеют следующие значения:

Q представляет собой CH₂ или NR⁵;

X представляет собой CH или атом азота;

R¹, R² представляют собой, независимо, водород, фтор, хлор или CF₃;

R⁵ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (CO)R⁷, фенил или бензил;

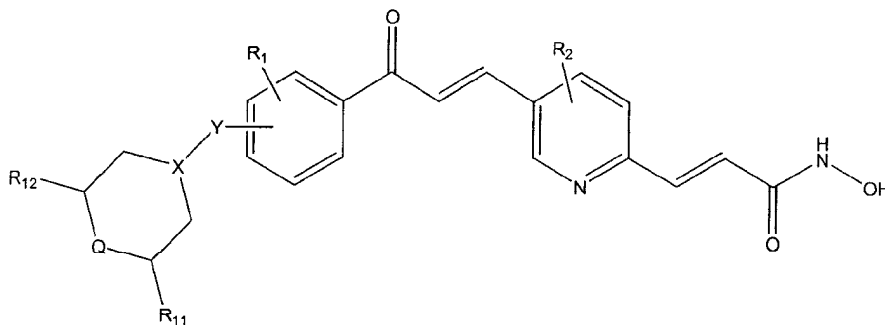
R⁷ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, фенил, бензил, OR⁸ или NR⁹R¹⁰;

R⁸ представляет собой (C₁-C₄)-алкил;

R⁹, R¹⁰ представляют собой, независимо, водород или (C₁-C₂)-алкил;

R¹¹, R¹² представляют собой, независимо, водород или (C₁-C₂)-алкил.

Третье воплощение представлено соединениями формулы (Ic)



(Ic)

где

Q представляет собой CH₂, CH-NR³R⁴, NR⁵ или атом кислорода;

X представляет собой CH или атом азота;

Y представляет собой связь, CH₂, атом кислорода или NR⁶;

R¹, R² представляют собой, независимо, водород, галоген, (C₁-C₄)-алкил или (C₁-C₄)-галогеналкил;

R³, R⁴ представляют собой, независимо, водород или (C₁-C₄)-алкил;

R^5 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил, $(CO)R^7$, фенил или бензил;

R^6 представляет собой водород или (C_1-C_4) -алкил;

R^7 представляет собой водород, (C_1-C_6) -алкил, фенил, бензил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой (C_1-C_4) -алкил;

R^9, R^{10} представляют собой, независимо, водород или (C_1-C_4) -алкил;

R^{11}, R^{12} представляют собой, независимо, водород или (C_1-C_4) -алкил;

при условии, что когда X представляет собой атом азота, Y не может представлять собой атом кислорода или NR^6 .

Как видно из сравнения с формулой (I), в формуле (Ic) Z представляет собой только атом азота; также присутствуют ограничения в отношении остальных радикалов.

Предпочтительно, в рамках указанной формулы (Ic) показанные радикалы имеют следующие значения:

Q представляет собой CH_2 , NR^5 или атом кислорода;

X представляет собой CH или атом азота;

Y представляет собой связь или CH_2 ;

R^1, R^2 представляют собой, независимо, водород, фтор, хлор или CF_3 ;

R^5 представляет собой водород, (C_1-C_2) -алкил, $(CO)R^7$, фенил или бензил;

R^7 представляет собой водород, (C_1-C_4) -алкил, фенил, бензил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой (C_1-C_4) -алкил;

R^9, R^{10} представляют собой, независимо, водород или (C_1-C_2) -алкил;

R^{11}, R^{12} представляют собой, независимо, водород или (C_1-C_2) -алкил.

Все соединения указанных формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) обладают активностью ингибирования HDAC. В частности, как показано в экспериментальном разделе, соединения формул (Ia), (Ib), (Ic) показывают неожиданно заметно более высокую активность ингибирования HDAC и более высокую устойчивость к метаболической инактивации.

Предпочтительными соединениями, принадлежащими к соединениям как формулы (I), так и формулы (Ia), являются следующие соединения:

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 7);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-диметиламинопиперидин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 9);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 23);

(E)-N-гидрокси-3-{4-[(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илметилфенил)пропенил]фенил}акриламид (пример 26);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 27);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 29);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 30);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-((3R,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 31);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 32);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 34);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 35).

Предпочтительными соединениями, принадлежащими к соединениям как формулы (I), так и формулы (Ib), являются следующие соединения:

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 1);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 2);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метиламинопиперидин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 3);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 4);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 10);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 12);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 13);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 14);

(E)-N-гидрокси-3-{4-[(E)-3-(4-пиперазин-1-илфенил)-3-оксопропенил]фенил}акриламид (пример 15);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-бензоилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 16);

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 17);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 18);

диметиламид 4-(4-{(E)-3-[4-((E)-2-гидроксикарбамоилвинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (пример 19);

амид 4-(4-{(E)-3-[4-((E)-2-гидроксикарбамоилвинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (пример 20);

этиловый эфир 4-(4-{(E)-3-[4-((E)-2-гидроксикарбамоилвинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (пример 21);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-оксо-3-[4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}фенил)акриламид (пример 24);

(E)-3-(4-{(E)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 25);

(E)-3-(4-{(E)-3-[5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 46);

(E)-3-(4-{(E)-3-[2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид (пример 51).

Предпочтительными соединениями, принадлежащими к соединениям как формулы (I), так и формулы (Ic), являются следующие соединения:

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 11);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 36);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 37);

(E)-3-(5-{(E)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид (пример 38);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-оксо-3-[4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 39);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-(4-морфолин-4-илметилфенил)-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 40);

(E)-3-(5-{(E)-3-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид (пример 41);

(E)-3-(5-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид (пример 42);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-оксо-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 43);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 44);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илфенил)пропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 45);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 47);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илметилфенил)пропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 48);

(E)-3-(5-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид (пример 49);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 50);

(E)-3-(5-{(E)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид (пример 52);

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид (пример 53).

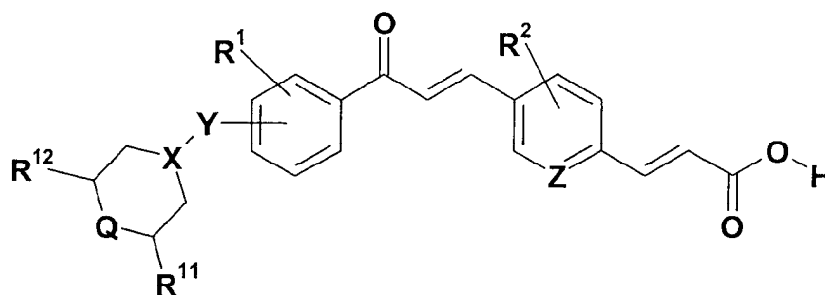
Другими предпочтительными соединениями, принадлежащими к соединениям формулы (I), являются

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-иламино)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 5);

(E)-N-гидрокси-3-[4-(E)-3-{4-[N-метил-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]фенил}-3-оксопропенил]фенил]акриламид (пример 6);

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-илокси)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид (пример 22).

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формул (I), (Ia), (Ib), (Ic). Указанные соединения можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (II)

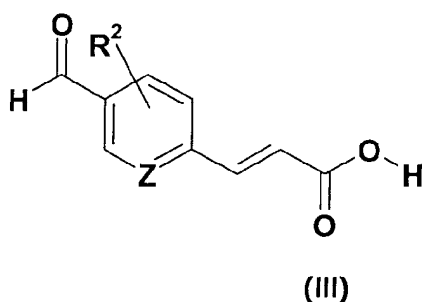


(II)

где Q, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} имеют значения, указанные выше, содержащим защитную группу гидроксиламином, таким как O-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)гидроксиламин (NH_2OTHP), с последующей стадией удаления защитной группы с получением соответствующего гидроксилamina.

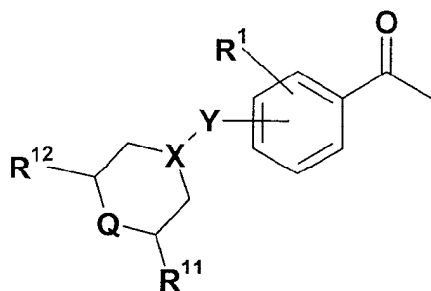
Взаимодействие соединения формулы (II) с содержащим защитную группу гидроксиламином можно осуществить с помощью агентов конденсации, таких как EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид), в присутствии подходящего основания (например, триэтиламина или диизопропилэтиламина) в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране, дихлорметане или ДМФА). Как правило, в реакционную смесь можно добавить активатор реакции конденсации, такой как НОВТ (1-гидроксibenзотриазол) или НОАТ (1-гидрокси-7-азабензотриазол). Взаимодействие можно осуществить при комнатной температуре в течение периода, длящегося от 2 до 12 часов. Удаления защитной группы из гидроксилamina, в случае тетрагидропиранила, можно достичь известными способами, например, с использованием HCl в апротонных растворителях (таких как ТГФ, диэтиловый эфир или диоксан).

Соединения формулы (II) можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (III)



(III)

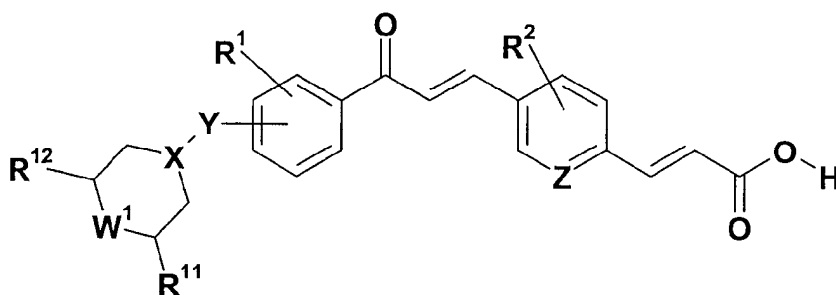
где R^2 и Z имеют значения, указанные выше, соединением формулы (IV)



(IV)

где Q, X, Y, Z, R¹, R¹¹, R¹² имеют значения, указанные выше.

Соединения формулы (II), где Q представляет собой NCOR⁷ (где R⁷ представляет собой водород, (C₁-C₆)-алкил, фенил, бензил или OR⁸, где R⁸ имеет значения указанные выше) также можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (V)



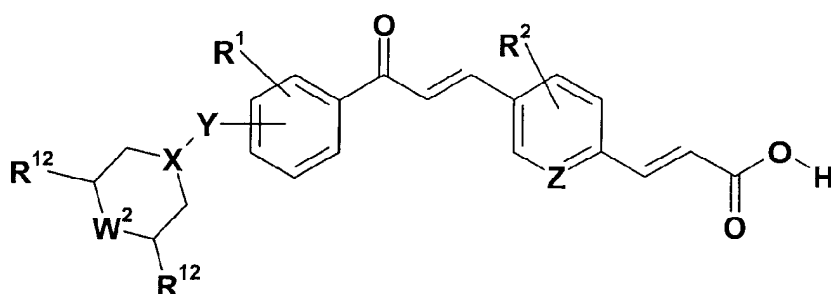
(V)

(где X, Y, R¹, R², R¹¹, R¹² и Z имеют значения, указанные выше, и W¹ представляет собой NH) соединением формулы (VI) R⁷COA, где R⁷ представляет собой водород, (C₁-C₆)-алкил, фенил, бензил или OR⁸ (где R⁸ имеет значения указанные выше), и A представляет собой галоген или группу O-EWG, где EWG показывает группу, притягивающую электроны, такую как п-толуолсульфонильная или метантолуолсульфонильная группа, или бензотриазольную группу, если R⁷CO представляет собой формил.

Соединения формулы (II), где Q равнозначен NR⁵, где R⁵ равнозначен (C₁-C₆)-алкилу или бензилу, также можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (V) соединением формулы (VII) R⁵A или соединением формулы (VIII) R¹³CHO, где R⁵ представляет собой (C₁-C₆)-алкил или бензил, причем бензил, необязательно, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, (C₁-C₆)-алкила, галоген-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкокси или галоген-(C₁-C₆)-алкокси, A представляет собой галоген или группу O-EWG, где EWG показывает группу, притягивающую электроны, такую как п-толуолсульфонильная или метантолуолсульфонильная группа, и R¹³ представляет собой (C₁-C₅)-алкил или фенил, причем фенил, необязательно, замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, (C₁-C₆)-алкила, галоген-(C₁-C₆)-алкила, (C₁-C₆)-алкокси или галоген-(C₁-C₆)-алкокси.

Для того, чтобы получить соединения формулы (II), где Q равнозначен $\text{NCOR}^9\text{R}^{10}$, где R^9 имеет значения указанные выше, и R^{10} представляет собой водород, соединения формулы (V) обрабатывают соединением формулы (IX) $\text{R}^9\text{N}=\text{C}=\text{O}$, где R^9 имеет значения
 5 указанные выше; или же, для того, чтобы получить соединения формулы (II), где Q равнозначен $\text{NCOR}^9\text{R}^{10}$, где R^9 имеет значения указанные выше, и R^{10} отличается от водорода, соединения формулы (V) сначала обрабатывают соединением формулы (IX) и
 10 затем соединением формулы (X) R^{10}A , где R^{10} имеет значения указанные выше, и A представляет собой галоген или группу O-EWG, где EWG показывает группу, притягивающую электроны, такую как п-толуолсульфонильная или метантолуолсульфонильная группа.

Соединения формулы (II), где Q представляет собой $\text{CH-NR}^3\text{R}^4$, где R^3 и R^4 имеют значения указанные выше, также можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (XI)



(XI)

где X, Y, R^1 , R^2 , R^{11} , R^{12} и Z имеют значения, указанные выше, и W^2 представляет собой CO, соединением HNR^3R^4 , где R^3 и R^4 имеют значения указанные выше.

Взаимодействие между соединением формулы (III) и соединением формулы (IV), причем когда Q отличается от NCOR^7 , можно осуществить в присутствии неорганического основания в протонном растворителе, таком как вода, метанол или
 40 этанол, при температуре между 0°C и 25°C и при времени взаимодействия от примерно 2 до 36 часов.

Взаимодействие между соединением формулы (V) и соединением формулы (VI) можно осуществить в присутствии подходящего основания (такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин) в подходящем растворителе (например, тетрагидрофуране) при
 45 температуре от примерно 0°C до комнатной температуры.

Взаимодействие между соединением формулы (V) и соединением формулы (VII) представляет собой процесс алкилирования и может быть осуществлено в подходящем
 50

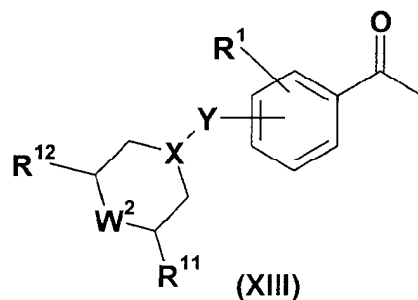
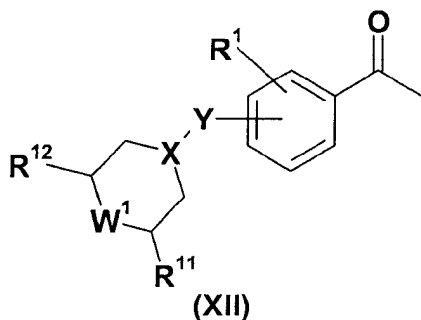
органическом растворителе (например, тетрагидрофуране, дихлорметане или диэтиловом эфире) в присутствии подходящего основания (такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин) при температуре от примерно 0°C до 50°C. Предпочтительным галогеном является бром или иод.

Взаимодействие между соединением формулы (V) и соединением формулы (VIII) и между соединением формулы (XI) и HNR^3R^4 представляет собой процесс восстановительного аминирования и может быть осуществлено, предпочтительно, в атмосфере азота в подходящем органическом растворителе (например, метаноле, этаноле или тетрагидрофуране) при температуре от примерно 0° до 70°C в присутствии восстановителя, такого как NaBH_4 , $\text{Na}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3\text{BH}$ или NaBH_3CN . При необходимости для облегчения взаимодействия можно добавлять тетраизопропилат титана или молекулярные сита.

Взаимодействие между соединением формулы (V) и соединением формулы (IX) можно осуществить в подходящем органическом растворителе (например, тетрагидрофуране, дихлорметане или диэтиловом эфире) при температуре от примерно 0°C до комнатной температуры.

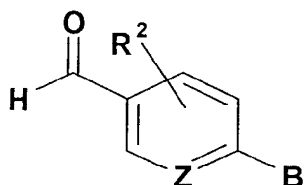
Алкилирование продукта реакции соединения формулы (V) с соединением формулы (IX) и с соединением формулы (X) можно осуществить в подходящем органическом растворителе (например, тетрагидрофуране, дихлорметане или диэтиловом эфире) при температуре от примерно 0°C до до 50°C. Предпочтительным галогеном является бром или иод.

Соединения формулы (V) и соединения формулы (XI) можно получить способом, подобным описанному ранее для взаимодействия между соединениями формулы (III) и соединениями формулы (IV), начиная с соединений формулы (III) и соединений формулы (XII) или формулы (XIII)



где W^1 , W^2 , X, Y, R^1 , R^{11} , R^{12} имеют значения, указанные выше.

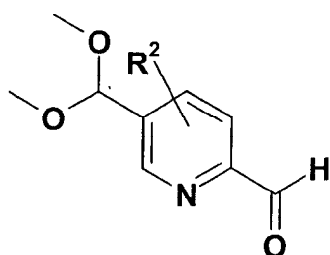
Соединения формулы (III) являются коммерческими продуктами, или их можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (XIV)



(XIV)

(где Z и R² имеют значения, указанные выше, и B представляет собой галоген, в частности, бром или иод) трет-бутилакрилатом согласно реакции Хека. Условия реакции описываются, например, в труде Лархеда и Холберга (Larhed M., Hallberg A., "Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis", Negishi E., Ed., Wiley-Interscience, 2002). Взаимодействие можно осуществить в подходящем органическом растворителе (например, ДМФА) в присутствии солей палладия (например, ацетата палладия), органических или неорганических оснований (например, триэтиламина, 1,4-дизабицикло[2,2,2]октана, карбоната натрия или калия) и лигандов производных фосфина, таких как трифенилфосфин, при температуре от комнатной до примерно 140°C.

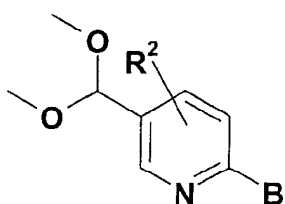
Или же, соединения формулы (III), где Z представляет собой атом азота, можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (XV)



(XV)

где R² имеет значения, указанные выше, трет-бутилдиетилфосфоацетатом в присутствии неорганического основания, например, NaNH, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре от примерно 0°C до комнатной температуры. Удаления защитной трет-бутильной группы можно достичь известными способами.

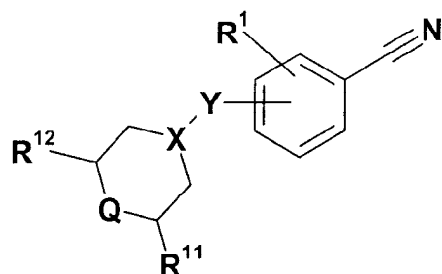
Соединения формулы (XV) можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (XVI)



(XVI)

где В и R^2 имеют значения, указанные выше, сначала алкиллитием, например, н-бутиллитием, и затем ДМФА в апротонном растворителе (например, ТГФ) при температуре от примерно -78°C и до комнатной температуры от 1 до 3 часов.

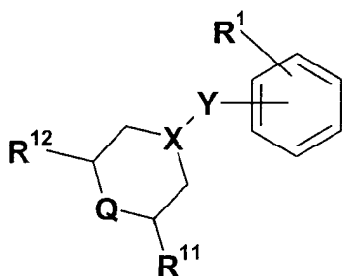
Соединения формулы (IV) являются известными продуктами, или их можно получить, обрабатывая соединение формулы (XVII)



(XVII)

где Q, X, Y, R^1 , R^{11} , R^{12} имеют значения, указанные выше, при условии, что Q отличается от $\text{N}(\text{CO})\text{R}^7$, метилмагнийбромидом.

Соединения формулы (IV) также можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (XVIII)



(XVIII)

где Q, X, Y, R^1 , R^{11} , R^{12} имеют значения, указанные выше, ацетилхлоридом в присутствии кислоты Льюиса (AlCl_3).

Соединения формулы (IV), где Q равнозначен $\text{N}(\text{CO})\text{R}^7$, где R^7 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил, фенил, бензил или OR^8 , где R^8 имеет значения, указанные выше, также можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (XII) соединением формулы (VI) R^7COA , где R^7 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил, фенил, бензил или OR^8 , и А представляет собой галоген или группу O-EWG, где EWG показывает группу, притягивающую электроны, такую как п-толуолсульфонильная или метантолуолсульфонильная группа, или бензотриазольную группу, если R^7CO представляет собой формил.

Соединения формулы (IV), где Q представляет собой NR^5 , причем R^5 равнозначен $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкилу или бензилу, также можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (XII) соединением формулы (VII).

Соединения формулы (IV), где Q представляет собой CHNR^3R^4 , где R^3 и R^4 имеют значения указанные выше, также можно синтезировать, обрабатывая соединение формулы (XIII) соединением HNR^3R^4 , где R^3 и R^4 имеют значения, указанные выше.

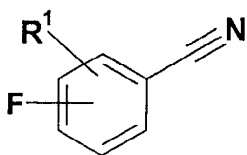
Взаимодействие между соединением формулы (XVII) и метилмагнийбромидом можно осуществить в инертной атмосфере в подходящем органическом растворителе (например, тетрагидрофуране или диэтиловом эфире) при температуре от примерно 0°C до температуры кипения выбранного растворителя.

Взаимодействие между соединением формулы (XVIII) и ацетилхлоридом можно осуществить в присутствии стехиометрического количества кислоты Льюиса (например, AlCl_3) в инертной атмосфере и в подходящем органическом растворителе (например, дихлорметане или гексане) при температуре от примерно 0°C до температуры кипения выбранного растворителя.

Взаимодействие между соединением формулы (XII) и соединением формулы (VI) или соединением формулы (VII) можно осуществить в таких же условиях, что и взаимодействие между соединением вышеуказанной формулы (V) и соединением вышеуказанной формулы (VI) или (VII).

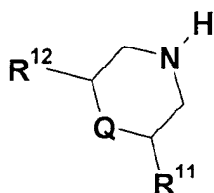
Взаимодействие между соединением формулы (XIII) и HNHR^3R^4 можно осуществить в таких же условиях, что и взаимодействие между соединением вышеуказанной формулы (XI) и HNR^3R^4 .

Соединения формулы (XVII) являются известными продуктами, или, если Y представляет собой связь, и X представляет собой N, их можно получить, обрабатывая соединение формулы (XIX)



(XIX)

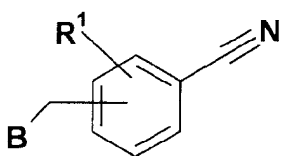
где R^1 имеет значения, указанные выше, и F представляет собой атом фтора, соединением формулы (XX)



(XX)

где R^{11} , R^{12} и Q имеют значения, указанные выше.

Или же, для того, чтобы получить соединения формулы (XVII), где Y представляет собой CH_2 , и X представляет собой N, соединение формулы (XXI)



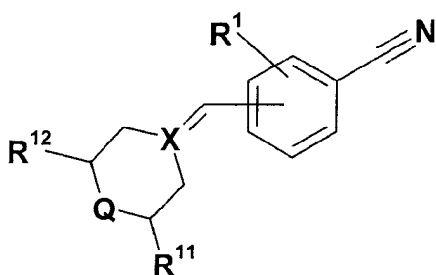
(XXI)

где R^1 имеет значения, указанные выше, и B представляет собой атом хлора, брома или иода, обрабатывают соединением формулы (XX).

Взаимодействие между соединением формулы (XIX) и соединением формулы (XX) можно осуществить в присутствии основания (например, карбоната калия) в подходящем органическом растворителе (например, ДМСО) при температуре от примерно комнатной температуры до $150^\circ C$.

Взаимодействие между соединением формулы (XXI) и соединением формулы (XX) можно осуществить в таких же условиях, что и взаимодействие между соединением формулы (V) и соединением формулы (VII).

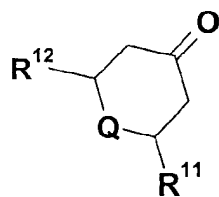
С другой стороны, соединение формулы (IV), где Y представляет собой CH_2 , и X представляет собой NH, можно получить, обрабатывая метилмагнийбромидом соединение формулы (XXII)



(XXII)

где R^1 , R^{11} , R^{12} и Q имеют значения, указанные выше и X представляет собой C, и затем восстанавливая его водородом с использованием в качестве катализатора Pd/C.

Соединение формулы (XXII) можно получить, обрабатывая соединение формулы (XXI) триэтилфосфином и затем соединением формулы (XXIII)



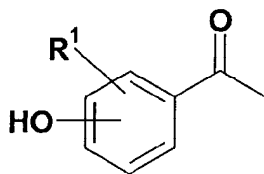
(XXIII)

где R¹¹, R¹² и Q имеют значения, указанные выше.

Взаимодействие между соединением формулы (XXII) и метилмагнийбромидом можно осуществить в инертной атмосфере в соответствующем органическом растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Гидрирование можно осуществить в соответствующем органическом растворителе, таком как спирт, в присутствии катализатора, например, Pd/C, при давлении в интервале от атмосферного давления до 10 МПа (100 бар).

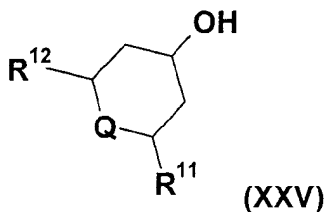
Взаимодействие между соединением формулы (XXI) и триэтилфосфином можно осуществить в соответствующем растворителе, например, ТГФ, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения растворителя. Последующую реакцию Хорнера-Эммонса с соединением формулы (XXIII) можно осуществить в соответствующем растворителе, например, ТГФ или диоксане, и с использованием соответствующего основания, например, NaNH или BuLi, в инертной атмосфере.

С другой стороны, соединение формулы (IV), где Y равнозначен атому кислорода, можно получить, обрабатывая соединение формулы (XXIV)



(XXIV)

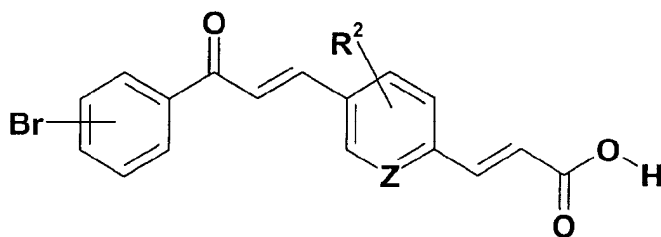
где R¹ имеет значения, указанные выше, соединением формулы (XXV)



(XXV)

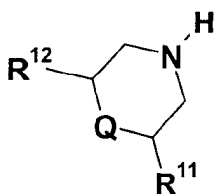
где R^{11} , R^{12} и Q имеют значения, указанные выше, в присутствии PPh_3 и диэтилазодикарбоксилата в подходящем растворителе, например, ТГФ или толуоле, при температуре в интервале от 0°C до температуры кипения растворителя.

С другой стороны, соединение формулы (II), где Q, Z, R^2 , R^{11} , R^{12} имеют значения, указанные выше, и R^1 представляет собой водород, X представляет собой CH и Y представляет собой NH, можно получить, обрабатывая соединение формулы (XXVI)



(XXVI)

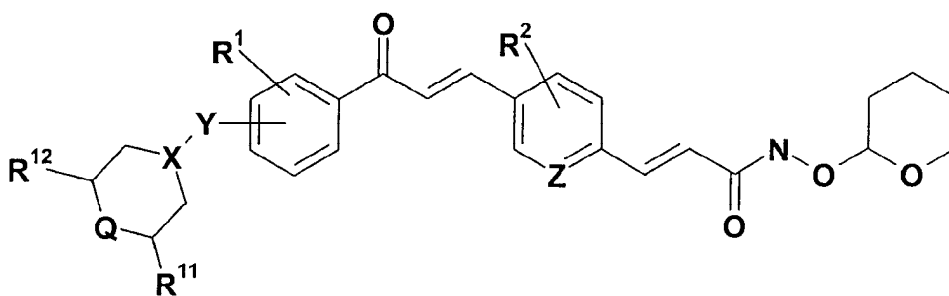
где R^2 и Z имеют значения, указанные выше, соединением формулы (XX)



(XX)

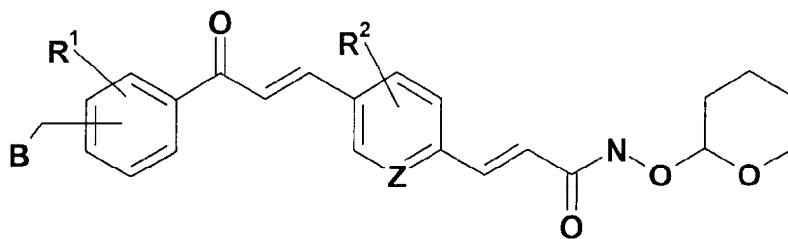
где R^{11} , R^{12} и Q имеют значения, указанные выше, в присутствии катализатора, например, $Pd_2(dba)_3$, в соответствующем растворителе, например, толуоле, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения растворителя.

С другой стороны, соединение формулы (XXVII), которое образует соединение формулы (I) путем удаления защитной группы THP согласно процедуре, описанной ранее,



(XXVII)

где Q, Z, R^1 , R^2 , R^{11} и R^{12} имеют значения, указанные выше, и когда $Y = CH_2$, и когда $X = N$, можно получить, обрабатывая соединение формулы (XXVIII)



(XXVIII)

где Z, R¹, R² и B имеют значения, указанные выше, соединением формулы (XX), следуя экспериментальной процедуре, описанной для взаимодействия между соединениями формул (XXI) и (XX).

HNHR³R⁴ и соединения формул (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XVI), (XVIII), (XIX), (XX), (XXI), (XIII), (XXIV), (XXV), (XXVI) и (XXVIII) являются известными продуктами, или их можно получить известными способами исходя из известных соединений.

Когда защита химической группы соединения по настоящему изобретению и/или промежуточного соединения для его получения перед осуществлением одного из вышеописанных взаимодействий становится необходимой, указанную химическую группу можно защитить и затем удалить защитную группу согласно известным способам. Ссылки для стадий введения/удаления защитной группы можно найти, например, в трудах Грина и Вутса (Greene T.W., Wuts P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc., 1991) или в труде Коциенского (Kocienski P.J., "Protective Groups", George Thieme Verlag, 1994).

Превращение соединений формул (I), (Ia), (Ib) и (Ic) в их соли и получение соединений формул (I), (Ia), (Ib) и (Ic) в свободной форме можно осуществить обычными известными способами.

Соединения формул (I), (Ia), (Ib) и (Ic) обладают ингибирующим действием на гистондеацетилазы и поэтому применимы при лечении заболеваний, связанных с разрегулированием гистондеацетилазной активности.

Следовательно, изобретение относится к соединениям формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), описанным ранее, для применения при лечении, в частности, для лечения заболеваний, связанных с разрегулированием гистондеацетилазной активности.

Изобретение также относится к применению одного или нескольких соединений формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), описанных ранее, при получении лекарственного средства для предупреждения и/или лечения заболеваний, связанных с разрегулированием гистондеацетилазной активности.

Изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения заболеваний, связанных с разрегулированием гистондеацетилазной активности, отличающемуся тем, что пациенту, нуждающемуся в этом, вводят фармакологически полезное количество одного или нескольких соединений формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), описанных ранее.

Вышеуказанные применения и способы также включают возможность совместного введения другого лечебного средства, одновременно или с перерывом относительно введения соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic).

Заболеваниями, связанными с разрегулированием гистондеацетилазной активности, на которые нацелено настоящее изобретение, являются, в частности, заболевания опухолевого типа, например, лейкозы и миелоидные и лимфоидные лимфомы, миелодиспластические синдромы, множественная миелома, опухоли молочной железы, опухоли легких и плевральные мезотелиомы, опухоли кожи, включая базально-клеточный рак (базалиомы), меланомы, остеосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, опухоли головного мозга, тестикулярные опухоли и опухоли яичников, эндометриальные опухоли и опухоли предстательной железы, карциномы щитовидной железы, колоректальные опухоли, опухоли желудка и гастроинтестинальные аденокарциномы, карциномы печени, карциномы поджелудочной железы, опухоли почек, тератокарциномы и эмбриональные карциномы.

Неопухолевыми заболеваниями, связанными с разрегулированием гистондеацетилазной активности, являются, например, болезнь Гентингтона, болезни, вызванные наращиванием триплетов, дегенеративные заболевания, ишемия, окислительный стресс, воспалительные реакции нервной системы, эпилепсия, заболевания, вызванные белковыми агрегатами, ВИЧ-инфекции, малярия, лейшманиоз, инфекционные заболевания, вызванные простейшими, грибами, прототоксическими средствами, вирусами и паразитами, аутоиммунные заболевания, хронические иммунные реакции против хозяина, гипертрофия сердца и сердечная недостаточность, фиброзные заболевания кожи, фиброз, спинальная и бульбарная мышечная атрофия, биполярные расстройства, психические расстройства, синдром ломкой X хромосомы, артрит, болезни почек, псориаз, болезни тонкого кишечника и колиты, бета-талассемия, респираторные заболевания, синдром Рубинштейна-Тейби.

В вышеуказанных применениях и способах дозировка соединений формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) может изменяться на основании типа пациента и состояния, степени тяжести заболевания, выбранного способа введения и числа назначаемых ежедневных введений и

т.д.. Как указание, соединения можно вводить в интервале дозы от 0,001 до 1000 мг/кг/сутки.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, отличающимся тем, что содержат одну или несколько активных составляющих формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) в сочетании с фармацевтически приемлемыми эксципиентами и разбавителями.

Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) также можно использовать в сочетании с другими противоопухолевыми средствами и дифференцирующими средствами, например, не в порядке исключительности, ретиноевой кислотой, или путем отдельного введения или путем включения двух активных составляющих в один и тот же фармацевтический препарат.

Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic) можно включать в фармацевтический препарат согласно известным способам. Фармацевтические композиции можно выбрать, основываясь требованиями лечения. Такие композиции получают смешиванием и подходящим образом адаптируя для перорального или парентерального введения, и как таковые, могут вводиться в форме таблеток, капсул, пероральных препаратов, порошков, гранул, пиллюль, жидких растворов для инъекции или инфузии, суспензий или суппозиториев.

Таблетки и капсулы для перорального введения обычно представляются в стандартной лекарственной форме и содержат обычные эксципиенты, такие как связующие вещества, наполнители, разбавители, таблетирующие средства, смазывающие вещества, детергенты, вещества, способствующие рассыпанию, красители, корригенты и смачивающие вещества. На таблетки может быть нанесено покрытие способами, хорошо известными в технике.

Подходящие наполнители включают целлюлозу, маннит, лактозу и другие подобные вещества. Подходящие вещества, способствующие рассыпанию, включают поливинилпирролидон и производные крахмала, такие как натрийглюколятокрахмал. Подходящие смазывающие вещества включают, например, стеарат магния. Подходящие смачивающие вещества включают лаурилсульфат натрия.

Такие пероральные твердые композиции можно получить обычными способами смешивания, заполнения или таблетирования. Операцию смешивания можно повторять для распределения активного ингредиента в композициях, содержащих большие количества наполнителей. Такие операции являются обычными.

Пероральные жидкие композиции могут находиться в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или подходящей средой

перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие вещества, например, сорбит, сироп, метилцеллюлозу, желатин, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или съедобные гидрогенизированные жиры; эмульгаторы, такие как лецитин, моноолеат сорбитана или аравийская камедь; неводные среды (которые могут включать съедобные масла), такие как миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, сложные эфиры жирных кислот, такие как эфиры глицерина, пропиленгликоля или этилового спирта; консерванты, такие как метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновая кислота, и, если желательно, обычные корригенты или красители.

Пероральные композиции также включают обычные препараты с отсроченным высвобождением, такие как таблетки или гранулы с энтеросолюбильным покрытием.

Для парентерального введения можно получить текучие стандартные лекарственные формы, содержащие соединение и стерильную среду. Соединение может быть или суспендировано или растворено, в зависимости от среды и концентрации. Парентеральные растворы обычно получают растворением соединения в среде и стерилизацией фильтрацией перед заполнением подходящих флаконов или ампул и их герметизацией. Преимущественно в среде также можно растворить адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферирующие вещества. Для того, чтобы повысить устойчивость, композицию можно заморозить после заполнения флаконов и удалить воду в вакууме. Парентеральные суспензии получают, по существу, таким же способом, за исключением того, что соединение можно суспендировать в среде вместо растворения и стерилизовать воздействием этиленоксида перед суспендированием в стерильной среде. Преимущественно в композицию может быть включено смачивающее вещество для облегчения однородного распределения соединения по изобретению.

Другие способы введения соединений по изобретению включают местное введение. Препараты для местного применения могут включать, например, мази, кремы, лосьоны, гели, растворы, пасты, и/или могут содержать липосомы, мицеллы и/или микросферы. Примеры мазей включают мази на масляной основе, такой как растительные масла, животные жиры, полутвердые углеводороды, мази на эмульсионной основе, такой как гидроксистеаринсульфат, стеариновая кислота, мази на водорастворимой основе, содержащие полиэтиленгликоли различной молекулярной массы. Ссылкой для таких препаратов является труд от Ремингтона ("Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, 2000). Кремы, как известно экспертам по препаратам, представляют собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза, как правило, содержит

петролатум и спирт, такой как цетиловый или стеариновый спирт. Эмульгатор в креме выбирают из неионогенных, анионогенных или амфотерных поверхностно-активных веществ. Однофазные гели содержат органические молекулы, равномерно распределенные в жидкости, которая, как правило, является водной, но они также, предпочтительно, содержат спирт и, необязательно, масло. Предпочтительными желирующими агентами являются сшитые полимеры акриловой кислоты (например, полимеры типа карбомера, такие как карбоксиполиалкилены, которые коммерчески доступны под товарным знаком карбопол™). Также предпочтительны гидрофильные полимеры, такие как полиоксиэтилен, сополимеры оксиэтилена и оксипропилена и поливиниловый спирт; производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, и гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и метилцеллюлоза; смолы, такие как ксантановая смола и трагакантовая смола; альгинат натрия и желатин. Для получения геля также могут быть добавлены диспергирующие вещества, такие как спирт или глицерин. Желирующий агент может быть диспергирован тонким измельчением и/или смешиванием.

Еще одним способом введения соединений по изобретению является трансдермальная доставка. Типичные трансдермальные препараты включают обычные водные и неводные переносчики, такие как кремы, масла, лосьоны или пасты, или могут находиться в форме мембран или пэтчей с лекарственными средствами. В одном из таких препаратов соединение по изобретению диспергировано в чувствительном к надавливанию пэтче, который наклеивают на кожу. Такой препарат позволяет соединению диффундировать из пэтча в организм пациента через кожу. Для непрерывного высвобождения лекарственного средства для доставки через кожу можно в качестве адгезивов, чувствительных к надавливанию, использовать природный каучук и силикон.

В обычной практике композиции обычно сопровождаются написанными или напечатанными инструкциями, относящимися к применению при лечении.

Далее в настоящем описании изобретение описывается с помощью приведенных примеров, не являющихся ограничительными.

Экспериментальная часть

1. Химический синтез

Способы

Если не указано иное, все указанные исходные реагенты являются коммерчески доступными и используются без дополнительной очистки. Конкретно, в описании экспериментальных способов могут использоваться указанные далее аббревиатуры.

г (граммы)	ЯМР (ядерный магнитный резонанс);
мг (миллиграммы)	^1H (протон)
мл (миллилитры)	МГц (мегагерц)
М (молярность)	Гц (герц)
мкл (микролитры)	ЖХ-МС (жидкостная хроматография и масс-спектрометрия)
мкмоль (миллимоли)	rt (время удерживания в минутах)
ТГФ (тетрагидрофуран)	ТЕА (триэтиламин)
EtOAc (этилацетат)	NH ₂ OTHP (О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламин)
MeOH (метанол)	НОВТ (1-гидроксibenзотриазол)
EtOH (этанол)	AcOH (уксусная кислота)
DCM (дихлорметан)	Pd(OAc) ₂ (ацетат палладия)
DMFA (диметилформамид)	DMCO-d ₆ (дейтерированный диметилсульфоксид);
EDC (гидрохлорид 1-3-(диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида)	BOC (трет-бутоксикарбонил)
Et ₂ O (диэтиловый эфир)	n-BuLi (н-бутиллитий)

За исключением случаев, где указано иное, все температуры выражены в °C (градусах по Цельсию).

Спектры ^1H -ЯМР получают на приборе Bruker, 300 МГц. Химические сдвиги выражают в миллионных долях (м.д., δ единиц). Константы взаимодействия выражают в герцах (Гц), и картины расщепления описывают как с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), кв (квинтет), м (мультиплет), ушс (уширенный синглет). Анализы методом ЖХ-МС осуществляют согласно способам, описанным далее.

Способ A. Waters Acquity UPLC, одноквадрупольный Micromass ZQ (Waters). Колонка Atlantis dC18 (100 x 2,1 мм x 3 мкм);

скорость потока 0,3 мл/мин, отношение сброса МС:потери/1:4;

подвижная фаза: фаза А = H₂O/CH₃CN (95/5, об./об.) + 0,1% ТФК; фаза В = H₂O/CH₃CN (5/95, об./об.) + 0,1% ТФК. 0-0,5 мин (А – 95%, В – 5%), 0,5-7 мин (А – 0%, В – 100%), 7-8 мин (А – 0%, В – 100%), 8-8,10 мин (А – 95%, В – 5%), 8,10-9,50 мин (А – 95%, В – 5%); длина волны УФ 254 нм или ВРІ, объем впрыска 5 мкл.

Способ В. Waters Acquity UPLC, одноквадрупольный Micromass ZQ (Waters).
Колонка Acquity UPLC-БЕН C18 (50 x 2,1 мм x 1,7 мкм);

скорость потока 0,4 мл/мин, отношение сброса МС:потери/1:4;

подвижная фаза: фаза А = $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (95/5, об./об.) + 0,1% ТФК; фаза В = $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (5/95, об./об.) + 0,1% ТФК. 0-0,25 мин (А – 98%, В – 2%), 0,25-4,0 мин (А – 0%, В – 100%), 4,0-5,0 мин (А – 0%, В – 100%), 5-5,10 мин (А – 98%, В – 2%), 5,10-6 мин (А – 98%, В – 2%); длина волны УФ 254 нм или ВРІ, объем впрыска 5 мкл.

Способ С. Waters Acquity UPLC, одноквадрупольный Micromass ZQ (Waters).
Колонка Acquity UPLC-БЕН C18 (50 x 2,1 мм, 1,7 мкм);

скорость потока 0,6 мл/мин, отношение сброса МС:потери/1:4;

подвижная фаза: фаза А = вода/ CH_3CN , 95/5 + 0,1% ТФК; фаза В = вода/ CH_3CN , 5/95 + 0,1% ТФК. 0-0,25 мин (А – 98%, В – 2%), 0,25-3,30 мин (А – 0%, В – 100%), 3,30-4,00 мин (А – 0%, В – 100%), 4,00-4,10 мин (А – 98%, В – 2%), 4,10-5,00 мин (А – 98%, В – 2%); длина волны УФ детекции 254 нм или ВРІ, объем впрыска 5 мкл.

Способ D. Waters Acquity UPLC, одноквадрупольный Micromass ZQ (Waters).
Колонка Ascentis (100 x 2,1 мм, 3 мкм);

скорость потока 0,3 мл/мин, отношение сброса МС:потери/1:4;

подвижная фаза: фаза А = вода/ CH_3CN , 95/5 + 0,1% ТФК; фаза В = вода/ CH_3CN , 5/95 + 0,1% ТФК. 0-0,5 мин (А – 95%, В – 5%), 0,5-7 мин (А – 0%, В – 100%), 7,00-8,00 мин (А – 0%, В – 100%), 8,00-8,10 мин (А – 95%, В – 5%), 8,10-9,50 мин (А – 95%, В – 5%); длина волны УФ детекции 254 нм или ВРІ, объем впрыска 5 мкл.

Способ Е. Waters Acquity UPLC, одноквадрупольный Micromass ZQ (Waters).
Колонка Acquity UPLC-БЕН C18 (50 x 2,1 мм, 1,7 мкм);

скорость потока 0,6 мл/мин, отношение сброса МС: потери/1:4;

подвижная фаза: фаза А = вода/ CH_3CN , 95/5 + 0,1% ТФК; фаза В = вода/ CH_3CN , 5/95 + 0,1% ТФК. 0-0,5 мин (А – 98%, В – 2%), 0,5-6 мин (А – 0%, В – 100%), 6,00-7,00 мин (А – 0%, В – 100%), 7,00-7,10 мин (А – 98%, В – 2%), 7,10-8,50 мин (А – 98%, В – 2%); длина волны УФ детекции 254 нм или ВРІ, объем впрыска 5 мкл.

Способ F. Waters Acquity UPLC, одноквадрупольный Micromass ZQ (Waters).
Колонка Acquity UPLC-БЕН C18 (50 x 2,1 мм, 1,7 мкм);

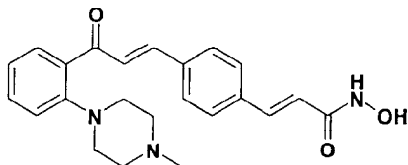
скорость потока 0,6 мл/мин, отношение сброса МС:потери/1:4;

подвижная фаза: фаза А = вода/ CH_3CN , 95/5 + 0,1% ТФК; фаза В = вода/ CH_3CN , 5/95 + 0,1% ТФК. 0-0,25 мин (А – 95%, В – 5%), 0,25-3,30 мин (А – 0%, В – 100%), 3,30-4,00 мин (А – 0%, В – 100%), 4,00-4,10 мин (А – 95%, В – 5%), 4,10-5,00 мин (А – 95%, В – 5%); длина волны УФ детекции 254 нм или ВРІ, объем впрыска 5 мкл.

Все масс-спектры получены по типу ESI.

Большинство реакций контролируют методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагелевых пластинках Merck, 0,2 мм (60F-254), с визуализацией УФ-светом (254 нм). Хроматографические колонки набивают силикагелем Merck 60 (0,04-0,063 мм).

Пример 1. (Е)-N-Гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид



Стадия А

Смесь 2-фторбензонитрила (2,28 г, 18,84 ммоль), 1-метилпиперазина (3,14 мл, 28,26 ммоль) и тонкоизмельченного K_2CO_3 (3,19 г, 23 ммоль) в ДМСО (50 мл) греют при 120 °С в течение 24 часов.

Затем смесь разбавляют H_2O и дважды экстрагируют $AcOEt$. Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме.

Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией ($DCM:MeOH:NH_3$, 97:3:0,3), полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl в Et_2O .

Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают DCM , и получают 3,15 г гидрохлорида 2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила.

$B(Y) = 70\%$.

Стадия В

Раствор гидрохлорида 2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила (2,16 г, 9,1 ммоль) в H_2O подщелачивают NH_4OH и экстрагируют DCM . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Полученный продукт (1,77 г, 8,80 ммоль) растворяют в 30 мл толуола и в атмосфере азота добавляют к 3 М раствору метилмагний бромида в диэтиловом эфире (8,79 мл, 26,38 ммоль). Полученную суспензию кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С, подкисляют 10% HCl и затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Две фазы разделяют, и водную фазу экстрагируют $AcOEt$, затем подщелачивают NH_4OH и экстрагируют DCM . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме досуха. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией ($DCM:MeOH:NH_3$, 98:2:0,2), и получают 1,62 г 1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона.

$B = 84\%$.

Стадия С

Смесь 1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (542 мг, 2,48 ммоль), 4-формилкоричной кислоты (438 мг, 2,48 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (2,92 мл) в H₂O (5 мл) и EtOH (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов.

Затем смесь подкисляют 10% HCl, и полученное выпавшее в осадок желтое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера, и получают 0,93 г гидрохлорида (Е)-3-(4-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты.

В = 90%.

Стадия D

Смесь гидрохлорида (Е)-3-(4-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (250 мг, 0,608 ммоль), NH₂OTHP (85,4 мг, 0,73 ммоль), EDC (232 мг, 1,22 ммоль), НОВТ (164 мг, 1,22 ммоль) и TEA (253 мкл, 1,82 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (5 мл) перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют AcOEt. Органическую фазу промывают водой, затем насыщенным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме досуха.

Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (DCM:MeOH:NH₃, 98:2:0,2). Полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl в Et₂O в течение 1 часа, и получают выпавшее в осадок желтое твердое вещество. Затем твердое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера, и получают 115 мг гидрохлорида (Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламида.

В = 44%.

ЖХ-МС: способ А, rt = 3,34 (ES+) MH⁺: 392,2.

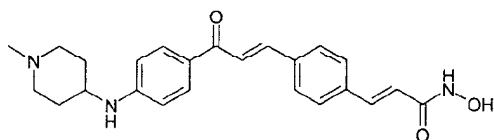
¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 10.90 (ушс, 1H); 7.83 (д, 2H); 7.64 (д, 2H); 7.64-7.52 (м, 5H); 7.27 (д, 1H); 7.20 (дд, 1H); 6.56 (д, 1H); 3.50-3.13 (м, 6H); 2.89 (ушс, 2H); 2.66 (д, 3H).

Соединения, указанные в таблице 1, получают, следуя вышеописанной процедуре (стадии А-D или С-D, когда промежуточные соединения являются коммерчески доступными).

Таблица 1

Пр. №	Структура	Название соединения	MH ⁺	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ:
2		(E)-N-гидроксн-3-(4-{(E)-3-[3-(4-метилпипеоазн-1-ил)-феннл]-3-оксопропеннл}-феннл)-акрнламнд	392.3	11.08 (ушс, 1H); 7.94 (д, 1H); 7.93 (д, 2H); 7.74 (д, 1H); 7.66 (м, 4H); 7.50 (д, 1H); 7.47 (дд, 1H); 7.33 (дд, 1H); 6.60 (д, 1H); 3.96 (д уш, 2H); 3.51 (д уш, 2H); 3.20 (м, 4H); 2.82 (д, 3H)
3		(E)-N-гидроксн-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метнламинопнпрндын-1-нл)-феннл]-3-оксопропеннл}-феннл)-акрнламнд	406.50	
4		(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-днметнламинопнперндын-1-нл)-феннл]-3-оксопропеннл}-феннл)-N-гидроксн-акрнламнд	420.3	10.89 (ушс, 1H); 8.07 (д, 2H); 7.95 (д, 1H); 7.91 (д, 2H); 7.66 (д, 1H); 7.63 (д, 2H); 7.49 (д, 1H); 7.07 (д, 2H); 6.59 (д, 1H); 4.16 (д уш, 2H); 3.40 (м, 1H); 2.91 (дд, 2H); 2.72 (д, 6H); 2.14 (д уш, 2H); 1.69 (м, 2H)
5		(E)-N-гидроксн-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метнлпнперндын-4-нламино)-феннл]-3-оксопропеннл}-феннл)-акрнламнд	406.50	
6		(E)-N-гидроксн-3-[4-(E)-3-{4-[N-метнл-(1-метнлпнперндын-4-нл)-амнно]-феннл}-3-оксопропеннл)-феннл]-акрнламнд	420.3	

Соединение примера 5 можно получить, с другой стороны, процедурой, описанной далее.



Стадия А

Смесь 1-(4-бромфенил)этанона (1 г, 5,02 ммоль), трет-бутил-4-формилциннамата (1,16 г, 5,02 ммоль) и КОН (560 мг, 1,04 ммоль) в EtOH (20 мл) и H₂O (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час. Затем смесь разбавляют водой, полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 1,7 г трет-бутил-(Е)-3-{4-[(Е)-3-(4-бромфенил)-3-оксопропенил]фенил}акрилата в виде желтого порошка.

Стадия В

Смесь (±)-BINAP (435 мг, 0,7 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (320 мг, 0,35 ммоль) в толуоле (10 мл) греют при 80°C в течение 1 часа в атмосфере N₂. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, и добавляют трет-бутил-(Е)-3-{4-[(Е)-3-(4-бромфенил)-3-оксопропенил]фенил}акрилат (726 мг, 1,75 ммоль), 1-метилпиперидин-4-иламин (0,200 мг, 1,75 ммоль) и NaO-трет-Bu (252 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере N₂, затем взвесь фильтруют (целит), и органический фильтрат упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир/AcOEt, 1:1). Полученный продукт растворяют в DCM (1 мл) и ТФК (1 мл), и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час. Растворитель удаляют в вакууме, и получают 280 мг (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-иламино)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты в виде ее соли трифторацетата.

В = 32%.

Стадия С

Смесь трифторацетата (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-иламино)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (126 мг, 0,25 ммоль), НОВТ (40 мг, 0,30 ммоль), EDC (58 мг, 0,30 ммоль), ТФК (0,10 мл, 0,75 ммоль) и NH₂ОТНР (30 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органический экстракт сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырой продукт реакции растирают в CH₃CN/MeOH, 9:1, и фильтруют, и получают коричневый порошок, который растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 2 час. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 65 мг (Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-иламино)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламида в виде его соли гидрохлорида.

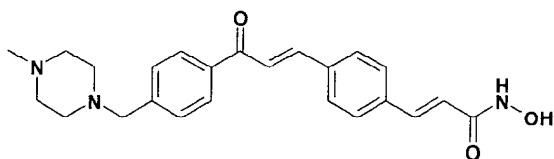
В = 60%.

ЖХ-МС: способ С, rt = 1,29 (ES+) MH⁺: 406,24.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.д.): 10.42 (ушс, 1 H), 10.22 (с, 1 H), 7.99 (м, 2 H), 7.90 (д, 1

H), 7.87 (м, 2 H), 7.56 - 7.70 (м, 3 H), 7.48 (д, 1 H), 6.70 (м, 2 H), 6.56 (д, 1 H), 3.56 - 3.69 (м, 1 H), 3.36 - 3.53 (м, 2 H), 2.92 - 3.33 (м, 2 H), 2.74 (д, 3 H), 2.00 - 2.19 (м, 2 H), 1.67 - 1.94 (м, 2 H).

Пример 7. (E)-N-Гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид



Стадия А

1-Метилпиперазин (805 мкл, 7,6 ммоль) добавляют к раствору 4-(бромметил)бензонитрила (1 г, 5,1 ммоль) и ТЕА (1,4 мл, 10,2 ммоль) в DCM (15 мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем раствор разбавляют DCM, промывают 5% раствором NaHCO_3 и затем H_2O . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха, и получают 0,73 г 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила в виде белого твердого вещества.

$\text{B} = 67\%$.

Стадия В

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бензонитрил (0,73 г, 3,40 ммоль) растворяют в толуоле (13 мл) и в атмосфере азота добавляют к 3 М раствору метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (3,4 мл, 10,2 ммоль). Полученную суспензию кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0°C , подкисляют 10% HCl и затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Две фазы разделяют, и водную фазу промывают AcOEt , затем подщелачивают NH_4OH и экстрагируют DCM. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме досуха, и получают 0,71 г 1-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]этанона в виде желтого масла.

$\text{B} = 90\%$.

Стадия С

Смесь 1-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]этанона (392 мг, 1,69 ммоль), 4-формилкоричной кислоты (300 мг, 1,69 ммоль) и 1,7 М раствора KOH (2,0 мл, 3,4 ммоль) в H_2O (5 мл) и EtOH (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов.

Затем смесь подкисляют 10% HCl , полученное выпавшее в осадок желтое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера, и получают 542 мг дигидрохлорида (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты.

$\text{B} = 69\%$.

Стадия D

Смесь дигидрохлорида (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (542 мг, 1,17 ммоль), NH₂ОТНР (164 мг, 1,4 ммоль), EDC (447 мг, 2,34 ммоль), НОВТ (316 мг, 2,34 ммоль) и ТЕА (488 мкл, 3,51 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (5 мл) перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют АсОEt. Органическую фазу промывают водой, затем насыщенным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме досуха.

Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (DCM:MeOH:NH₃, 98:2:0,2). Полученный продукт растворяют в DCM, обрабатывают HCl в Et₂O в течение 1 часа, и получают выпавшее в осадок желтое твердое вещество. Затем твердое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера, и получают 300 мг дигидрохлорида (Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламида.

В = 53%.

ЖХ-МС: способ А, rt = 3,02 (ES+) МН⁺: 406,2.

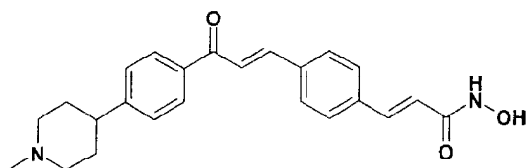
¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ: 11.74 (ушс, 1H); 10.12 (ушс, 1H); 8.23 (д, 2H); 7.99 (д, 1H); 7.94 (д, 2H); 7.86 (д, 2H); 7.77 (д, 1H); 7.65 (д, 2H); 7.49 (д, 1H); 6.59 (д, 1H); 4.45 (д, 2H); 3.70-3.17 (м, 8H); 2.81 (с, 3H).

Соединения, указанные в таблице 2, получают, следуя вышеописанной процедуре.

Таблица 2

Пр. №	Структура	Название соединения	МН ⁺	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ:
8		(Е)-N-Гидрокси-3-{4-[(Е)-3-(4-морфолин-4-ил-метилфенил)-3-оксопропенил]-фенил}-акриламид	393.2	11.25 ушс, 1H); 10.83 (ушс, 1H); 8.24 (д, 2H); 7.99 (д, 1H); 7.94 (д, 2H); 7.82 (д, 2H); 7.77 (д, 1H); 7.66 (д, 2H); 7.49 (д, 1H); 6.58 (д, 1H); 4.44 (с, 2H); 4.03-3.72 (м, 4H); 3.32-3.00 (м, 4H).
9		(Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-Диметиламино-пиперидин-1-ил-метил)-фенил]-3-оксопропенил}-фенил)-N-гидроксиакриламид	434.5	(ДМСО- <i>d</i> ₆ + ТФК): 11.15 (ушс, 1H); 10.88 (ушс, 1H); 8.25 (д, 2H); 8.00 (д, 1H); 7.95 (д, 2H); 7.82 (д, 2H); 7.77 (д, 1H); 7.66 (д, 2H); 7.50 (д, 1H); 6.60 (д, 1H); 4.42 (с, 2H); 3.58-3.26 (м, 2H); 3.01 (м, 2H); 2.87-2.62 (м, 7H); 2.32-2.02 (м, 4H).

Пример 10. (Е)-N-1'-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид.



Стадия А

Смесь гидрохлорида 4-фенилпиперидина (1,23 г, 6,2 ммоль), формальдегида (36,5% в H_2O , 0,702 мл, 9,3 ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,63 г, 12,42 ммоль) и AcOH (0,71 мл, 12,42 ммоль) в DCM (30 мл) перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем смесь подщелачивают 5% раствором NaHCO_3 и дважды экстрагируют DCM . Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха. Остаток растворяют в DCM и обрабатывают HCl в Et_2O , наблюдая выпадение в осадок белого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера, и получают 1 г гидрохлорида 1-метил-4-фенилпиперидина в виде белого твердого вещества.

$\text{B} = 77\%$.

Стадия В

К раствору гидрохлорида 1-метил-4-фенилпиперидина (786 мг, 3,7 ммоль) в DCM (16 мл) добавляют ацетилхлорид (0,634 мл, 5,92 ммоль) и AlCl_3 (991 мг, 7,43 ммоль). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 5 часов, на протяжении которых добавляют еще 0,53 мл ацетилхлорида и 991 мг AlCl_3 .

Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и постепенно гасят H_2O . Смесь подщелачивают 5% раствором K_2CO_3 и экстрагируют DCM . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха.

Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией ($\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$, 98:2:0,2).

Полученное масло растворяют в DCM и обрабатывают HCl в Et_2O , наблюдая выпадение в осадок белого твердого вещества. Твердое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера, и получают 873 мг гидрохлорида 1-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]этанона в виде белого твердого вещества.

$\text{B} = 93\%$.

Стадия С

Смесь гидрохлорида 1-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]этанона (544 мг, 2,15 ммоль), трет-бутилового эфира 4-формилкоричной кислоты (500 мг, 2,15 ммоль) и 1,7 М раствора KOH (3,8 мл, 6,46 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивают при комнатной

температуре в течение 6 часов. Во время реакции наблюдают образование осадка. Затем твердое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера, и получают 270 мг трет-бутилового эфира (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты в виде желтого твердого вещества.

B = 29%

Стадия D

К раствору трет-бутилового эфира (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (270 мг, 0,63 ммоль) в 10 мл DCM добавляют 2 мл трифторуксусной кислоты. Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем удаляют растворитель досуха, и получают 300 мг трифторацетата (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты в виде желтого твердого вещества.

B = 98%

Стадия E

Смесь трифторацетата (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (310 мг, 0,634 ммоль), NH_2OTHP (89 мг, 0,76 ммоль), EDC (242 мг, 1,268 ммоль), HOBT (172 мг, 1,268 ммоль) и TEA (176 мкл, 1,268 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (5 мл) перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют AcOEt . Затем органическую фазу промывают водой и насыщенным раствором NaCl и затем сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме досуха.

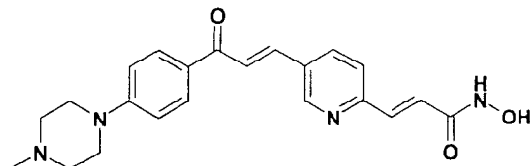
Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией ($\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$, 98:2:0,2). Полученный продукт растворяют в DCM, обрабатывают HCl в Et_2O в течение 1 часа, и получают выпавшее в осадок желтое твердое вещество. Затем твердое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера и очищают препаративной ВЭЖХ-МС, и получают 20 мг трифторацетата (E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламида.

B = 6%.

ЖХ-МС: способ А, $t_r = 3,31$ (ES+) MH^+ : 391,2.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.78 (ушс, 1H); 9.35 (ушс, 1H); 9.06 (с, 1H); 8.15 (д, 2H); 7.96 (д, 1H); 7.92 (д, 2H); 7.74 (д, 1H); 7.66 (д, 2H); 7.50 (д, 1H); 7.45 (д, 2H); 6.57 (д, 1H); 3.55 (м, 2H); 3.09 (м, 2H); 2.93 (м, 1H); 2.84 (с, 3H); 2.15-1.76 (м, 4H).

Пример 11. (E)-N-Гидрокси-3-(5-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид



Стадия А

Раствор 6-бромпиридин-3-карбальдегида (3,07 г, 16,5 ммоль), п-толуолсульфоновой кислоты (386 мг, 2,02 ммоль) и триметилортоформиата (1,97 мл, 18 ммоль) в MeOH (80 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов. Затем смесь подщелачивают 5% раствором NaHCO_3 и дважды экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха, и получают 3,66 г 2-бром-5-диметоксиметилпиридина в виде бледно-желтого масла.

$$B = 95\%$$

Стадия В

К раствору 2-бром-5-диметоксиметилпиридина (3,66 г, 15,84 ммоль) в ТГФ (60 мл) при -70°C в атмосфере N₂ добавляют по каплям 2,5 М раствор BuLi в гексане (7,6 мл). Через 15 минут добавляют по каплям ДМФА (1,82 мл, 23,5 ммоль), и смесь перемешивают в течение 30 минут при -70°C и затем оставляют достигать комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют H₂O и экстрагируют DCM. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают досуха в вакууме. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (петролейный эфир : AcOEt, 7:3), и получают 1,54 г 5-диметоксиметилпиридин-2-карбальдегида в виде желтого масла.

B = 54%

Стадия С

Раствор 5-диметоксиметилпиридин-2-карбальдегида (1,54 г, 8,50 ммоль) в 20 мл ТГФ в атмосфере азота добавляют по каплям к смеси трет-бутилдиэтилфосфоноацетата (2,36 г, 9,36 ммоль) и NaH (60%, 442 мг, 11,06 ммоль) в ТГФ (20 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем постепенно разбавляют H₂O и дважды экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические фазы сушат над Na₂SO₄ и упаривают досуха. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (петролейный эфир : AcOEt, 92:8), и получают 1,76 г трет-бутилового эфира (E)-3-(5-диметоксиметилпиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде бледно-желтого масла.

$$B = 74\%$$

Стадия D

Смесь трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-диметоксиметилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (1,76 мг, 6,30 ммоль) в ТГФ (30 мл) и 1 М HCl (25 мл) перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре, затем подщелачивают 5% раствором NaHCO₃ и дважды экстрагируют Et₂O. Объединенные органические фазы сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме досуха, и получают 1,45 г трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде белого твердого вещества.

B = 98%

Стадия E

Смесь трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (261 мг, 1,12 ммоль), 1-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (246 мг, 1,2 ммоль) и КОН (125 мг, 2,24 ммоль) в 10 мл EtOH перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, наблюдая образование осадка. Затем твердое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера, и получают 222 мг трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты.

B = 45%

Стадия F

Смесь трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (222 мг, 0,513 ммоль) и трифторуксусной кислоты (2 мл) в DCM (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов.

Растворитель выпаривают в вакууме досуха, и получают 330 мг дитрифторацетата (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты.

B = >99%

Стадия G

Смесь дитрифторацетата (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (330 мг, 0,54 ммоль), NH₂OTHP (78 мг, 0,67 ммоль), EDC (155 мг, 0,81 ммоль), НОВТ (109 мг, 0,80 ммоль) и ТЕА (280 мкл, 2 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (5 мл) перемешивают в течение 72 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют AcOEt. Органическую фазу промывают водой, затем насыщенным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме досуха.

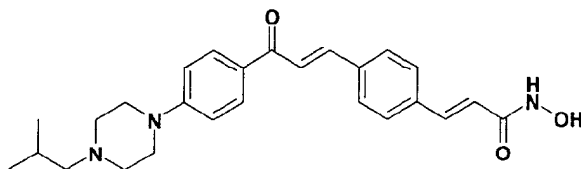
Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией (DCM:MeOH:NH₃, 96:4:0,2). Полученный продукт растворяют в DCM, обрабатывают HCl в Et₂O в течение 1 часа, и получают выпавшее в осадок темно-коричневое твердое вещество. Затем твердое
 5 вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера, промывают DCM, и получают 156 мг дигидрохлорида (Е)-N-гидрокси-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламида.

10 В = 62%.

ЖХ-МС: способ В, rt = 1,36 (ES+) MH⁺: 393,3.

¹H-ЯМР (ДМСО-д₆) δ: 11.38 (ушс, 1H); 9.09 (д, 1H); 8.52 (дд, 1H); 8.19-8.09 (м, 3H);
 15 7.81 (д, 1H); 7.72 (д, 1H); 7.56 (д, 1H); 7.12 (д, 2H); 7.07 (д, 1H); 4.13 (м, 2H); 3.49 (м, 2H); 3.35 (м, 2H); 3.13 (м, 2H); 2.80 (д, 3H).

Пример 12. (Е)-N-Гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид
 20



Стадия А

К раствору 4-пиперазиноацетофенона (500 мг, 2,45 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (10
 30 мл) при 5 °С добавляют изомасляный альдегид (0,230 мл, 2,94 ммоль) и Na(CH₃CO₂)₃VH (620 мг, 2,94 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре.

35 Затем смесь концентрируют в вакууме, подщелачивают 5% раствором NaHCO₃ и экстрагируют AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме досуха.

40 Сырой продукт реакции растирают в изопропиловым эфире, отфильтровывают, затем сушат в сушильном шкафу, и получают 1-[4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил]этанон.

45 В = 80%.

Стадия В

Смесь 1-[4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (520 мг, 2 ммоль), 4-формилкоричной кислоты (360 мг, 2 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (2,5 мл) в EtOH (10 мл)
 50 перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов.

Продукт реакции отфильтровывают и сушат в сушильном шкафу, и получают 450 мг (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты в виде калиевой соли.

В = 50%.

Стадия С

Смесь (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты в виде калиевой соли (450 мг, 1 ммоль), NH_2OTHP (117 мг, 1 ммоль), EDC (230 мг, 1,2 ммоль), НОВТ (160 мг, 1,2 ммоль) и ТЕА (0,420 мл, 3 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (5 мл) перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют AcOEt . Органическую фазу промывают водой, затем насыщенным раствором NaCl , сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме досуха. Сырой продукт реакции очищают флэш-хроматографией ($\text{DCM}:\text{MeOH}:\text{NH}_3$, 98:2:0,2). Затем продукт растворяют в DCM , и добавляют несколько капель HCl в эфире. Смесь перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и растирают в ацетонитриле, и получают 300 мг гидрохлорида (Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламида.

В = 64%.

ЖХ-МС: способ В, $\text{rt} = 1,24$ (ES⁺) MH^+ : 434,5.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 10.83 (ушс, 1H); 10.49 (ушс, 1H); 8.12 (д, 2H); 7.97 (д, 1H); 7.91 (д, 2H); 7.68 (д, 1H); 7.64 (д, 2H); 7.48 (д, 1H); 7.11 (д, 2H); 6.59 (д, 1H); 4.08 (м, 2H); 3.62-3.44 (м, 4H); 3.12 (м, 2H); 3.01 (м, 2H); 2.15 (м, 1H); 1.02 (д, 6H).

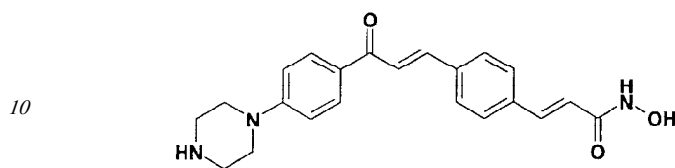
Соединения, указанные в таблице 3, получают, следуя вышеописанному способу.

Таблица 3

Пр. №	Структура	Название соединения	MH^+	^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ :
13		(Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-Этилпиперазин-1-ил)-фенил]-3-оксопропенил}-фенил)-N-гидроксиакриламид	406,50	($\text{DMSO-d}_6 + \text{TFA}$): 8.08 (d, 2H); 7.84 (d, 2H); 7.83 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.62 (d, 2H); 7.50 (d, 1H); 7.01 (d, 2H); 6.62 (d br, 1H); 4.12-3.24 (m br, 8H); 3.21 (q, 2H); 1.33 (t, 3H).
14		(Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-Бензилпиперазин-1-ил)-фенил]-3-оксопропенил}-фенил)-N-гидроксиакриламид	468,1	10.79 (s, 1H); 10.52 (bs, 1H); 9.05 (bs, 1H); 8.11 (d, 2H); 7.96 (d, 1H); 7.90 (d, 2H); 7.74-7.37 (m, 9H); 7.08 (d, 2H); 6.55 (d, 1H); 4.41 (m, 2H).

		N-гидрокси-акриламид		(s, 2H); 4.14 (m, 2H); 3.41-3.07 (m, 6H).
--	--	----------------------	--	---

5 **Пример 15.** (E)-N-Гидрокси-3-{4-[(E)-3-(4-пиперазин-1-илфенил)-3-оксопропенил]фенил}акриламид



15 **Стадия А**

Раствор 4-пиперазиноацетофенона (2 г, 9.8 ммоль), 4-формилкоричной кислоты (1,72 г, 9,8 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (10 мл) в EtOH (20 мл) и H₂O (5 мл) перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре.

20 Затем к смеси добавляют 10% HCl (30 мл), выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и сушат в вакууме, и получают 3,8 г (E)-3-{4-[(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илфенил)пропенил]фенил}акриловой кислоты в виде гидрохлорида.

25 В = 97%.

Стадия В

Смесь гидрохлорида (E)-3-{4-[(E)-3-(4-пиперазин-1-илфенил)-3-оксопропенил]фенил}акриловой кислоты (550 мг, 1,38 ммоль), ВОС-ангидрида (361 мг, 1,65 ммоль) и триэтиламина (0,390 мл, 2,8 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (5 мл) перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре.

35 Растворитель выпаривают в вакууме, и остаток растирают в изопропиловом эфире. Затем твердое вещество отфильтровывают и сушат в сушильном шкафу, и получают 638 мг трет-бутилового эфира 4-(4-{(E)-3-[4-((E)-2-карбоксивинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазино-1-карбоновой кислоты.

40 В = количественный.

Стадия С

Смесь трет-бутилового эфира 4-(4-{(E)-3-[4-((E)-2-карбоксивинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазино-1-карбоновой кислоты (460 мг, 1 ммоль), NH₂ОТНР (117 мг, 1 ммоль), EDC (230 мг, 1,2 ммоль), НОВТ (160 мг, 1,2 ммоль) и TEA (0,420 мл, 3 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (5 мл) перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавляют водой и экстрагируют AcOEt. Органическую фазу промывают водой, затем насыщенным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме досуха.

50

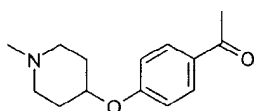
Затем сырой продукт реакции растворяют в DCM, и к раствору добавляют несколько капель HCl в эфире. Смесь перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре, затем полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 180 мг гидрохлорида (E)-N-гидрокси-3-{4-[(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илфенил)пропенил]фенил}акриламида.

B = 43%.

ЖХ-МС: способ A, rt = 3,22 (ES+) MH^+ : 378,1.

1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 10.79 (ушс, 1H); 9.23 (с, 2H); 8.11 (д, 2H); 7.97 (д, 1H); 7.91 (д, 2H); 7.68 (д, 1H); 7.64 (д, 2H); 7.49 (д, 1H); 7.10 (д, 2H); 6.57 (д, 1H); 3.63 (м, 4H); 3.23 (м, 4H).

Препаративный пример 1. 1-[4-(1-Метилпиперидин-4-илокси)фенил]этанон

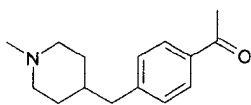


К смеси 1-(4-гидроксифенил)этанона (1 г, 7,35 ммоль), 1-метилпиперидин-4-ола (845 мг, 7,35 ммоль) и PPh_3 (1,92 г, 7,35 ммоль) в ТГФ (50 мл) при перемешивании при 0°C добавляют диэтилазодикарбоксилат (1,27 г, 7,35 ммоль). Полученный коричневый раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 4 час. Смесь обрабатывают водой и AcOEt, и органическую фазу экстрагируют 1 М HCl. Водную фазу подщелачивают NH_4OH и экстрагируют AcOEt.

Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле, и получают 351 мг 1-[4-(1-метилпиперидин-4-илокси)фенил]этанона.

B = 20%.

Препаративный пример 2. 1-[4-(1-Метилпиперидин-4-илметил)фенил]этанон



Стадия А

1-Метилпиперидин-4-он (500 мг, 4,42 ммоль) растворяют в ТГФ (10 мл) и в атмосфере N_2 добавляют по каплям при перемешивании к смеси диэтилового эфира (4-цианобензил)фосфоновой кислоты (1,12 г, 4,42 ммоль) и NaN (60% дисперсия в масле, 212 мг, 5,30 ммоль) в ТГФ (10 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 час и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле

(DCM/MeOH/NH₄OH, 95:5:0,2), Собранные фракции дают 392 мг 4-(1-метилпиперидин-4-илиденметил)бензонитрила в виде желтого масла.

B = 42%.

Стадия В

Раствор 4-(1-метилпиперидин-4-илиденметил)бензонитрила (392 мг, 1,85 ммоль) в толуоле (5 мл) в атмосфере N₂ добавляют по каплям при перемешивании к раствору MeMgBr (3 М в Et₂O, 1,85 мл, 5,54 ммоль) в толуоле (10 мл).

Полученную смесь греют при 80°C в течение 1 часа, затем обрабатывают 10% HCl и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Фазы разделяют, и водный слой промывают AcOEt и затем подщелачивают NH₄OH. Полученную взвесь экстрагируют AcOEt, органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме, и получают 401 мг 1-[4-(1-метилпиперидин-4-илиденметил)фенил]этанона.

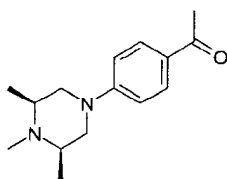
B = 94%.

Стадия С

1-[4-(1-Метилпиперидин-4-илиденметил)фенил]этанон (401 мг, 1,75 ммоль) растворяют в EtOH (20 мл), и к полученному раствору добавляют 5% Pd/C (40 мг). Смесь гидрируют в аппарате Парра при ~276 кПа (40 ф/д²) в течение 2 час. Затем катализатор отфильтровывают, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O до достижения величины pH 1. Растворитель удаляют в вакууме, и получают масло, которое оставляют кристаллизоваться. Твердое вещество растирают в Et₂O и отфильтровывают, и получают 426 мг 1-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]этанона в виде его соли гидрохлорида.

B = 91%.

Препаративный пример 3. 1-[4-((3R,5S)-3,4,5-Триметилпиперазин-1-ил)фенил]этанон



Стадия А

Смесь 4-фторбензонитрила (1,12 г, 9,25 ммоль), (2R,6S)-2,6-диметилпиперазина (1,58 г, 13,9 ммоль) и K₂CO₃ (3,20 г, 23,12 ммоль) в ДМСО (50 мл) перемешивают при 130°C в течение 24 час. Затем смесь обрабатывают водой и AcOEt, и органическую фазу дважды промывают водой. Затем органический слой сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в Et₂O, обрабатывают HCl/Et₂O, полученное выпавшее в

осадок вещество отфильтровывают, и получают 2,2 г гидрохлорида 4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензонитрила в виде желтого порошка.

B = 94%.

Стадия В

Гидрохлорид 4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)бензонитрила (1 г, 3,97 ммоль) растворяют в DCM (25 мл) и TEA (1,1 мл, 7,94 ммоль). К полученному раствору добавляют NaBH_3CN (374 мг, 5,96 ммоль) и CH_2O (37% водный раствор, 0,446 мл, 5,96 ммоль). Взвесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, и затем добавляют еще CH_2O (0,297 мл, 3,97 ммоль) и NaBH_3CN (249 мг, 3,97 ммоль). Взвесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час, затем подщелачивают 5% раствором NaHCO_3 и дважды экстрагируют DCM. Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Полученное масло растворяют в DCM и обрабатывают $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают диизопропиловым эфиром, и получают 1 г гидрохлорида 4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бензонитрила.

B = 95%.

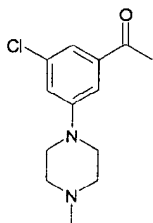
Стадия С

Раствор 4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)бензонитрила (506 мг, 2,21 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере N_2 добавляют по каплям при перемешивании к раствору MeMgBr (3 М в Et_2O , 2,2 мл, 6,63 ммоль) в толуоле (10 мл).

Полученную смесь греют при 80°C в течение 4 час, затем обрабатывают 10% HCl и греют при 80°C в течение 1 часа. Фазы разделяют, и водный слой промывают AcOEt и затем подщелачивают NH_4OH . Полученную взвесь экстрагируют AcOEt , органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, и получают 481 мг 1-[4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]этанона в виде желтого масла.

B = 88%.

Препаративный пример 4. 1-[3-Хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанон



Стадия А

Смесь 3-хлор-5-фторбензонитрила (1 г, 6,45 ммоль), 1-метилпиперазина (0,715 г, 6,45 ммоль) и K_2CO_3 (2,64 г, 19,3 ммоль) в ДМФА (5 мл) греют при 140°C в течение 40

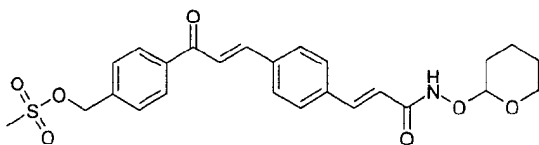
мин в микроволновой установке. Затем полученную взвесь фильтруют, удаляют растворитель в вакууме, и получают 1 г 3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила. Сырую реакционную смесь используют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия В

Раствор 3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила (1 г, сырая смесь со стадии А) в толуоле (5 мл) в атмосфере N_2 добавляют по каплям при перемешивании к раствору $MeMgBr$ (3 М в Et_2O , 4,25 мл, 12,7 ммоль) в толуоле (5 мл).

Полученную смесь греют при $100^\circ C$ в течение 6 час, затем охлаждают до $0^\circ C$ и обрабатывают 10% HCl . Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 12 час. Фазы разделяют, и водный слой подщелачивают NH_4OH и экстрагируют DCM . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырое вещество очищают колоночной хроматографией (элюент $AcOEt$ /петролейный эфир, 9:1), и получают 250 мг 1-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона в виде желтого масла.

Препаративный пример 5. 4-((E)-3-{4-[(E)-2-(тетрагидропиран-2-илоксикарбамоил)винил]фенил}акрилоил)бензиловый эфир метансульфоновой кислоты



Стадия А

Смесь 1-(4-гидроксиметилфенил)этанона (1 г, 6,67 ммоль), 4-формилкоричной кислоты (1,17 г, 6,67 ммоль) и 1,7 М раствора KOH (5,89 мл) в $EtOH$ (60 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают $EtOH$, и получают 1,39 г (E)-3-{4-[(E)-3-(4-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}акриловой кислоты в виде ее калиевой соли.

$B = 60\%$.

Стадия В

Смесь калиевой соли (E)-3-{4-[(E)-3-(4-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}акриловой кислоты (1,39 г, 4,01 ммоль), EDC (1,53 г, 8,03 ммоль), $HOBT$ (1,08 г, 8,03 ммоль), TEA (1,11 мл, 8,03 ммоль) и NH_2OTHP (939 мг, 8,03 ммоль), в TGF (20 мл) и $DMFA$ (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем обрабатывают водой и $AcOEt$. Органическую фазу промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Полученное твердое вещество растирают в

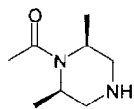
диизопропиловом эфире и отфильтровывают, и получают 1,15 г (Е)-3-{4-[(Е)-3-(4-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида.

B = 70%.

Стадия С

К раствору (Е)-3-{4-[(Е)-3-(4-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (1,15 г, 2,82 ммоль) и ТЕА (1,18 мл, 8,46 ммоль) в DCM (20 мл) и ДМФА (20 мл) добавляют при перемешивании метансульфонилхлорид (388 мг, 3,39 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем добавляют еще метансульфонилхлорид (258 мг, 2,25 ммоль) и ТЕА (0,393 мл, 2,82 ммоль). После перемешивания еще в течение 1 часа раствор разбавляют водой и подщелачивают 5% раствором NaHCO_3 . Полученную взвесь экстрагируют AcOEt , и органическую фазу промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир/ AcOEt , 1:1), и получают 277 мг названного в заголовке соединения и 423 мг (Е)-3-{4-[(Е)-3-(4-хлорметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида.

Препаративный пример 6. 1-((2R,6S)-2,6-Диметилпиперазин-1-ил)этанон



Стадия А

Раствор BOC_2O (1,05 г, 4,8 ммоль) в DCM (10 мл) при 0 °C при перемешивании добавляют по каплям к раствору ((2R,6S)-2,6-диметилпиперазина (500 мг, 4,38 ммоль) и ТЕА (1,22 мл, 8,75 ммоль) в DCM (20 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час, растворитель выпаривают, и остаток обрабатывают водой и Et_2O . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 , упаривают в вакууме, сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/ $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 97:3:0,1), и получают 840 мг трет-бутилового эфира (3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде желтого масла.

B = 89%.

Стадия В

К раствору трет-бутилового эфира (3S,5R)-3,5-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (500 мг, 2,34 ммоль) и ТЕА (0,49 мл, 3,51 ммоль) в DCM (20 мл) при перемешивании добавляют ацетилхлорид (0,216 мл, 3,04 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем растворитель выпаривают, и остаток

обрабатывают Et₂O и 5% лимонной кислотой. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, и получают 545 мг трет-бутилового эфира (3S,5R)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты в виде бесцветного масла.

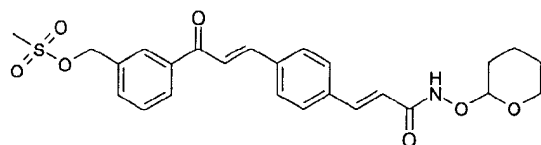
В = 90%.

Стадия С

трет-Бутиловый эфир (3S,5R)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-карбоновой кислоты (450 мг, 1,76 ммоль) растворяют в DCM (10 мл) и подкисляют HCl/Et₂O. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение двух суток. Полученное твердое вещество отфильтровывают, и получают 190 мг гидрохлорида 1-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)этанона. Маточный раствор обрабатывают HCl/Et₂O в течение 4 час, полученное твердое вещество отфильтровывают, и получают дополнительные 43 мг названного в заголовке соединения в виде соли гидрохлорида.

В = 69%.

Препаративный пример 7. 3-((E)-3-{4-[(E)-2-(Тетрагидропиран-2-илоксикарбамоил)винил]фенил}акрилоил)бензиловый эфир метансульфоновой кислоты



Стадия А

Смесь 3-ацетилбензальдегида (850 мг, 5,74 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (2,44 г, 11,48 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивают при 80 °С в течение 4 час. Полученный раствор подщелачивают 2 N раствором NaOH и экстрагируют AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, и получают 850 мг сырой смеси с 1-(3-гидроксиметилфенил)этанонам в виде бледно-желтого масла.

Стадия В

Смесь 1-(3-гидроксиметилфенил)этанона (810 мг), 4-формилкоричной кислоты (950 мг, 5,4 ммоль) и 1,7 М раствора KOH (6,4 мл) в EtOH (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 час. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают EtOH, и получают 1,25 г (E)-3-{4-[(E)-3-(3-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}акриловой кислоты в виде ее калиевой соли.

Стадия С

Смесь калиевой соли (E)-3-{4-[(E)-3-(3-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}акриловой кислоты (1,25 г, 3,6 ммоль), EDC (828 мг, 4,32 ммоль), НОВТ (584 мг, 4,32 ммоль), TEA (1,0 мл, 7,2 ммоль) и NH₂OTHP (421 мг, 3,60 ммоль) в

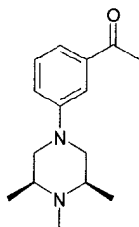
ТГФ (20 мл) и ДМФА (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 12 час и затем обрабатывают водой и АсОEt. Органическую фазу промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир/АсОEt, 2:8), и получают 1,2 г (Е)-3-{4-[(Е)-3-(3-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида в виде желтого порошка.

В = 81%.

Стадия D

К раствору (Е)-3-{4-[(Е)-3-(3-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (1,08 г, 2,68 ммоль) и ТЕА (1,47 мл, 10,6 ммоль) в DCM (18 мл) и ДМФА (12 мл) добавляют при перемешивании метансульфонилхлорид (0,41 мл, 5,3 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем подщелачивают 5% раствором NaHCO₃. Полученную взвесь экстрагируют Et₂O, и органическую фазу промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир/АсОEt, 1:1), и получают 600 мг смеси названного в заголовке соединения и (Е)-3-{4-[(Е)-3-(3-хлорметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида как основного продукта реакции.

Препаративный пример 8. 1-[3-((3R,5S)-3,4,5-Триметилпиперазин-1-ил)фенил]этанон



Стадия А

В высушенную в MW-печи пробирку загружают Pd₂(dba)₃ (592 мг, 0,65 ммоль), K₃PO₄ (1,92 г, 9,06 ммоль) и (2'-дициклогексилфосфанилбифенил-2-ил)диметиламин (127 мг, 0,32 ммоль). Пробирку продувают и заполняют N₂, и затем добавляют 1-(3-хлорфенил)этанон (1 г, 6,47 ммоль), (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин (886 мг, 7,76 ммоль) и DME (10 мл). Смесь греют в MW-установке в течение 4 час при 100°C, и затем добавляют еще Pd₂(dba)₃ (592 мг, 0,65 ммоль) и (2'-дициклогексилфосфанилбифенил-2-ил)диметиламин (127 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь греют при 100 °C еще 10 час, и затем твердое вещество отфильтровывают на слое целита. Фильтрат разбавляют АсОEt и экстрагируют 1 М HCl. Водную фазу подщелачивают NH₄OH и экстрагируют АсОEt.

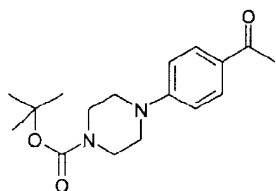
Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент AcOEt/MeOH , 8:2), и получают 226 мг 1-[3-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил]этанона.

Стадия В

Смесь 1-[3-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (226 мг, 0,974 ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (309 мг, 1,46 ммоль) и CH_2O (37% водный раствор, 0,087 мл, 1,17 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор разбавляют водой, подщелачивают NH_4OH и экстрагируют DCM. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают на картридже SCX (элюент MeOH, а затем 3% NH_4OH в MeOH), и получают 188 мг 1-[3-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]этанона.

$B = 78\%$.

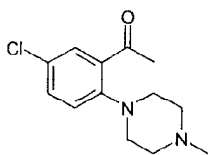
Препаративный пример 9. трет-Бутиловый эфир 4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



Смесь 1-(4-пиперазин-1-илфенил)этанона (513 мг, 2,51 ммоль), BOC_2O (820 мг, 3,76 ммоль) и TEA (0,698 мл, 5,02 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор концентрируют в вакууме и затем обрабатывают водой и AcOEt . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир/ AcOEt), и получают 701 мг трет-бутилового эфира 4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

$B = 92\%$.

Препаративный пример 10. 1-[5-Хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанон



Стадия А

Смесь 5-хлор-2-фторбензонитрила (500 мг, 3,21 ммоль), K_2CO_3 (1,32 г, 9,64 ммоль) и 1-метилпиперазина (482 мг, 4,81 ммоль) в ДМСО (6,4 мл) перемешивают при 100 °С в течение 6 час и затем обрабатывают водой и Et_2O . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией

(элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 98:2:0,1), и получают 550 мг 5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила.

В = 87%.

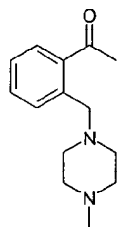
Стадия В

Раствор 5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила (660 мг, 2,80 ммоль) в толуоле (5 мл) в атмосфере N₂ добавляют по каплям при перемешивании к раствору MeMgBr (3 М в Et₂O, 2,8 мл, 8,42 ммоль).

Полученную смесь греют при 80°C в течение 4 час, затем обрабатывают 10% HCl до достижения величины pH 1 и экстрагируют AcOEt. Фазы разделяют, и водный слой подщелачивают Na₂CO₃ и экстрагируют AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме, и получают 570 мг 1-[5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона в виде желтого порошка.

В = 81%.

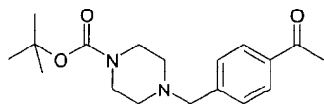
Препаративный пример 11. 1-[2-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]этанон



Смесь 2-ацетилбензальдегида (1 г, 6,75 ммоль), N-метилпиперазина (878 мг, 8,76 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (2,14 г, 10,12 ммоль) в DCM (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, и затем добавляют уксусную кислоту (526 мг, 8,76 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляют DCM и промывают 1 М раствором Na₂CO₃. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакцию смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 95:5:0,2), и получают 1,06 г 1-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]этанона.

В = 67%.

Препаративный пример 12. трет-Бутиловый эфир 4-(4-ацетилбензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



Стадия А

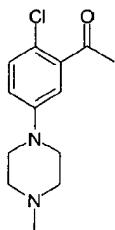
К раствору 1-(4-гидроксиметилфенил)этанона (500 мг, 3,37 ммоль) и TEA (0,928 мл, 6,74 ммоль) в DCM (25 мл) при перемешивании добавляют по каплям

метансульфонилхлорид (0,335 мл, 5,05 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час, и затем удаляют растворитель в вакууме. Остаток обрабатывают водой и Et₂O, органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме, получают 580 мг смеси 1:1 1-(4-метансульфонилметилфенил)этанона и 1-(4-хлорметилфенил)этанона, которую используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В

К раствору смеси 1-(4-метансульфонилметилфенил)этанона, 1-(4-хлорметилфенил)этанона (полученной на стадии А, 580 г) и TEA (0,522 мл, 3,75 ммоль) в CH₃CN (5 мл) при перемешивании добавляют N-Вос-пиперазин (485 мг, 2,61 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, и затем добавляют еще TEA (0,250 мл, 1,60 ммоль) и N-Вос-пиперазин (100 мг, 0,53 ммоль). Через 4 часа раствор обрабатывают водой и AcOEt, и органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают колоночной хроматографией (элюент петролейный эфир/AcOEt, 7:3 – 6:4), и получают 700 мг трет-бутилового эфира 4-(4-ацетилбензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

Препаративный пример 13. 1-[2-Хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанон



Стадия А

Смесь 2-хлор-5-фторбензонитрила (1 г, 6,43 ммоль), K₂CO₃ (2,66 г, 19,3 ммоль) и 1-метилпиперазина (1,02 г, 10,26 ммоль) в ДМСО (14 мл) перемешивают при 100 °С в течение ночи, и затем добавляют еще 1-метилпиперазин (1,02 г, 10,26 ммоль). Смесь перемешивают при 100°С в течение ночи и затем обрабатывают водой и Et₂O. Органическую фазу экстрагируют 1 М HCl, и водный слой подщелачивают NH₄OH и экстрагируют DCM. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме, и получают 1 г 2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила.

В = 66%.

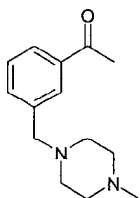
Стадия В

Раствор 2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)бензонитрила (1 г, 4,24 ммоль) в сухом толуоле (12 мл) в атмосфере N₂ добавляют по каплям при перемешивании к раствору MeMgBr (3 М в Et₂O, 4,24 мл, 12,73 ммоль) в сухом толуоле (8 мл).

Смесь греют при 80°C в течение 4 час, затем подкисляют 10% HCl. Полученную смесь перемешивают в течение 2 час при комнатной температуре и затем разделяют. Водную фазу подщелачивают NH₄OH и экстрагируют AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме, и получают 1,02 г 1-[2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона.

B = 94%.

Препаративный пример 14. 1-[3-(4-Метилпиперазин-1-илметил)фенил]этанон



Стадия А

Смесь 3-формилбензонитрила (1,5 г, 11,45 ммоль), N-метилпиперазина (1,49 г, 14,9 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (3,63 г, 17,18 ммоль) в DCM (75 мл) и CH₃COOH (0,851 мл, 14,9 ммоль) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем разбавляют DCM и промывают 1 М раствором Na₂CO₃. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 97:3:0,5), и получают 1,7 г 3-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензонитрила.

B = 70%.

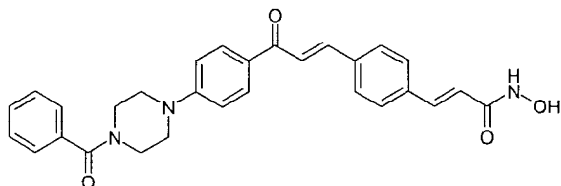
Стадия В

Раствор 3-(4-метилпиперазин-1-илметил)бензонитрила (1,7 г, 7,91 ммоль) в сухом толуоле (20 мл) в атмосфере N₂ при 0°C добавляют по каплям при перемешивании к раствору MeMgBr (3 М в Et₂O, 7,91 мл, 23,72 ммоль).

Смесь греют при 80°C в течение 6 час и затем выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную взвесь обрабатывают 10% HCl и льдом в течение 1 часа и затем подщелачивают 1 М раствором NaOH и экстрагируют AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, от 97:3:0,1 до 95:5:0,2), и получают 1,69 г 1-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]этанона.

B = 92%.

Пример 16. (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-Бензоилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид



Стадия А

К смеси 1-(4-пиперазин-1-илфенил)этанона (500 мг, 2,45 ммоль) и ТЕА (0,681 мл, 4,9 ммоль) в DCM (25 мл) при перемешивании добавляют по каплям бензоилхлорид (0,341 мл, 2,94 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляют DCM и промывают водой, раствором NaHCO_3 (5% в H_2O) и, наконец, лимонной кислотой (20% раствор в H_2O). Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Полученное твердое вещество растирают в диизопропиловом эфире и отфильтровывают, и получают 687 мг 1-[4-(4-бензоилпиперазин-1-ил)фенил]этанона.

$\text{B} = 91\%$.

Стадия В

1-[4-(4-Бензоилпиперазин-1-ил)фенил]этанон (500 мг, 1,62 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляют при перемешивании к раствору 4-формилкоричной кислоты (286 мг, 1,62 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (1,9 мл) в EtOH (5 мл) и воде (5 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем греют при 40°C в течение 4 час. Затем реакцию гасят 10% HCl, и полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают EtOH. Полученное зеленое твердое вещество сушат в вакууме, и получают 240 мг (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-бензоилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил)акриловой кислоты в виде ее соли гидрохлорида.

$\text{B} = 30\%$.

Стадия С

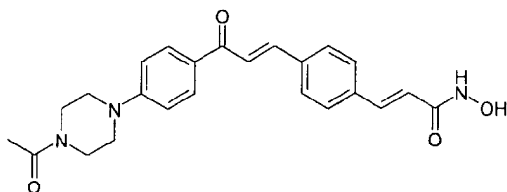
Смесь гидрохлорида (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-бензоилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил)акриловой кислоты (200 мг, 0,398 ммоль), НОВТ (107,4 мг, 0,796 ммоль), EDC (152 мг, 0,796 ммоль), ТЕА (0,111 мл, 0,796 ммоль) и NH_2OHP (56 мг, 0,477 ммоль) в ТГФ (5 мл) и ДМФА (5 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле (элюент DCM/MeOH, 98:2), и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/ Et_2O в течение 2 час. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 115 мг (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-бензоилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил)-N-гидроксиакриламида в виде его соли гидрохлорида.

B = 56%.

ЖХ-МС: способ C, $r_t = 1,94$; (ES+) MH^+ : 482,1.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , +ТФК) δ (м.д.): 8.08 (д, 2 H), 7.95 (д, 1 H), 7.90 (д, 2 H), 7.66 (д, 1 H), 7.63 (д, 2 H), 7.33 - 7.57 (м, 6 H), 7.04 (д, 2 H), 6.59 (д, 1 H), 3.41 - 3.72 (м, 8 H).

Пример 17. (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид



Стадия А

Смесь 1-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного следуя процедуре, описанной в примере 16, стадия А, 533 мг, 2,16 ммоль), 4-формилкоричной кислоты (381 мг, 2,16 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (2,54 мл) в EtOH (15 мл) и воде (3 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 260 мг (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты в виде ее калиевой соли. Маточный раствор подкисляют 10% HCl, полученное выпавшее в осадок зеленое вещество отфильтровывают, и получают 240 мг гидрохлорида (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты. Смесь обоих продуктов – калиевой соли и гидрохлорида – используют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

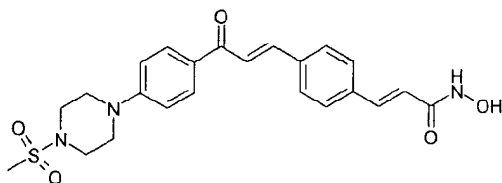
Стадия В

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловую кислоту (смесь калиевой соли и гидрохлорида, 200 мг) растворяют в ТГФ (5 мл), ДМФА (5 мл) и ТЕА (0,126 мл, 0,908 ммоль), и затем к полученному раствору добавляют НОВТ (122 мг, 0,908 ммоль), EDC (173 мг, 0,908 ммоль) и NH_2OTHP (63,7 мг, 0,545 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле (элюент DCM/MeOH/ NH_4OH , 96:4:0,2). Полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и кристаллизуют из $H_2O/CH_3CN/DMCO$, и получают 20 мг гидрохлорида (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламида.

ЖХ-МС: способ E, $r_t = 1,54$; (ES+) MH^+ : 420,2.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.д.): 10.77 (ушс, 1 H), 8.08 (м, 2 H), 7.95 (д, 1 H), 7.90 (д, 2 H), 7.66 (д, 1 H), 7.60 - 7.66 (м, 2 H), 7.49 (д, 1 H), 7.03 (м, 2 H), 6.55 (д, 1 H), 3.56 - 3.67 (м, 4 H), 3.43 - 3.46 (м, 2 H), 3.36 - 3.41 (м, 2 H), 2.05 (с, 3 H).

Пример 18. (Е)-N-Гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил) акриламид



Стадия А

1-[4-(4-Метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]этанон (полученный следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 16, стадия А, 500 мг, 1,77 ммоль) растворяют в 1,4-диоксане (3 мл) и добавляют при перемешивании к раствору 4-формилкоричной кислоты (312 мг, 1,77 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (2 мл) в EtOH (5 мл) и воде (5 мл). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем греют при 40°C в течение 6 час. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 470 мг (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил)акриловой кислоты в виде ее калиевой соли.

В = 55%.

Стадия В

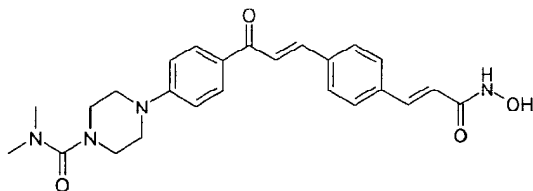
Калиевую соль (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил)акриловой кислоты (190 мг, 0,398 ммоль) растворяют в ТГФ (5 мл), ДМФА (5 мл) и ТЕА (0,111 мл, 0,796 ммоль). К полученному раствору добавляют НОВТ (107,4 мг, 0,796 ммоль), EDC (152 мг, 0,796 ммоль) и NH₂ОТНР (58 мг, 0,477 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле (элюент DCM/MeOH, 98:2). Полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 2 час. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают DCM, и получают 20 мг гидрохлорида (Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил)акриламида.

Выход = 11%.

ЖХ-МС: способ С, *rt* = 1,75; (ES⁺) *m/z*⁺: 456,0.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 8.09 (м, 2 Н), 7.95 (д, 1 Н), 7.90 (д, 2 Н), 7.67 (д, 1 Н), 7.63 (д, 2 Н), 7.49 (д, 1 Н), 7.08 (м, 2 Н), 6.56 (д, 1 Н), 3.48 - 3.55 (м, 4 Н), 3.20 - 3.31 (м, 4 Н), 2.92 (с, 3 Н).

Пример 19. Диметиламид 4-(4-{(E)-3-[4-{(E)-2-гидроксикарбамоилвинил}фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

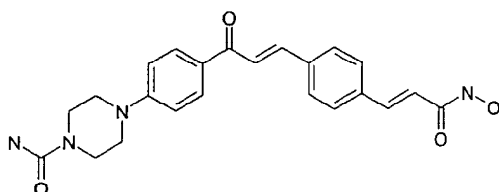


Продукт получают исходя из диметиламида 4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (полученного следуя процедуре примера 16, стадия А) и 4-формилкоричной кислоты, следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 17, стадии А и В. Названное в заголовке соединение получают в виде его соли гидрохлорида.

ЖХ-МС: способ С, $t_r = 2,62$; (ES $^+$) MH^+ : 449,1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 8.07 (м, 2 Н), 7.95 (д, 1 Н), 7.90 (д, 2 Н), 7.66 (д, 1 Н), 7.63 (д, 2 Н), 7.48 (д, 1 Н), 7.03 (м, 2 Н), 6.57 (д, 1 Н), 3.37 - 3.47 (м, 4 Н), 3.20 - 3.33 (м, 4 Н), 2.79 (с, 6 Н).

Пример 20. Амид 4-(4-{(E)-3-[4-{(E)-2-гидроксикарбамоилвинил}фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



Стадия А

1-(4-Пиперазин-1-илфенил)этанон (500 мг, 2,45 ммоль) растворяют в DCM (20 мл), и к полученному раствору добавляют NaOCN (318,6 мг, 4,90 ммоль) и AcOH (0,28 мл, 4,90 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 36 час, полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, промывают DCM и водой, и получают 675 мг амида 4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (сырое соединение используют на следующей стадии без дополнительной очистки).

Стадия В

Смесь амида 4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (неочищенная смесь со стадии А, 300 мг), 4-формилкоричной кислоты (214 мг, 1,21 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (1,42 мл) в MeOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в

течение ночи и затем греют при 50°C в течение 8 час. После перемешивания при комнатной температуре еще в течение 72 час смесь греют при 50°C в течение 4 час, и затем реакцию гасят 10% HCl. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают MeOH, и получают 316 мг гидрохлорида (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-карбамоилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты.

Стадия С

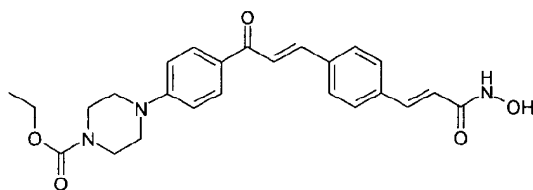
Гидрохлорид (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-карбамоилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (316 мг, 0,716 ммоль) суспендируют в ДМФА (5 мл). Добавляют НОВТ (193мг, 1,43 ммоль), EDC (273 мг, 1,43 ммоль), TEA (0,200 мл, 1,43 ммоль) и NH₂ОТНР (100 мг, 0,86 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 час, и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, и сырой продукт реакции кристаллизуют из DCM/Et₂O. Полученное твердое вещество суспендируют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 103 мг амида 4-(4-{(Е)-3-[4-((Е)-2-гидроксикарбамоилвинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде его соли гидрохлорида.

В = 31%.

ЖХ-МС: способ С, rt = 1,44; (ES+) MH⁺: 421,06.

¹H ЯМР (ДМСО-д₆ + ТФК) δ (м.д.): 8.06 (д, 2 H), 7.94 (д, 1 H), 7.89 (д, 2 H), 7.65 (д, 1 H), 7.63 (д, 2 H), 7.48 (д, 1 H), 7.04 (д, 2 H), 6.57 (д, 1 H), 3.43 - 3.51 (м, 4 H), 3.32 - 3.42 (м, 4 H).

Пример 21. Этиловый эфир 4-(4-{(Е)-3-[4-((Е)-2-гидроксикарбамоилвинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

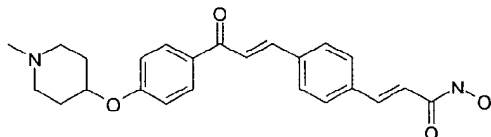


Продукт получают исходя из этилового эфира 4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (полученного следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 16, стадия А) и 4-формилкоричной кислоты, следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 16, стадии В и С. Названное в заголовке соединение получают в виде его соли гидрохлорида.

ЖХ-МС: способ С, rt = 1,99; (ES+) MH⁺: 450,1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 8.07 (д, 2 H), 7.95 (д, 1 H), 7.90 (д, 2 H), 7.66 (д, 1 H), 7.63 (д, 2 H), 7.49 (д, 1 H), 7.03 (д, 2 H), 6.56 (д, 1 H), 4.08 (к, 2 H), 3.48 - 3.56 (м, 4 H), 3.36 - 3.46 (м, 4 H), 1.21 (т, 3 H).

Пример 22. (E)-N-Гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-илокси)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид

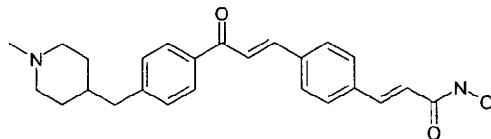


Продукт получают исходя из 1-[4-(1-метилпиперидин-4-илокси)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 1) и 4-формилкоричной кислоты, следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 1 (стадии С и D). Названное в заголовке соединение очищают препаративной ЖХ-МС и получают в виде его соли трифторацетата.

ЖХ-МС: способ С, $rt = 1,74$; (ES+) MH^+ : 407,4.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 10.47 (ушс, 1 H), 9.30 (ушс, 1 H), 8.14 (м, 2 H), 7.80 - 7.91 (м, 3 H), 7.69 (д, 1 H), 7.64 (д, 2 H), 7.50 (д, 1 H), 7.16 (м, 2 H), 6.62 (д, 1 H), 4.68 - 4.98 (м, 1 H), 2.96 - 3.57 (м, 6 H), 2.86 (с, 3 H), 1.97 - 2.26 (м, 2 H).

Пример 23. (E)-N-Гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид



Стадия А

Смесь гидрохлорида 1-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 2, 426 мг, 1,59 ммоль), 4-формилкоричной кислоты (280 мг, 1,59 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (2,8 мл) в EtOH (7 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подкисляют 10% HCl, полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 388 мг гидрохлорида (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты.

$B = 57\%$.

Стадия В

Гидрохлорид (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (160 мг, 0,376 ммоль) растворяют в ТГФ (5 мл), и затем к полученному раствору добавляют НОВТ (66,5, 0,493 ммоль), EDC (94,6 мг, 0,493

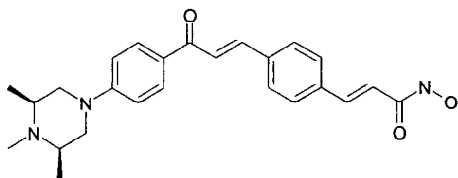
ммоль), TEA (0,171 мл, 1,233 ммоль) и NH_2OTHP (47,6 мг, 0,411 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем обрабатывают водой и AcOEt . Органические экстракты сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую смесь растворяют в DCM и обрабатывают $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ в течение 2 час. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 90 мг гидрохлорида (E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид.

Выход = 54%.

ЖХ-МС: способ C, $r_t = 1,45$; $(\text{ES}^+) \text{MH}^+$: 405,2.

^1H ЯМР ($\text{DMSO-d}_6 + \text{ТФК}$) δ (м.д.): 9.72 (ушс, 1 H), 8.11 (д, 2 H), 7.96 (д, 1 H), 7.92 (д, 2 H), 7.73 (д, 1 H), 7.65 (д, 2 H), 7.49 (д, 1 H), 7.40 (д, 2 H), 6.57 (д, 1 H), 3.29 - 3.44 (м, 2 H), 2.72 - 2.94 (м, 2 H), 2.70 (д, 3 H), 2.65 (д, 2 H), 1.66 - 1.95 (м, 3 H), 1.33 - 1.64 (м, 2 H).

Пример 24. (E)-N-Гидрокси-3-(4-{(E)-3-оксо-3-[4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}фенил)акриламид

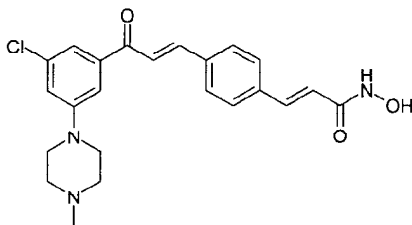


Продукт получают исходя из 1-[4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 3) и 4-формилкоричной кислоты, следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 1 (стадии C и D). Названное в заголовке соединение получают в виде его соли гидрохлорида.

ЖХ-МС: способ D, $r_t = 3,28$; $(\text{ES}^+) \text{MH}^+$: 420,2.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ (м.д.): 10.95 (ушс, 1 H), 8.10 (д, 2 H), 7.96 (д, 1 H), 7.91 (д, 2 H), 7.68 (д, 1 H), 7.64 (д, 2 H), 7.49 (д, 1 H), 7.15 (д, 2 H), 6.58 (д, 1 H), 4.18 (д, 2 H), 3.26 - 3.49 (м, 2 H), 3.10 - 3.25 (м, 2 H), 2.80 (д, 3 H), 1.44 (д, 6 H).

Пример 25. (E)-3-(4-{(E)-3-[3-Хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид



Стадия А

Смесь 1-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного так, как

описано в препаративном примере 4, 300 мг, 1,19 ммоль), КОН (133 мг, 2,38 ммоль) и трет-бутилового эфира (Е)-3-(4-формилфенил)акриловой кислоты (276 мг, 1,19 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (2 мл) перемешивают при -20°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение 12 час. Полученную смесь обрабатывают водой и AcOEt, и органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент AcOEt/MeOH, 9:1). Собранные фракции упаривают в вакууме, и полученный порошок растворяют в DCM (5 мл) и ТФК (1 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 час, затем растворитель удаляют, и получают 40 мг (Е)-3-(4-{(Е)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты в виде ее соли трифторацетата.

В = 6%.

Стадия В

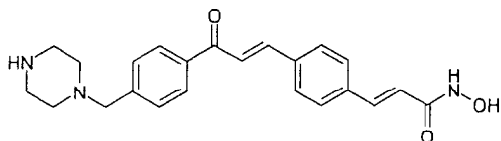
Трифторацетат (Е)-3-(4-{(Е)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (40 мг, 0,076 ммоль) суспендируют в ТГФ (5 мл). К полученной смеси добавляют НОВТ (16, 0,116 ммоль), EDC (22,3 мг, 0,116 ммоль), TEA (0,04 мл, 0,291 ммоль) и NH₂ОТНР (12 мг, 0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, и сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (элюент AcOEt/MeOH, 9:1). Собранные фракции упаривают, и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и очищают препаративной ЖХ-МС, и получают 20 мг (Е)-3-(4-{(Е)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламида в виде его соли трифторацетата.

В = 48%.

ЖХ-МС: способ С, rt = 1,57; (ES⁺) MH⁺: 426,31.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.д.): 10.79 (ушс, 1 H), 9.69 (ушс, 1 H), 7.96 (м, 2 H), 7.94 (д, 1 H), 7.77 (д, 1 H), 7.62 - 7.71 (м, 3 H), 7.56 - 7.60 (м, 1 H), 7.51 (д, 1 H), 7.38 (д, 1 H), 6.56 (д, 1 H), 3.98 - 4.13 (м, 2 H), 3.43 - 3.62 (м, 2 H), 2.94 - 3.25 (м, 4 H), 2.87 (с, 3 H).

Пример 26. (Е)-N-Гидрокси-3-{4-[(Е)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илметилфенил)пропенил]фенил} акриламид



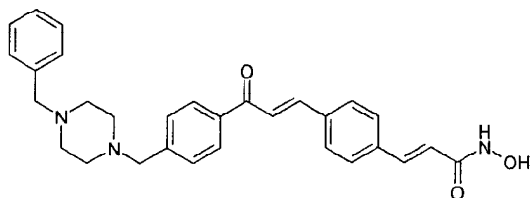
К смеси 4-((E)-3-{4-[(E)-2-(тетрагидропиран-2-илоксикарбонил)винил]фенил}акрилоил)бензилового эфира метансульфоновой кислоты (полученного так, как описано в препаративном примере 5, 100 мг, 0,206 ммоль) и ТЕА (0,057 мл, 0,412 ммоль) в ДМФА (1 мл) и DCM (1 мл) при перемешивании добавляют N-Вос-пиперазин (46 мг, 0,246 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляют водой и экстрагируют АсОEt. Органическую фазу промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 99:1:0,2). Полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 4 час. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают DCM, и получают 42,6 мг (E)-N-гидрокси-3-{4-[(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илметилфенил)пропенил]фенил}акриламида в виде его соли дигидрохлорида.

B = 44%.

ЖХ-МС: способ С, rt = 1,16; (ES+) MH⁺: 392,19.

¹H ЯМР (ДМСО-д₆ + ТФК) δ (м.д.): 9.52 (ушс, 3 H), 8.24 (д, 2 H), 8.00 (д, 1 H), 7.94 (м, 2 H), 7.85 (м, 2 H), 7.77 (д, 1 H), 7.66 (д, 2 H), 7.49 (д, 1 H), 6.58 (д, 1 H), 4.48 (с, 2 H), 3.23 - 3.56 (м, 8 H).

Пример 27. (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-Бензилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид



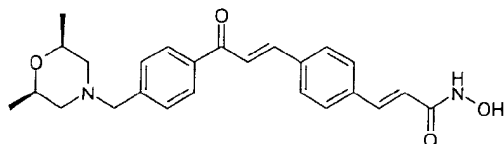
К смеси 4-((E)-3-{4-[(E)-2-(тетрагидропиран-2-илоксикарбонил)винил]фенил}акрилоил)бензилового эфира метансульфоновой кислоты (полученного так, как описано в препаративном примере 5, 90 мг, 0,185 ммоль) и ТЕА (0,052 мл, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) при перемешивании добавляют N-бензилпиперазин (40 мг, 0,22 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляют водой и экстрагируют АсОEt. Органическую фазу промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь растирают в смеси диизопропиловый эфир/DCM, фильтруют, и полученный порошок суспендируют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 1 часа. Твердое вещество отфильтровывают и промывают DCM, и получают 28,1 мг (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламида в виде его соли дигидрохлорида.

B = 27%.

ЖХ-МС: способ С, $r_t = 1,41$; (ES+) MH^+ : 482,19.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 + ТФК 353 К) δ (м.д.): 8.13 (м, 2 H), 7.86 (м, 2 H), 7.83 (д, 1 H), 7.68 - 7.76 (м, 3 H), 7.63 (м, 2 H), 7.54 - 7.60 (м, 2 H), 7.49 (д, 1 H), 7.40 - 7.46 (м, 3 H), 6.64 (д, 1 H), 4.24 (с, 2 H), 4.18 (с, 2 H), 3.08 - 3.40 (м, 8 H).

Пример 28. (E)-3-(4-{(E)-3-[4-((2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид



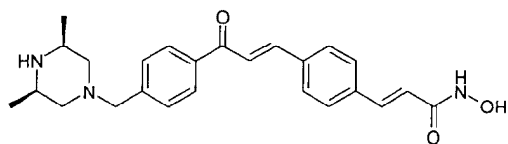
К смеси 4-((E)-3-{4-[(E)-2-(тетрагидропиран-2-илоксикарбонил)винил]фенил}акрилоил)бензильового эфира метансульфоновой кислоты (полученного так, как описано в препаративном примере 5, 112 мг, 0,231 ммоль) и ТЕА (0,064 мл, 0,231 ммоль) в ДМФА (1 мл) при перемешивании добавляют (2S,6R)-2,6-диметилморфолин (32 мг, 0,277 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляют водой и экстрагируют АсОEt. Органическую фазу промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/ NH_4OH , 99:1:0,2). Полученное масло растворяют в DCM и обрабатывают HCl/ Et_2O в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают DCM, и получают 58,6 мг гидрохлорида (E)-3-(4-{(E)-3-[4-((2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламида.

B = 56%.

ЖХ-МС: способ С, $r_t = 1,33$; (ES+) MH^+ : 421,19.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 + ТФК 353 К) δ (м.д.): 8.16 (м, 2 H), 7.80 - 7.92 (м, 5 H), 7.73 (д, 1 H), 7.63 (м, 2 H), 7.49 (д, 1 H), 6.64 (д, 1 H), 4.39 (с, 2 H), 3.90 - 4.19 (м, 2 H), 3.25 (д, 2 H), 2.68 (дд, 2 H), 1.14 (д, 6 H).

Пример 29. (E)-3-(4-{(E)-3-[4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид



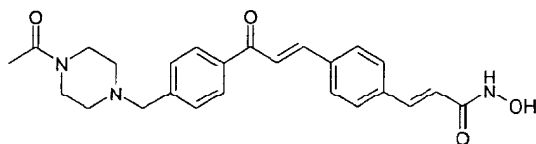
Продукт получают, исходя из (E)-3-{4-[(E)-3-(4-хлорметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (полученного так, как описано в препаративном примере 5) и (2S,6R)-2,6-диметилпиперазина, следуя

экспериментальной процедуре, описанной в примере 28. Названное в заголовке соединение получают в виде его соли дигидрохлорида.

ЖХ-МС: способ С, $r_t = 1,16$; (ES+) MH^+ : 420,25.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 + ТФК 353 К) δ (м.д.): 8.12 (м, 2 H), 7.86 (м, 2 H), 7.84 (д, 1 H), 7.72 (д, 1 H), 7.60 - 7.69 (м, 4 H), 7.50 (д, 1 H), 6.63 (д, 1 H), 4.02 (с, 2 H), 3.39 - 3.66 (м, 2 H), 3.15 - 3.24 (м, 2 H), 2.57 (дд, 2 H), 1.27 (д, 6 H).

Пример 30. (E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид

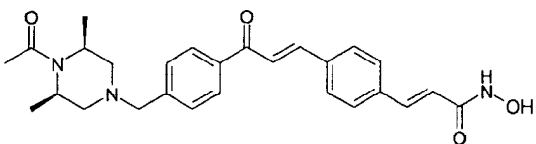


Продукт получают, исходя из смеси 4-((E)-3-{4-[(E)-2-(тетрагидропиран-2-илоксикарбонил)винил]фенил}акрилоил)бензилового эфира метансульфоновой кислоты и (E)-3-{4-[(E)-3-(4-хлорметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (оба соединения получены так, как описано в препаративном примере 5) и 1-пиперазин-1-илэтанона, следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 28. Названное в заголовке соединение получают в виде его соли гидрохлорида.

ЖХ-МС: способ С, $r_t = 1,19$; (ES+) MH^+ : 434,19.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 + ТФК 353 К) δ (м.д.): 8.17 (м, 2 H), 7.68 - 7.96 (м, 6 H), 7.64 (м, 2 H), 7.49 (д, 1 H), 6.64 (д, 1 H), 4.42 (с, 2 H), 3.62 - 3.89 (м, 4 H), 3.04 - 3.32 (м, 4 H), 2.04 (с, 3 H).

Пример 31. (E)-3-(4-{(E)-3-[4-((3R,5S)-4-Ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид

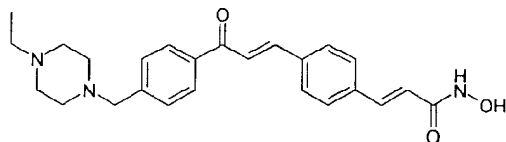


Продукт получают, исходя из смеси 4-((E)-3-{4-[(E)-2-(тетрагидропиран-2-илоксикарбонил)винил]фенил}акрилоил)бензилового эфира метансульфоновой кислоты и (E)-3-{4-[(E)-3-(4-хлорметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (оба соединения получены так, как описано в препаративном примере 5) и 1-((2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 6), следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 28. Названное в заголовке соединение получают в виде его соли гидрохлорида.

ЖХ-МС: способ С, $r_t = 1,28$; (ES+) MH^+ : 462,21.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 + ТФК 353 К) δ (м.д.): 8.14 (м, 2 Н), 7.68 - 7.96 (м, 6 Н), 7.63 (д, 2 Н), 7.49 (д, 1 Н), 6.64 (д, 1 Н), 4.37 - 4.54 (м, 2 Н), 4.22 (ушс, 2 Н), 3.10 (д, 2 Н), 2.86 (ушс, 2 Н), 2.04 (с, 3 Н), 1.38 (д, 6 Н).

Пример 32. (Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-Этилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид

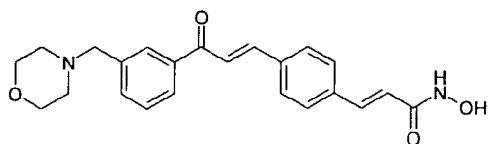


Продукт получают, исходя из 4-((Е)-3-{4-[(Е)-2-(тетрагидропиран-2-илоксикарбонил)винил]фенил}акрилоил)бензилового эфира метансульфоновой кислоты (полученного так, как описано в препаративном примере 5) и 1-этилпиперазина, следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 28. Названное в заголовке соединение очищают препаративной ЖХ-МС и получают в виде его соли дитрифторацетата.

ЖХ-МС: способ С, $r_t = 1,18$; (ES+) MH^+ : 420,25.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 10.79 (ушс, 1 Н), 9.20 (ушс, 1 Н), 8.16 (м, 2 Н), 7.97 (д, 1 Н), 7.93 (м, 2 Н), 7.75 (д, 1 Н), 7.66 (м, 2 Н), 7.55 (м, 2 Н), 7.50 (д, 1 Н), 6.56 (д, 1 Н), 3.77 (с, 2 Н), 3.27 - 3.57 (м, 2 Н), 3.13 (к, 2 Н), 3.02 (ушс, 4 Н), 2.44 (ушс, 2 Н), 1.21 (т, 3 Н).

Пример 33. (Е)-N-Гидрокси-3-{4-[(Е)-3-(3-морфолин-4-илметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}акриламид

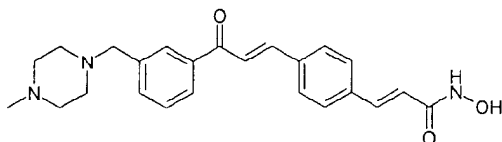


Продукт получают, исходя из (Е)-3-{4-[(Е)-3-(3-хлорметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (полученного так, как описано в препаративном примере 7) и морфолина, следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 28. Названное в заголовке соединение очищают препаративной ЖХ-МС и получают в виде его соли трифторацетата.

ЖХ-МС: способ С, $r_t = 1,31$; (ES+) MH^+ : 393,08.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6 353К +ТФК) δ (м.д.): 8.19 - 8.26 (м, 2 Н), 7.87 (м, 2 Н), 7.76 - 7.82 (м, 3 Н), 7.61 - 7.74 (м, 3 Н), 7.50 (д, 1 Н), 6.64 (д, 1 Н), 4.47 (с, 2 Н), 3.71 - 3.99 (м, 4 Н), 3.25 (т, 4 Н).

Пример 34. (Е)-N-Гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид

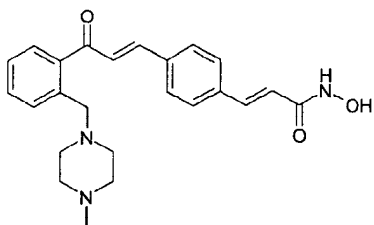


Продукт получают, исходя из (Е)-3-{4-[(Е)-3-(3-хлорметилфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (полученного так, как описано в препаративном примере 7) и N-метилпиперазина, следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 28. Названное в заголовке соединение очищают препаративной ЖХ-МС и получают в виде его соли дитрифторацетата.

ЖХ-МС: способ С, $rt = 1,25$; (ES+) MH^+ : 406,13.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 353K +ТФК) δ (м.д.): 8.05 - 8.12 (м, 2 H), 7.73 - 7.90 (м, 4 H), 7.61 - 7.72 (м, 3 H), 7.58 (т, 1 H), 7.50 (д, 1 H), 6.63 (д, 1 H), 3.86 (с, 2 H), 3.25 (т, 4 H), 2.81 - 2.89 (м, 4 H), 2.80 (с, 3 H).

Пример 35. (Е)-N-Гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид



Стадия А

Смесь 4-формилкоричной кислоты (289 мг, 1,077 ммоль), 1-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 11, 250 мг, 1,077 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (1,26 мл) в EtOH (5 мл) и H_2O (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем подкисляют 10% HCl. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают 350 мг дигидрохлорида (Е)-3-(4-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты.

В = 70%.

Стадия В

Смесь дигидрохлорида (Е)-3-(4-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (350 мг, 0,756 ммоль), НОВТ (204 мг, 1,51 ммоль), EDC (288 мг, 1,51 ммоль), TEA (0,210 мл, 1,51 ммоль) и NH_2OTHP (106 мг, 0,907 ммоль) в ДМФА (8 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем обрабатывают водой и AcOEt. Фазы разделяют, и водный слой подщелачивают NH_4OH и экстрагируют DCM. Собранные органические экстракты сушат над Na_2SO_4 и упаривают в

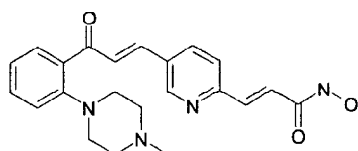
вакууме. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 95:5:0,2), и полученный продукт реакции растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 1 часа. Гигроскопичное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и сушат вымораживанием, и получают 229 мг (E)-N-гидрокси-3-(4-((E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламида в виде его соли дигидрохлорида.

B = 63%.

ЖХ-МС: способ F, rt = 1,14; (ES+) MH⁺: 406,25.

¹H ЯМР (DMSO-d₆ 353K +ТФК) δ (м.д.): 7.77 (м, 2 H), 7.61 (м, 2 H), 7.47 - 7.59 (м, 5 H), 7.43 (д, 1 H), 7.33 (д, 1 H), 6.63 (д, 1 H), 3.91 (с, 2 H), 3.08 - 3.25 (м, 4 H), 2.79 - 2.93 (м, 4 H), 2.71 (с, 3 H).

Пример 36. (E)-N-Гидрокси-3-(5-((E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид



Стадия А

Смесь трет-бутилового эфира (E)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии A-D, 250 мг, 1,07 ммоль), KOH (90 мг, 1,61 ммоль) и 1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного так, как описано в примере 1, стадии A-B, 233 мг, 1,07 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подкисляют 10% HCl, и растворитель удаляют в вакууме. Сырую реакционную смесь (700 мг) используют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия В

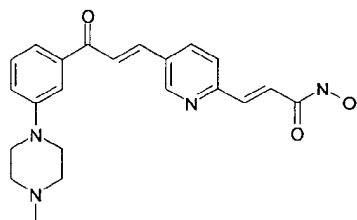
Гидрохлорид (E)-3-(5-((E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (неочищенная смесь со стадии А, 400 мг) суспендируют в ДМФА (10 мл). К полученной взвеси добавляют НОВТ (240 мг, 1,78 ммоль), EDC (340 мг, 1,78 ммоль), TEA (0,371 мл, 2,67 ммоль) и NH₂OTHP (125 мг, 1,06 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (DCM/MeOH/NH₄OH, 95:5:0,2). Собранные фракции упаривают, и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и очищают препаративной ЖХ-МС, и получают 23,7 мг (E)-N-

гидрокси-3-(5-{(E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламида в виде его соли трифторацетата.

ЖХ-МС: способ С, $r_t = 1,26$; (ES⁺) MH^+ : 393,12.

¹H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 9.81 (ушс, 1 H), 8.97 (д, 1 H), 8.29 (дд, 1 H), 7.67 (д, 1 H), 7.62 (д, 1 H), 7.48 - 7.60 (м, 4 H), 7.30 (д, 1 H), 7.21 (тд, 1 H), 7.00 (д, 1 H), 3.47 (д, 2 H), 3.22 - 3.40 (м, 2 H), 3.02 - 3.21 (м, 2 H), 2.82 - 3.02 (м, 2 H), 2.75 (с, 3 H).

Пример 37. (E)-N-Гидрокси-3-(5-{(E)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид



Стадия А

Смесь трет-бутилового эфира (E)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D, 190 мг, 0,81 ммоль), 1,7 М раствора КОН (0,716 мл, 1,22 ммоль) и 1-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (177 мг, 0,812 ммоль) в EtOH (8 мл) перемешивают при 0°C в течение 4 час. Полученную взвесь обрабатывают водой и AcOEt, и органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 98:2:0,2). Собранные фракции упаривают, и полученный порошок растворяют в DCM (10 мл) и ТФК (1 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 72 час. Затем растворитель удаляют, остаток растирают в Et₂O, и получают 164 мг (E)-3-(5-{(E)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде ее соли дитрифторацетата.

$B = 32\%$

Стадия В

Дитрифторацетат (E)-3-(5-{(E)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (164 мг, 0,27 ммоль) растворяют в ДМФА (7 мл). К полученному раствору добавляют НОВТ (90 мг, 0,668 ммоль), EDC (127 мг, 0,668 ммоль), TEA (0,139 мл, 1 ммоль) и NH₂OTHP (47 мг, 0,400 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, и сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 98:2:0,2). Собранные фракции упаривают, и полученный продукт растворяют в DCM и

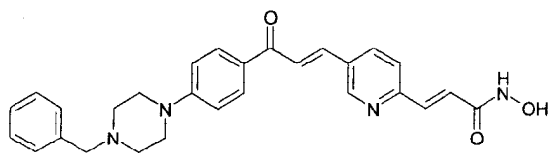
обрабатывают HCl/Et₂O в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и очищают препаративной ЖХ-МС, и получают 23,6 мг (Е)-N-гидрокси-3-(5-{(Е)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламида в виде его соли дитрифторацетата.

B = 14%

ЖХ-МС: способ С, rt = 1,17; (ES⁺) MH⁺: 393,25.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.д.): 10.96 (ушс, 1 H), 9.66 (ушс, 1 H), 9.05 (д, 1 H), 8.39 (дд, 1 H), 8.06 (д, 1 H), 7.78 (д, 1 H), 7.62 - 7.73 (м, 3 H), 7.53 (д, 1 H), 7.48 (т, 1 H), 7.34 (дд, 1 H), 7.01 (д, 1 H), 3.95 - 4.05 (м, 2 H), 3.52 - 3.62 (м, 2 H), 2.96 - 3.29 (м, 4 H), 2.89 (дд, 3 H).

Пример 38. (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид



Стадия А

Смесь 1-(4-пиперазин-1-илфенил)этанона (500 мг, 2,45 ммоль), бензальдегида (312 мг, 2,94 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (778 мг, 3,67 ммоль) в AcOEt (15 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор обрабатывают водой и DCM, и органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырой продукт реакции очищают хроматографией на силикагеле (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 95:5:0,2), и получают 390 мг 1-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]этанона.

Стадия В

Смесь 1-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (319 мг, 1,055 ммоль), трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D, 253 мг, 1,08 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (0,638 мл) в EtOH (10 мл) перемешивают при 0°C в течение ночи. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, промывая горячим EtOH, и порошок растворяют в DCM (10 мл) и обрабатывают ТФК (2 мл) в течение 6 час. Затем растворитель удаляют в вакууме, и получают 388 мг (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде ее соли дитрифторацетата.

B = 53%.

Стадия С

Дитрифторацетат (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (388 мг, 0,569 ммоль) растворяют в ДМФА (6 мл). К полученному раствору добавляют НОВТ (154 мг, 1,14 ммоль), EDC

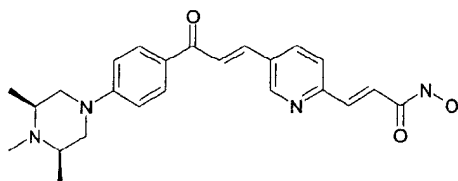
(217,7 мг, 1,14 ммоль), TEA (0,238 мл, 1,74 ммоль) и NH_2OTHP (80 мг, 0,684 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем обрабатывают водой и AcOEt . Органическую фазу промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/ NH_4OH , 98:2:0,2). Собранные фракции упаривают, и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, промывают DCM, и получают 95,4 мг (E)-3-(5-{(E)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксипропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламида в виде его соли дигидрохлорида.

$B = 31\%$

ЖХ-МС: способ E, $r_t = 2,00$; (ES+) MH^+ : 469,33.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.д.): 11.46 (ушс, 1 H), 9.05 (д, 1 H), 8.44 (дд, 1 H), 8.12 (д, 2 H), 8.09 (д, 1 H), 7.62 - 7.80 (м, 4 H), 7.53 (д, 1 H), 7.44 - 7.50 (м, 3 H), 7.09 (д, 2 H), 7.03 (д, 1 H), 4.38 (д, 2 H), 4.08 - 4.21 (м, 2 H), 3.30 - 3.51 (м, 4 H), 2.99 - 3.24 (м, 2 H).

Пример 39. (E)-N-Гидрокси-3-(5-{(E)-3-оксо-3-[4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил) акриламид

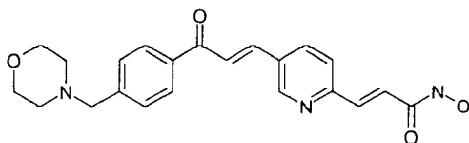


Названное в заголовке соединение получают, исходя из 1-[4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 3) и трет-бутилового эфира (E)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии A-D), следуя процедуре, описанной в примере 38 (стадии B-C). Названное в заголовке соединение очищают препаративной ЖХ-МС и получают в виде его соли дитрифторацетата.

ЖХ-МС: способ C, $r_t = 1,61$; (ES+) MH^+ : 421,23.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ (м.д.): 10.95 (ушс, 1 H), 9.26 (ушс, 1 H), 9.02 (д, 1 H), 8.38 (дд, 1 H), 8.03 - 8.18 (м, 3 H), 7.72 (д, 1 H), 7.68 (д, 1 H), 7.53 (д, 1 H), 7.16 (д, 2 H), 7.00 (д, 1 H), 4.24 (д, 2 H), 3.51 (ушс, 2 H), 2.96 (дд, 2 H), 2.88 (д, 3 H), 1.39 (д, 6 H).

Пример 40. (E)-N-Гидрокси-3-{5-[(E)-3-(4-морфолин-4-илметилфенил)-3-оксипропенил]пиридин-2-ил}акриламид

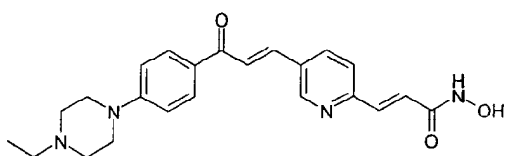


Названное в заголовке соединение получают, исходя из 1-(4-морфолин-4-илметилфенил)этанона (полученного так, как описано в примере 7, стадии А и В) и трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D), следуя процедуре, описанной в примере 38 (стадии В-С). Названное в заголовке соединение получают в виде его соли дигидрохлорида.

ЖХ-МС: способ С, $rt = 1,06$; (ES+) MH^+ : 394,26.

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ (м.д.): 9.07 (д, 1 H), 8.44 (дд, 1 H), 8.25 (д, 2 H), 8.13 (д, 1 H), 7.86 (д, 2 H), 7.81 (д, 1 H), 7.72 (д, 1 H), 7.53 (д, 1 H), 7.03 (д, 1 H), 4.44 (м, 2 H), 3.75 - 4.01 (м, 4 H), 3.02 - 3.34 (м, 4 H).

Пример 41. (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-Этилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид



Стадия А

Смесь 1-(4-пиперазин-1-илфенил)этанона (500 мг, 2,45 ммоль), CH_3CHO (161 мг, 3,67 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$ (778 мг, 3,67 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор обрабатывают водой и DCM, и органическую фазу экстрагируют 1 М HCl. Водный слой подщелачивают NH_4OH , экстрагируют $AcOEt$, и затем органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме, и получают 250 мг 1-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]этанона.

В = 44%.

Стадия В

Смесь 1-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (250 мг, 1,073 ммоль), трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D, 250 мг, 1,073 ммоль) и 1,7 М раствора KOH (1,26 мл) в EtOH (10 мл) перемешивают при 0 °C в течение 2 час и затем при 4 °C в течение ночи. Затем раствор подкисляют HCl/ Et_2O , и растворитель удаляют в вакууме. Сырую реакционную смесь растворяют в DCM (10 мл) и ТФК (2 мл), и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 6 час. Растворитель удаляют в вакууме, полученное твердое вещество растирают в EtOH, и получают 391 мг дитрифторацетата (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде желтого порошка.

В = 59%.

Стадия С

Дитрифторацетат

(Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-3-

оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (391 мг, 0,631 ммоль) растворяют в ДМФА (7 мл) и TEA (0,263 мл, 1,89 ммоль). К полученному раствору добавляют НОВТ (170 мг, 1,26 ммоль), EDC (240 мг, 1,26 ммоль) и NH₂ОТНР (89 мг, 0,758 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 99:1:0,2). Собранные фракции упаривают, и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, промывают DCM и Et₂O, и получают 112 мг дигидрохлорида (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламида.

В = 37%

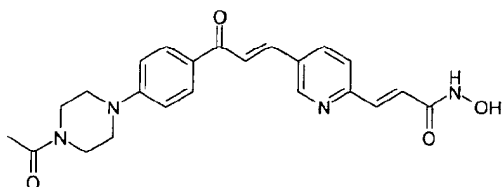
ЖХ-МС: способ С, rt = 1,09; (ES+) MH⁺: 407,32.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆ + ТФК) δ (м.д.): 11.31 (ушс, 1 H), 9.09 (д, 1 H), 8.52 (дд, 1 H), 8.13 (м, 2 H), 8.14 (д, 1 H), 7.80 (д, 1 H), 7.72 (д, 1 H), 7.56 (д, 1 H), 7.12 (м, 2 H), 7.07 (д, 1 H), 4.13 (д, 2 H), 3.55 (д, 2 H), 3.26 - 3.46 (м, 2 H), 2.96 - 3.23 (м, 4 H), 1.30 (т, 3 H).

Пример 42.

(Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-

оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид

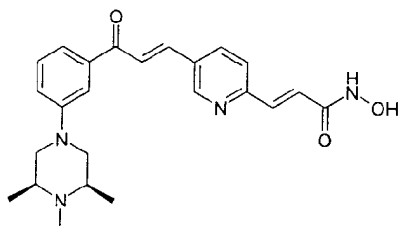


Названное в заголовке соединение получают, исходя из 1-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного следуя процедуре, описанной в примере 16, стадия А) и трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-Д), следуя процедуре, описанной в примере 38 (стадии В-С). Названное в заголовке соединение очищают препаративной ЖХ-МС и получают в виде его соли трифторацетата.

ЖХ-МС: способ С, rt = 1,32; (ES+) MH⁺: 421,19.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.д.): 9.01 (д, 1 H), 8.37 (дд, 1 H), 8.09 (м, 2 H), 8.08 (д, 1 H), 7.69 (д, 1 H), 7.67 (д, 1 H), 7.52 (д, 1 H), 7.04 (м, 2 H), 7.00 (д, 1 H), 3.57 - 3.67 (м, 4 H), 3.33 - 3.49 (м, 4 H), 2.05 (с, 3 H).

Пример 43. (E)-N-Гидрокси-3-(5-{(E)-3-оксо-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил)акриламид



Стадия А

Смесь трет-бутилового эфира (E)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D, 168 мг, 0,718 ммоль), 1,7 М раствора КОН (0,674 мл) и 1-[3-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 8, 188 мг, 0,764 ммоль) в EtOH (7 мл) перемешивают при 0 °C в течение 6 час. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и растворяют в DCM (5 мл) и ТФК (1 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час, затем растворитель удаляют в вакууме, и получают 282 мг (E)-3-(5-{(E)-3-оксо-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде ее соли дитрифторацетата.

В = 58%

Стадия В

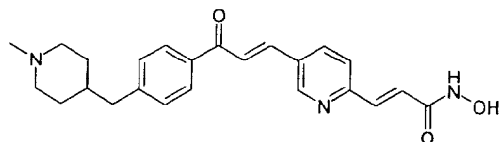
Смесь дитрифторацетата (E)-3-(5-{(E)-3-оксо-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (282 мг, 0,445 ммоль), НОВТ (120 мг, 0,890 ммоль), EDC (170 мг, 0,890 ммоль), TEA (0,186 мл, 1,33 ммоль) и NH₂OTHP (62 мг, 0,534 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органический экстракт сушат над Na₂SO₄, упаривают в вакууме, и сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 96:4:0,2). Собранные фракции упаривают, и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают DCM, и получают 26,6 мг (E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-оксо-3-[3-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил)акриламида в виде его соли дитрифторацетата.

В = 12%

ЖХ-МС: способ С, rt = 1,25; (ES⁺) MH⁺: 421,2.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.д.): 10.84 (ушс, 2 H), 9.08 (д, 1 H), 8.46 (дд, 1 H), 8.09 (д, 1 H), 7.78 (д, 1 H), 7.63 - 7.77 (м, 3 H), 7.54 (д, 1 H), 7.47 (дд, 1 H), 7.36 (дд, 1 H), 7.04 (д, 1 H), 3.97 - 4.12 (м, 2 H), 3.27 - 3.49 (м, 2 H), 3.06 (дд, 2 H), 2.82 (д, 3 H), 1.44 (д, 6 H).

Пример 44. (Е)-N-Гидрокси-3-(5-{(Е)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид



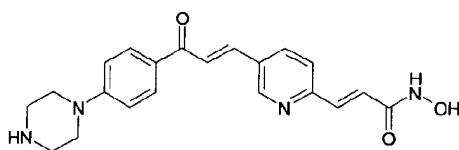
Продукт получают, исходя из трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D) и 1-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 2), следуя экспериментальной процедуре, описанной в примере 43.

Названное в заголовке соединение получают в виде его соли дигидрохлорида.

ЖХ-МС: способ С, $r_t = 1,24$; (ES+) MH^+ : 406,18.

1H ЯМР (ДМСО- d_6 + ТФК 353 К) δ (м.д.): 9.91 (s, 1 H), 8.99 (d, 1 H), 8.30 (dd, 1 H), 8.07 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.05 (d, 1 H), 3.39 (d, 2 H), 2.82 - 2.96 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.70 (d, 2 H), 1.74 - 1.95 (m, 3 H), 1.46 - 1.67 (m, 2 H).

Пример 45. (Е)-N-Гидрокси-3-{5-[(Е)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илфенил)пропенил]пиридин-2-ил}акриламид



Стадия А

Смесь трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D, 250 мг, 1,07 ммоль) и ТФК (1 мл) в DCM (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 6 час. Затем растворитель удаляют в вакууме, твердое вещество растирают в Et₂O, и получают 272 мг (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде ее соли трифторацетата.

Стадия В

Смесь трифторацетата (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (272 мг, 0,93 ммоль), трет-бутилового эфира 4-(4-ацетилфенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (полученного так, как описано в препаративном примере 9, 283 мг, 0,93 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (0,820 мл) в EtOH (10 мл) перемешивают при 0 °С в течение 8 час и затем при комнатной температуре в течение 6 суток. Смесь подкисляют 10% HCl до достижения величины рН 3, выпавшее в осадок вещество отфильтровывают, и получают

184 мг гидрохлорида трет-бутилового эфира 4-(4-{(E)-3-[6-((E)-2-карбоксивинил)пиридин-3-ил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты.

B = 40%.

Стадия С

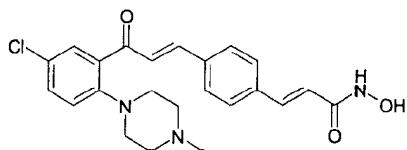
Гидрохлорид трет-бутилового эфира 4-(4-{(E)-3-[6-((E)-2-карбоксивинил)пиридин-3-ил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (184 мг, 0,363 ммоль) растворяют в ДМФА (5 мл), ТГФ (5 мл) и ТЕА (0,190 мл, 1,47 ммоль). Затем к полученному раствору добавляют EDC (140 мг, 0,736 ммоль), НОВТ (99 мг, 0,736 ммоль) и NH_2OTHP (51,6 мг, 0,441 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем обрабатывают водой и AcOEt . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 98:2:0,2), и полученное соединение растворяют в DCM и обрабатывают $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ в течение 1 часа. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают DCM . Гигроскопичный порошок растворяют в воде и сушат вымораживанием, и получают 53 мг (E)-N-гидрокси-3-{5-[(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илфенил)пропенил]пиридин-2-ил}акриламида в виде его соли дигидрохлорида.

B = 32%

ЖХ-МС: способ С, $\text{rt} = 1,08$; $(\text{ES}^+) \text{MH}^+$: 379,18.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6 + \text{ТФК}$ 353 К) δ (м.д.): 9.20 (ушс, 2 H), 8.98 (д, 1 H), 8.29 (дд, 1 H), 8.07 (м, 2 H), 7.95 (д, 1 H), 7.68 (д, 1 H), 7.65 (д, 1 H), 7.51 (д, 1 H), 7.08 (м, 2 H), 7.05 (д, 1 H), 3.59 - 3.70 (м, 4 H), 3.16 - 3.33 (м, 4 H).

Пример 46. (E)-3-(4-{(E)-3-[5-Хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид



Стадия А

Смесь 4-формилкоричной кислоты (397 мг, 2,25 ммоль), 1-[5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 10, 570 мг, 2,25 ммоль) и 1,7 М раствора KOH (2,66 мл) в EtOH (25 мл) перемешивают при 0°C в течение 3 час и затем подкисляют 10% HCl . Раствор концентрируют до образования выпадающего в осадок желтого вещества. Твердое вещество отфильтровывают, и получают 823 мг гидрохлорида (E)-3-(4-{(E)-3-[5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты.

B = 82%.

Стадия В

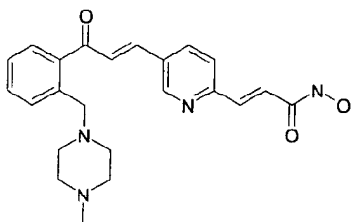
Смесь гидрохлорида (Е)-3-(4-{(Е)-3-[5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (250 мг, 0,56 ммоль), НОВТ (139 мг, 1,03 ммоль), EDC (196 мг, 1,03 ммоль), TEA (0,568 мл, 4,08 ммоль) и NH₂ОНР (89 мг, 0,765 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель выпаривают, и остаток обрабатывают водой и AcOEt. Фазы разделяют, и водный слой подщелачивают NH₄OH и экстрагируют DCM. Собранный органический экстракт сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 97:3:0,1), и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 2,5 час. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и растирают в изопропанол и диизопропиловом эфире, и получают 61 мг гидрохлорида (Е)-3-(4-{(Е)-3-[5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламида.

B = 23%.

ЖХ-МС: способ F, rt = 1,61; (ES+) MH⁺: 426,17.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ (м.д.): 10.83 (ушс, 1 H), 7.85 (м, 2 H), 7.64 (м, 2 H), 7.42 - 7.62 (м, 5 H), 7.31 (д, 1 H), 6.57 (д, 1 H), 3.43 (д, 2 H), 3.08 - 3.35 (м, 4 H), 2.78 - 3.01 (м, 2 H), 2.67 (д, 3 H).

Пример 47. (Е)-N-Гидрокси-3-(5-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил}акриламид



Стадия А

Смесь 1-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 11, 250 мг, 1,07 ммоль), трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D, 251 мг, 1,07 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (0,633 мл) в EtOH (10 мл) перемешивают при 4°C в течение ночи. Полученный раствор разбавляют водой и экстрагируют AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 95:5:0,2), и полученный продукт реакции растворяют в DCM (10 мл)

и ТФК (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час. Растворитель
выпаривают, и получают 558 мг (Е)-3-(5-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-
3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде ее соли тритрифторацетата.

В = 71%.

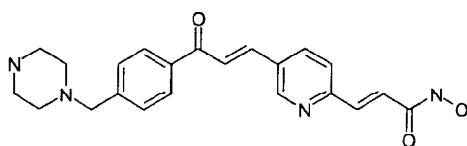
Стадия В

Смесь тритрифторацетата (Е)-3-(5-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-
3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (558 мг, 0,756 ммоль), НОВТ (205 мг,
1,52 ммоль), EDC (290 мг, 1,52 ммоль), TEA (0,423 мл, 3,04 ммоль) и NH₂ОТНР (107 мг,
0,913 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре.
Раствор разбавляют водой, подщелачивают NH₄ОН и экстрагируют AcOEt и DCM.
Собранные органические экстракты сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую
смесь очищают хроматографией на силикагеле (элюент DCM/MeOH/NH₄ОН, 96:4:0,2), и
полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 2 час.
Гигроскопичное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и сушат
вымораживанием, и получают 130 мг названного в заголовке соединения. Очищают 70 мг
препаративной ЖХ-МС, и получают 35 мг (Е)-N-гидрокси-3-(5-{(Е)-3-[2-(4-
метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламида в виде его
соли формиата.

ЖХ-МС: способ F, rt = 0,93; (ES+) MH⁺: 407,20.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ (м.д.): 10.90 (ушс, 1 H), 8.90 (д, 1 H), 8.24 (дд, 1 H), 8.15 (с, 1
H), 7.63 (д, 1 H), 7.50 (д, 1 H), 7.33 - 7.47 (м, 5 H), 7.20 - 7.33 (м, 1 H), 6.98 (д, 1 H), 3.58 (с,
2 H), 2.27 (м, 4 H), 2.18 (м, 4 H), 2.05 (с, 3 H).

Пример 48. (Е)-N-Гидрокси-3-{5-[(Е)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илметил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил}акриламид



Стадия А

Смесь трифторацетата (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты
(полученного так, как описано в примере 45, стадия А, 206 мг, 0,71 ммоль), трет-
бутилового эфира 4-(4-ацетилбензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (полученного так,
как описано в препаративном примере 12, 368 мг, 1,16 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (2
мл) в EtOH (12 мл) перемешивают при 4°C в течение ночи. Полученное выпавшее в осадок
вещество отфильтровывают и промывают AcOEt, и получают 250 мг трет-бутилового

эфира 4-(4-((E)-3-[6-((E)-2-карбоксивинил)пиридин-3-ил]акрилоил}бензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты в виде его калиевой соли.

B = 69%.

Стадия В

Смесь калиевой соли трет-бутилового эфира 4-(4-((E)-3-[6-((E)-2-карбоксивинил)пиридин-3-ил]акрилоил}бензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (250 мг, 0,48 ммоль), НОВТ (130 мг, 0,96 ммоль), EDC (184 мг, 0,96 ммоль), TEA (0,134 мл, 0,96 ммоль) и NH₂ОТНР (84 мг, 0,72 ммоль) в ДМФА (4 мл) и DCM (4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 час. Раствор разбавляют DCM и промывают водой и рассолом. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 95:5:0,1), и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 4 час. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и очищают препаративной ЖХ-МС, и получают 40 мг (E)-N-гидрокси-3-{5-[(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илметил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил}акриламида в виде его соли формиата.

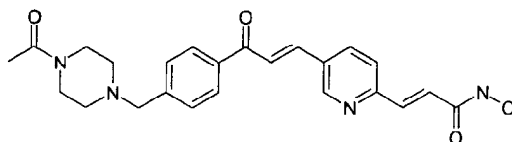
B = 19%.

ЖХ-МС: способ F, rt = 0,91; (ES+) MH⁺: 393,18.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆ 353K) δ (м.д.): 8.99 (д, 1 H), 8.29 (дд, 1 H), 8.18 (с, 1 H), 8.08 (м, 2 H), 7.87 - 8.01 (м, 1 H), 7.68 - 7.80 (м, 1 H), 7.64 (д, 1 H), 7.51 (д, 1 H), 7.51 (м, 2 H), 7.05 (д, 1 H), 3.58 (с, 2 H), 2.75 - 2.86 (м, 4 H), 2.33 - 2.46 (м, 4 H).

Пример 49.

(E)-3-(5-{(E)-3-[4-(4-Ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид



Стадия А

Смесь 1-[4-(4-ацетилбензил)пиперазин-1-ил]этанона (полученного следуя процедуре, описанной в препаративном примере 12, 500 мг, 1,92 ммоль), трет-бутилового эфира (E)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-Д, 448 мг, 1,92 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (1,2 мл) в EtOH (19 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 6 час и затем обрабатывают водой и AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 97:3:0,1), и полученный продукт растворяют в DCM (1,5 мл) и ТФК (0,560 мл). Раствор

перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час, затем растворитель выпаривают, и получают 300 мг (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде ее соли дитритрифторацетата (соединение используют на следующей стадии без дополнительной очистки).

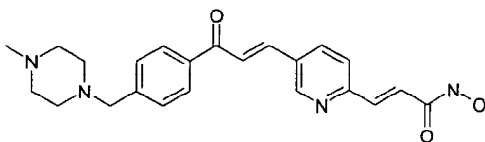
Стадия В

Смесь дитритрифторацетата (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (300 мг), НОВТ (105 мг, 0,78 ммоль), EDC (149 мг, 0,78 ммоль), TEA (0,271 мл, 1,95 ммоль) и NH₂ОТНР (69 мг, 0,58 ммоль) в ДМФА (2 мл) и DCM (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют еще NH₂ОТНР (69 мг, 0,58 ммоль), и после перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор разбавляют DCM и промывают водой и рассолом. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 96:4:0,1), и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 3 час. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и очищают препаративной ЖХ-МС, и получают 9,4 мг (Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламида в виде его соли дитрифторацетата,

ЖХ-МС: способ F, rt = 0,94; (ES⁺) MH⁺: 435,21.

¹H ЯМР (ДМСО-д₆ 353K +TFA) δ (м.д.): 9.01 (д, 1 H), 8.31 (дд, 1 H), 8.21 (м, 2 H), 7.97 (д, 1 H), 7.77 (д, 1 H), 7.71 (м, 2 H), 7.66 (д, 1 H), 7.52 (д, 1 H), 7.05 (д, 1 H), 4.42 (с, 2 H), 3.71 (м, 4 H), 3.03 - 3.35 (м, 4 H), 2.05 (с, 3 H).

Пример 50. (Е)-N-Гидрокси-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид



Стадия А

К раствору трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D, 1,16 г, 5 ммоль) и 1,7 М раствора КОН (4,4 мл) в EtOH (10 мл) при перемешивании при 0 °С добавляют по каплям раствор 1-(4-гидроксиметилфенил)этанона (750 мг, 5 ммоль) в EtOH (15 мл). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 5 час, полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и растирают в диизопропиловом эфире, и получают 630 мг нужного трет-бутилового эфира (Е)-3-{5-[(Е)-3-(4-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]пиридин-

2-ил}акриловой кислоты. Маточный раствор разбавляют водой и экстрагируют AcOEt. Органический слой сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Остаток растирают в EtOH, и получают еще 70 мг трет-бутилового эфира (E)-3-{5-[(E)-3-(4-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]пиридин-2-ил}акриловой кислоты.

B = 39%.

Стадия В

Раствор трет-бутилового эфира (E)-3-{5-[(E)-3-(4-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]пиридин-2-ил}акриловой кислоты (700 мг, 1,92 ммоль) и ТФК (2,9 мл) в DCM (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час, и затем растворитель выпаривают в вакууме. Полученное желтое твердое вещество обрабатывают раствором KOH (240 мг, 4,28 ммоль) в EtOH (30 мл) в течение 30 мин. Смесь подкисляют HCl/Et₂O, и твердое вещество отфильтровывают на воронке Бюхнера. Порошок растворяют в DCM (10 мл), ДМФА (10 мл) и TEA (1,1 мл, 7,76 ммоль), и добавляют НОВТ (524 мг, 3,88 ммоль), EDC (741 мг, 3,88 ммоль) и NH₂OTHP (227 мг, 1,94 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляют водой и экстрагируют DCM. Органический слой промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 95:5:0,1), и получают 230 мг (E)-3-{5-[(E)-3-(4-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]пиридин-2-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида.

B = 30%

Стадия С

К раствору (E)-3-{5-[(E)-3-(4-гидроксиметилфенил)-3-оксопропенил]пиридин-2-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (230 мг, 0,56 ммоль) и TEA (0,48 мл, 3,44 ммоль) в DCM (2,5 мл) и ДМФА (2,5 мл) при перемешивании добавляют по каплям метансульфонилхлорид (0,133 мл, 1,72 ммоль). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 мин. Затем добавляют еще метансульфонилхлорид (0,067 мл, 0,86 ммоль) и TEA (0,120 мл, 0,86 ммоль). После перемешивания еще в течение 1 часа раствор обрабатывают 5% раствором NaHCO₃ и дважды экстрагируют DCM. Собранные органические фазы промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, 97:3:0,1), и получают 275 мг смеси 4-((E)-3-{6-[(E)-2-(тетрагидропиран-2-илоксикарбамоил)винил]пиридин-3-ил}акрилоил)бензилового эфира метансульфоновой кислоты и (E)-3-{5-[(E)-3-(4-хлорметилфенил)-3-оксопропенил]пиридин-2-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида. Из полученной

смеси 80 мг растворяют в CH_3CN (10 мл), и добавляют TEA (0,046 мл, 0,33 ммоль) и N-метилпиперазин (0,022 мл, 0,196 ммоль). Раствор перемешивают при 80°C в течение 1 часа и затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют еще N-метилпиперазин (0,022 мл, 0,196 ммоль) и TEA (0,046 мл, 0,33 ммоль), и смесь перемешивают при 80°C еще в течение 1 часа. Растворитель удаляют в вакууме, и остаток обрабатывают водой и AcOEt . Органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и упаривают. Сырую реакционную смесь очищают колоночной хроматографией (элюент $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 97:3:0,1), и продукт растворяют в DCM и обрабатывают $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ в течение 2 час. Полученное выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают DCM , и получают 14,5 мг (E)-N-гидрокси-3-(5-((E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламида в виде его соли тригидрохлорида.

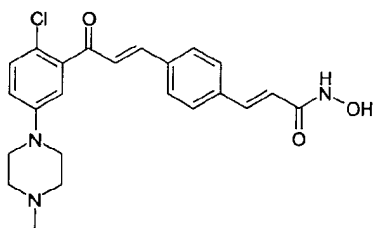
$B = 3,3\%$.

ЖХ-МС: способ F, $t_r = 1,07$; (ES+) MH^+ : 407,26.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ 353K +TFA) δ (м.д.): 9.01 (д, 1 H), 8.31 (дд, 1 H), 8.14 (м, 2 H), 7.89 - 8.05 (м, 1 H), 7.75 (д, 1 H), 7.63 - 7.71 (м, 3 H), 7.52 (д, 1 H), 7.06 (д, 1 H), 4.05 (с, 2 H), 3.26 - 3.47 (м, 4 H), 2.97 - 3.21 (м, 4 H), 2.79 (с, 3 H).

Пример 51.

(E)-3-(4-((E)-3-[2-Хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид



Стадия А

Смесь 4-формилкоричной кислоты (250 мг, 1,42 ммоль), 1-[2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 13, 358 мг, 1,42 ммоль) и 1,7 М раствора KOH (1,67 мл) в EtOH (10 мл) перемешивают при 0°C в течение 6 час и затем подкисляют 10% HCl до достижения величины рН 6. Полученное выпавшее в осадок желтое вещество отфильтровывают и промывают EtOH и Et_2O , и получают 519 мг (E)-3-(4-((E)-3-[2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты. Продукт реакции используют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия В

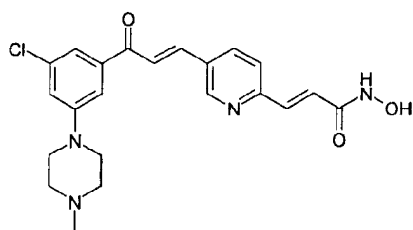
Смесь (E)-3-(4-((E)-3-[2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриловой кислоты (соединение со стадии А, 205 мг), НОВТ (134

мг, 0,99 ммоль), EDC (190 мг, 0,99 ммоль), TEA (0,138 мл, 0,99 ммоль) и NH_2OTHP (70 мг, 0,60 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют AcOEt . Органические фазы промывают водой и рассолом и затем сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают хроматографией на силикагеле (элюент $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 95:5:0,2), и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ в течение 3 час. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и промывают DCM и Et_2O , и получают 124 мг гидрохлорида (Е)-3-(4-{(Е)-3-[2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил)-N-гидроксиакриламида.

ЖХ-МС: способ F, $r_t = 1,40$; (ES+) MH^+ : 426,19.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ 353K) δ (м.д.): 7.76 (м, 2 H), 7.61 (м, 2 H), 7.48 (д, 1 H), 7.45 (д, 1 H), 7.42 (д, 1 H), 7.22 (д, 1 H), 7.16 (дд, 1 H), 7.12 (д, 1 H), 6.62 (д, 1 H), 3.86 (м, 4 H), 3.22 (м, 4 H), 2.83 (с, 3 H).

Пример 52. (Е)-3-(5-{(Е)-3-[3-Хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид



Стадия А

К раствору трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного так, как описано в примере 11, стадии А-D, 332 мг, 1,43 ммоль) и 1,7 М раствора KOH (0,85 мл) в EtOH (15 мл), охлажденному до -15°C , при перемешивании добавляют по каплям раствор 1-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 4, 360 мг, 1,43 ммоль) в EtOH (20 мл). Смесь перемешивают при -15°C в течение 3 час и затем обрабатывают водой и AcOEt . Органический слой сушат над Na_2SO_4 и упаривают в вакууме. Сырую реакцию смесь очищают колоночной хроматографией (элюент $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 96:4:0,1), и полученный продукт растворяют в DCM (2 мл) и ТФК (0,6 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 час, затем растворитель удаляют в вакууме, и получают 192 мг дитрифторацетата (Е)-3-(5-{(Е)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} пиридин-2-ил)акриловой кислоты. Сырую смесь используют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

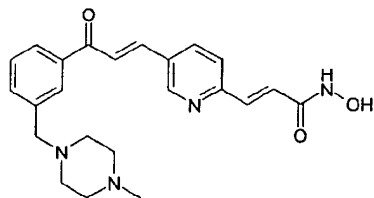
Стадия В

Смесь дитрифторацетата (Е)-3-(5-{(Е)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (полученного на стадии А, 190 мг),
 НОВТ (81 мг, 0,60 ммоль), EDC (115 мг, 0,60 ммоль), TEA (0,335 мл, 2,4 ммоль) и
 NH₂ОТНР (52,6 мг, 0,45 ммоль) в DCM (7 мл) перемешивают при комнатной температуре
 в течение 4 час. Растворитель выпаривают, и остаток обрабатывают водой и AcOEt.
 Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают
 хроматографией на силикагеле (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, от 97:3:0,1 до 95:5:0,1), и
 полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O при комнатной
 температуре в течение 3 час. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и растирают
 в изопропанол. Сырую смесь очищают препаративной ЖХ-МС, и получают 25 мг (Е)-3-
 (5-{(Е)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-
 гидроксиакриламида в виде его соли дитрифторацетата.

ЖХ-МС: способ F, rt = 1,83; (ES⁺) MH⁺: 427,13.

¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ (м.д.): 9.72 (ушс 1 H), 9.06 (д, 1 H), 8.42 (дд, 1 H), 8.06 (д, 1 H), 7.80
 (д, 1 H), 7.64 - 7.76 (м, 2 H), 7.47 - 7.64 (м, 2 H), 7.39 (т, 1 H), 7.01 (д, 1 H), 3.94 - 4.16 (м, 2
 H), 3.40 - 3.65 (м, 2 H), 3.05 - 3.23 (м, 4 H), 2.88 (с, 3 H).

Пример 53. (Е)-N-Гидроксид-3-(5-{(Е)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид

**Стадия А**

К смеси трет-бутилового эфира (Е)-3-(5-формилпиридин-2-ил)акриловой кислоты
 (см. пример 11, стадии А-D, 250 мг, 1,078 ммоль) и 1-[3-(4-метилпиперазин-1-
 илметил)фенил]этанона (полученного так, как описано в препаративном примере 14, 250
 мг, 1,078 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляют по каплям 1,7 М раствор КОН (0,634 мл).
 Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 7 час и затем разбавляют водой и
 экстрагируют AcOEt. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме.
 Сырой продукт реакции очищают колоночной хроматографией (элюент
 DCM/MeOH/NH₄OH, от 97:3:0,1 до 95:5:0,2), и нужное промежуточное соединение
 растворяют в DCM (4 мл) и ТФК (1 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре
 в течение 6 час, затем растворитель удаляют в вакууме, и получают 200 мг (Е)-3-(5-{(Е)-3-

[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты в виде ее соли тритрифторацетата. Сырую смесь используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В

Смесь тритрифторацетата (Е)-3-(5-{(Е)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриловой кислоты (неочищенное соединение со стадии А, 194 мг), НОВТ (83 мг, 0,616 ммоль), EDC (118 мг, 0,616 ммоль), TEA (0,127 мл, 0,92 ммоль) и NH₂ОТНР (44 мг, 0,376 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 5 час. Полученный раствор разбавляют водой и экстрагируют AcOEt и DCM. Собранные органические фазы промывают рассолом и затем сушат над Na₂SO₄ и упаривают в вакууме. Сырую смесь очищают колоночной хроматографией (элюент DCM/MeOH/NH₄OH, от 97:3:0,1 до 95:5:0,2), и полученный продукт растворяют в DCM и обрабатывают HCl/Et₂O в течение 3 час. Выпавшее в осадок вещество отфильтровывают и очищают препаративной ЖХ-МС, и получают 9 мг (Е)-N-гидроксид-3-(5-{(Е)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламида в виде его соли тритрифторацетата.

ЖХ-МС: Waters Acquity UPLC, одноквадрупольный Micromass ZQ (Waters),

колонка Acquity UPLC HSS T3, 2,1 x 100 мм, 1,8 мкм,

скорость потока 0,6 мл/мин, отношение сброса МС:потери/1:4;

подвижная фаза А = вода/CH₃CN 95/5 + 0,1% ТФК; фаза В = вода/CH₃CN 5/95 + 0,1% ТФК; 0-0,5 мин (А – 95%, В – 5%), 0,5-6 мин (А – 0%, В – 100%), 6,00-7,00 мин (А – 0%, В – 100%), 7,00-7,10 (А – 95%, В – 5%), 7,10-8,50 мин (А – 95%, В – 5%), длина волны УФ детекции 254 нм; объем впрыска 5 мкл;

rt = 2,00; (ES+) МН⁺: 407,21.

¹H ЯМР (ДМСО-д₆ 353К +TFA) δ (м.д.): 9.00 (д, 1 Н), 8.29 (дд, 1 Н), 8.08 (дт, 1 Н), 8.04 (т, 1 Н), 7.94 (д, 1 Н), 7.75 (д, 1 Н), 7.62 - 7.69 (м, 2 Н), 7.58 (т, 1 Н), 7.52 (д, 1 Н), 7.05 (д, 1 Н), 3.79 (с, 2 Н), 3.23 (ушс, 4 Н), 2.80 (с, 3 Н), 2.68 - 2.85 (м, 4 Н).

2. Биологические испытания

Способы и результаты

2.1. Анализ ацетилирования гистонов

Для того, чтобы оценить способность соединений модифицировать уровни ацетилирования гистонов, осуществляют исследование зависимости реакции от дозы с использованием клеточной линии K562 (полученной из лимфомы человека). Коротко, клетки инкубируют с соединением в течение 3 часов, затем фиксируют 1%

формальдегидом в PBS и «пропитывают» (permeabilize) раствором, содержащим 0,1% тритона X-100 в PBS. После промывки клетки предварительно инкубируют с 10% козьей сывороткой в PBS в течение 30 минут при 4°C, подвергают воздействию в течение 1 часа при комнатной температуре моноклональных антител против ацетилированных гистонов и затем инкубируют в течение одного часа с вторичными антителами, конъюгированными с FITC. Уровни ацетилирования гистонов измеряют методом цитофотометрии (FACS) (Ronzoni S. et al., Cytometry A, 2005, 66, 52-61).

Соединения по настоящему изобретению показывают заметную активность ингибирования гистондеацетилаз (вычисленную по возрастанию ацетилирования) при низких микромолярных концентрациях или даже меньших концентрациях.

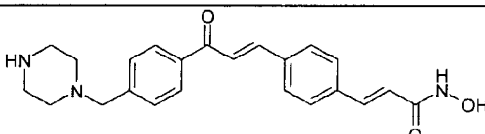
2.2. Анализ ингибирования ферментов HDAC

Активность ингибиторов HDAC *in vitro* оценивают биохимическим анализом с использованием набора BIOMOL Kit согласно рекомендованным условиям эксперимента. На первой стадии 5 мкг ядерного экстракта клеток HeLa добавляют к раствору, содержащему ингибитор HDAC и субстрат (лизин с ацетилированным амином в боковой цепи) в концентрации 116 мкМ. Образцы инкубируют в течение 10 минут при комнатной температуре и затем подвергают воздействию проявителя (15 минут при комнатной температуре). На этой последней стадии образуется флуорофор, флуоресценцию которого измеряют с использованием длины волны возбуждения 355 нм и испускания 460 нм.

Полученные результаты представлены в приведенных далее таблицах 4-6, где соединения по изобретению сгруппированы в зависимости от их принадлежности к соединениям формулы (Ia), (Ib) или (Ic). В таблицах 4-6 ссылочные ингибиторы HDAC, отмеченные (*), являются ингибиторами, раскрытыми в заявке на патент PCT/EP2005/054949.

Как очевидно из сравнения с ссылочными ингибиторами HDAC известного уровня техники, соединения по изобретению показывают существенное усиление активности.

Таблица 4. Соединения формулы (Ia)

Пример №	Мол. структура	Активность, IC ₅₀ [мкМ]
26		0.0267

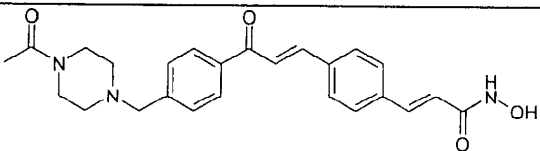
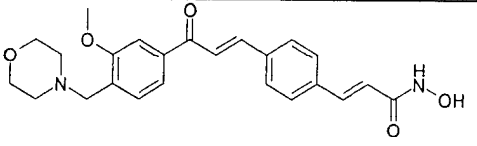
30		0.025
Ref (*) 48		0.0733

Таблица 5. Соединения формулы (Ib)

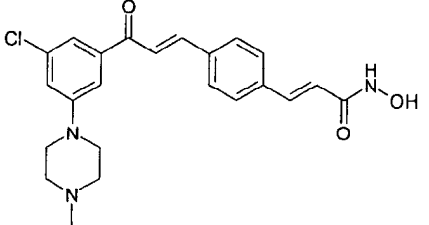
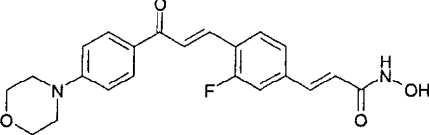
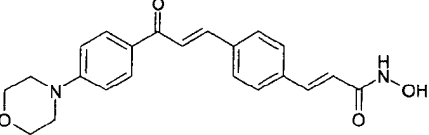
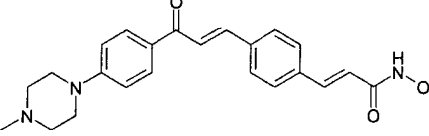
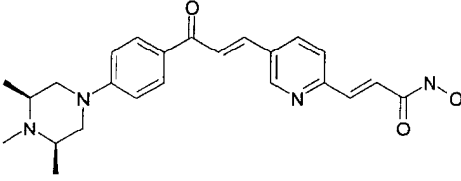
Пример №	Мол. структура	Активность, IC ₅₀ [мкМ]
25		0.035
Ref (*) 29		0.2825
Ref (*) 41		0.2375
Ref (*) 59		1.995

Таблица 6. Соединения формулы (Ic)

Пример №	Мол. структура	Активность, IC ₅₀ [мкМ]
39		0.0061

10

1.5

20

25

30

35

40

45

50

Стр.: 93

пролиферации клеток, основанным на способности клеток метаболизировать соль тетразолия с образованием кристаллов формазана митохондриальной дегидрогеназой. Клетки в экспоненциальной фазе роста подвергают воздействию ингибиторов. Активность митохондриальной дегидрогеназы и количество образовавшихся солей формазана пропорциональны числу выживших клеток. количество образовавшегося формазана определяют спектрофотометрией в УФ- и видимой (VIS) области.

Клетки K562 инкубируют в течение 72 часов с различными концентрациями ингибиторов. В различные моменты времени добавляют 5 мг/мл МТТ в PBS, и раствор инкубируют в течение 3-4 часов при 37°C. Затем супернатант удаляют, кристаллы формазана растворяют в смеси ДМСО и абсолютного этанола (1:1, об./об.), и раствор анализируют на спектрофотометре при длине волны между 550 и 570 нм. IC₅₀ вычисляют с использованием программного обеспечения GraphPad.

2.4. Клеточный цикл и апоптоз

Суспензию клеток K562 или HT29 обрабатывают возрастающими количествами ингибиторов HDAC для того, чтобы оценить биологическую реакцию. Для того, чтобы установить действие ингибиторов HDAC на клеточный цикл и апоптоз, клетки фиксируют в 70% этаноле в течение 30 минут, ресуспендируют в пропидиййодиде (PI, 50 мкг/мл) с добавлением РНКазы (250 мкг/мл) и инкубируют в течение 24 часов при комнатной температуре. Образцы анализируют с использованием FACS-цитометра (Beckton Dickinson). Испытываемые соединения способны детерминировать четкую модификацию клеточного цикла и вызывать апоптоз, оцениваемый, например, анализом sub-G1.

2.5. Метаболическая устойчивость в микросомах печени

Экспериментальная процедура

Испытываемое соединение растворяют в ДМСО в конечной концентрации 1 мкМ и предварительно инкубируют в течение 10 мин при 37°C в калийфосфатном буфере, pH 7,4, вместе с микросомами печени мыши или человека (Xenotech) в конечной концентрации 0,5 мг/мл.

После предварительной инкубации реакцию вызывают, добавляя кофакторную смесь (NADP, G6P, G6P-DH); аликвоты берут в моменты времени 0 и 30 мин и добавляют к ацетонитрилу для того, чтобы остановить реакцию. После центрифугирования супернатант отделяют и анализируют методом ЖХ-МС/МС.

Всегда параллельно исследуют контрольный образец без кофактора для того, чтобы проверить химическую устойчивость испытываемого соединения.

Всякий раз для правильного подхода к эксперименту присутствуют ссылочные соединения с известной метаболической устойчивостью 7-этоксикумарин и пропранолол.

В каждый образец добавляют верапамил в фиксированной концентрации в качестве внутреннего стандарта для анализа ЖХ-МС/МС.

Результаты анализа

Процент соединения, остающегося после 30-мин периода инкубации, вычисляют согласно следующему уравнению: $[\text{площадь в момент времени 30 мин}]/[\text{площадь в момент времени 0 мин}] \cdot 100\%$.

Анализ образцов

Условия ВЭЖХ

Образцы анализируют на приборе Acquity UPLC (Waters), соединенным с организатором образцов и компьютером, с трехкврупольным Premiere XE (Waters).
Элюенты:

фаза А: 95% H₂O, 5% ACN + 0,1% HCOOH;

фаза В: 5% H₂O, 95% ACN + 0,1% HCOOH.

Колонка Acquity BEH C18 50x2,1 мм, 1,7 мкм, при 40°C. Скорость потока 0,45 мл/мин.

Альтернативно Acquity BEH C18 50x1 мм, 1,7 мкм, при 40°C. Скорость потока 0,2 мл/мин.

Хроматографический процесс описан ниже.

Таблица 7. Процесс хроматографии

Время (мин)	% А	% В
0	98	2
0,2	98	2
0,21	0	100
1,5	0	100
1,6	98	2
2	98	2

Способ МС

Образцы анализируют методом поз. ESI MRM (Multiple Reaction Monitoring) ESI Pos.

Условия МС: капиллярное напряжение 3,4 кВ, темп. источника 115°C, темп. десольватации 450°C, газа десольватации 900 л/час, давление в ячейке 3,3 Па ($3,3 \cdot 10^{-3}$ мбар).

Напряжение на конусе и энергию соударения оптимизируют для каждого соединения. Сбор информации о каждом соединении осуществляют вместе с внутренним стандартом верапамилом.

Полученные результаты приводятся далее в таблицах 8-10, где соединения по изобретению сгруппированы в зависимости от их принадлежности к соединениям формулы (Ia), (Ib) или (Ic). Ссылочные ингибиторы HDAC, отмеченные (*), являются ингибиторами, раскрытыми в заявке на патент PCT/EP2005/054949.

Как очевидно из сравнения с ссылочными ингибиторами HDAC известного уровня техники, соединения по изобретению показывают существенное усиление метаболической устойчивости.

Таблица 8. Соединения формулы (Ia)

Пример №	Мол. структура	Мет.уст., микросомы мышь	Мет.уст., микросомы человека
7		16.75	61.16
26		42.41	50.84
Ref (*) 48		2.8	35.28

Таблица 9. Соединения формулы (Ib)

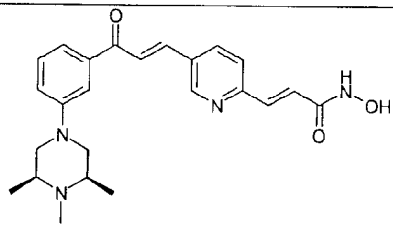
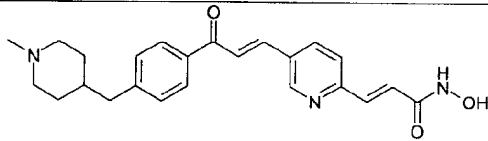
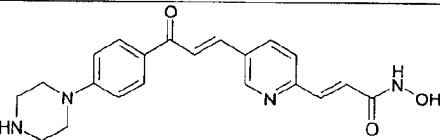
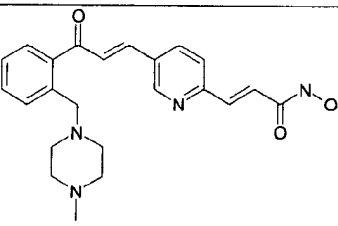
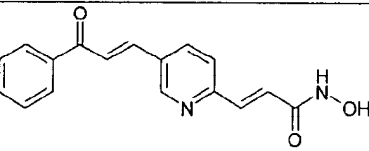
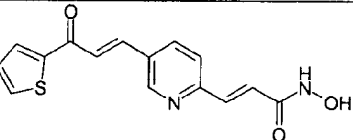
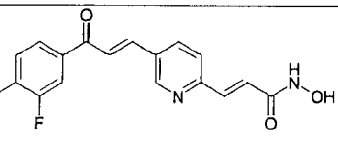
Пример №	Мол. структура	Мет.уст., микросомы мышь	Мет.уст., микросомы человека
1		33.81	38.16

1015

20

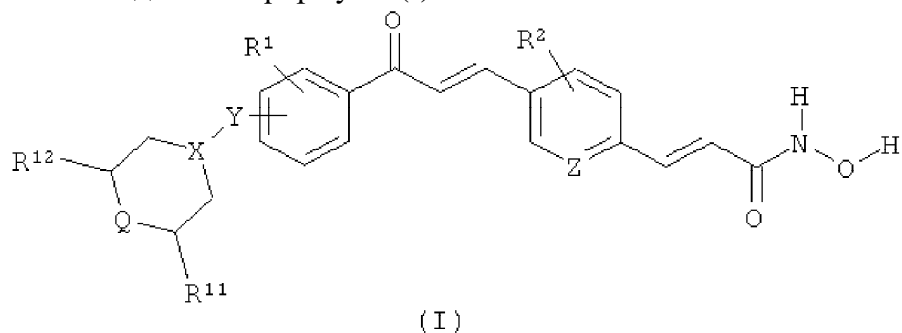
25

30

43		42.45	37.29
44		54.56	34.38
45		43.41	53.65
47		52.66	93.48
Ref (*) 69		5.65	13.74
Ref (*) 71		6.04	21.82
Ref (*) 72		10.83	15.32

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где Q представляет собой связь, CH-NR³R⁴, NR⁵ или атом кислорода;

X представляет собой СН или атом азота;

Y представляет собой связь, CH_2 , атом кислорода или NR^6 ;

Z представляет собой СН или атом азота;

R^1, R^2 представляют собой, независимо, водород, галоген;

R^3, R^4 представляют собой, независимо, водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-алкил}$ или бензил;

R^6 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил;

R^7 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил, фенил, бензил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил;

R^9 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил;

R^{10} представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил;

$\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил;

и его фармацевтически приемлемые соли;

при условии, что когда X представляет собой атом азота, Y не может

представлять собой атом кислорода или NR^6 ;

и за исключением соединений

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил)акриламида;

(E)-N-гидрокси-3-{4-[(E)-3-(4-морфолин-4-илфенил)-3-оксопропенил]фенил}

акриламида;

(E)-3-3-фтор-4-[(E)-3-(4-морфолин-4-илфенил)-3-оксопропенил]фенил}-N-гидроксиакриламида.

2. Соединение по п.1, где один или несколько из вышеуказанных $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкилов представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкильную группу.

3. Соединение по п.1, где

R^1, R^2 представляют собой, независимо, водород, фтор, хлор;

R^3, R^4 представляют собой, независимо, водород, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_2\text{)-алкил}$ или бензил;

R^6 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

R^7 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил, фенил, бензил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

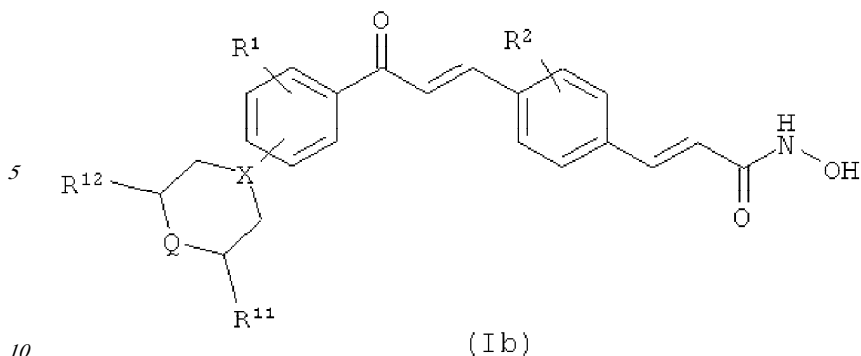
R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

R^9 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

R^{10} представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

$\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил.

4. Соединение по п.1 формулы (Ia)



где Q представляет собой $\text{CH-NR}^3\text{R}^4$ или NR^5 ;

X представляет собой СН или атом азота;

R^1, R^2 представляют собой, независимо, водород, галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

R^3, R^4 представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$ или бензил;

R^6 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил;

R^7 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил, фенил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

$\text{R}^9, \text{R}^{10}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

$\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил.

5. Соединение по п.4, где

Q представляет собой $\text{CH-NR}^3\text{R}^4$ или NR^5 ;

X представляет собой СН или атом азота;

R^1, R^2 представляют собой, независимо, водород, фтор, хлор;

R^3, R^4 представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$ или бензил;

R^6 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил;

R^7 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, фенил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

$\text{R}^9, \text{R}^{10}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

$\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил.

6. Соединение по п.4, где Q представляет собой NR^5 ;

X представляет собой атом азота;

R^1, R^2 представляют собой, независимо, водород, фтор, хлор;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$ или бензил;

R^7 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, фенил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

$\text{R}^9, \text{R}^{10}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил;

$\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -алкил.

7. Соединение по п.4, выбранное из группы, в которую входят

(Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид;

(Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-диметиламинопиперидин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]-3-

оксопропенил}фенил)акриламид;

(Е)-N-гидрокси-3-{4-[(Е)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илметил)пропенил]фенил} акриламид;

(Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-((3R,5S)-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

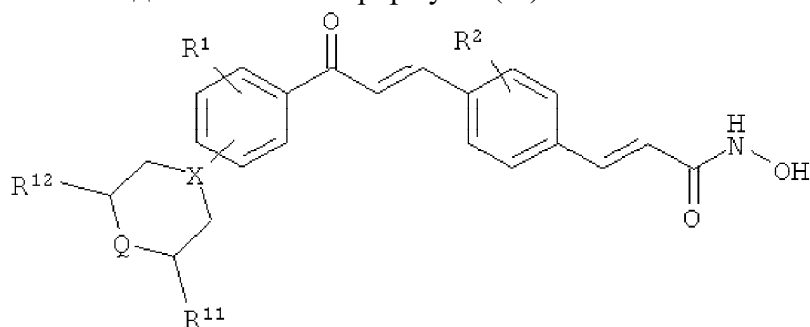
(Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-((3R,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(Е)-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид;

(Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид.

8. Соединение по п.1 формулы (Ib)



(Ib)

где Q представляет собой $\text{CH-NR}^3\text{R}^4$ или NR^5 ;

X представляет собой CH или атом азота;

R^1, R^2 представляют собой, независимо, водород, галоген;

R^3, R^4 представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

R^5 представляет собой водород, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил, $(\text{CO})\text{R}^7$, $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_4)$ -алкил или бензил;

R^7 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -алкил, фенил, OR^8 или NR^9R^{10} ;

R^8 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

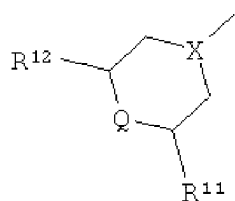
$\text{R}^9, \text{R}^{10}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

$\text{R}^{11}, \text{R}^{12}$ представляют собой, независимо, водород или $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -алкил;

за исключением соединения

(Е)-N-гидрокси-3-(4-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} фенил)акриламида.

9. Соединение по п.8, где в рамках указанной формулы (Ib) группа



находится в орто- или мета-положении относительно 3-оксопропенильной группы; и

Q представляет собой NR⁵;

X представляет собой СН или атом азота;

R¹, R² представляют собой, независимо, водород, фтор, хлор;

R⁵ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (CO)R⁷ или бензил;

R⁷ представляет собой (C₁-C₄)-алкил, фенил, OR⁸ или NR⁹R¹⁰;

R⁸ представляет собой (C₁-C₄)-алкил;

R⁹, R¹⁰ представляют собой, независимо, водород или (C₁-C₂)-алкил;

R¹¹, R¹² представляют собой, независимо, водород или (C₁-C₂)-алкил.

10. Соединение по п.8, выбранное из группы, в которую входят

(E)-3-(4-{(E)-3-[5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидрокси акриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метиламинопиперидин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид;

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид;

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(E)-N-гидрокси-3-[4-[(E)-3-(4-пиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил]фенил акриламид;

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-бензоилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(E)-3-(4-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-[4-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)акриламид;

диметиламид 4-(4-{(E)-3-[4-((E)-2-гидроксикарбамоилвинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты;

амид 4-(4-{(E)-3-[4-((E)-2-гидроксикарбамоилвинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты;

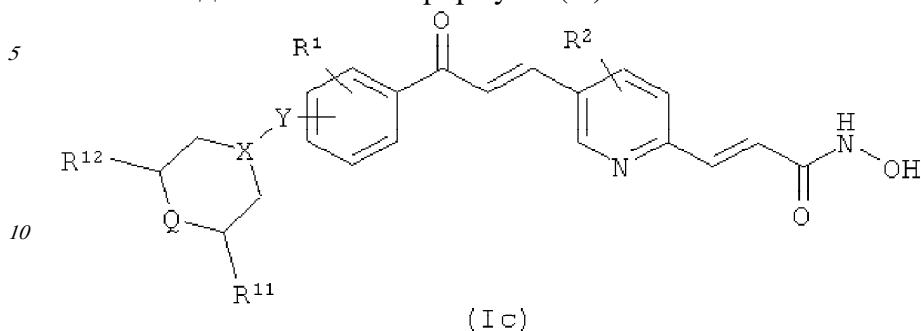
этиловый эфир 4-(4-{(E)-3-[4-((E)-2-гидроксикарбамоилвинил)фенил]акрилоил}фенил)пиперазин-1-карбоновой кислоты;

(E)-N-гидрокси-3-(4-{(E)-3-оксо-3-[4-((3R,5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}фенил)акриламид;

(E)-3-(4-{(E)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-N-гидроксиакриламид;

(Е)-3-(4-{(Е)-3-[2-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}фенил)-
N-гидроксиакриламид.

11. Соединение по п.1 формулы (Ic)



15 где Q представляет собой CH-NR³R⁴, NR⁵ или атом кислорода;

X представляет собой СН или атом азота;

Y представляет собой связь, CH₂, атом кислорода или NR⁶;

R¹, R² представляют собой, независимо, водород, галоген;

R³, R⁴ представляют собой, независимо, водород или (C₁-C₄)-алкил;

20 R⁵ представляет собой водород, (C₁-C₄)-алкил, (CO)R⁷ или бензил;

R⁶ представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

R⁷ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, фенил, OR⁸ или NR⁹R¹⁰;

R⁸ представляет собой (C₁-C₄)-алкил;

25 R⁹, R¹⁰ представляют собой, независимо, представляет собой водород или (C₁-C₄)-алкил;

R¹¹, R¹² представляют собой, независимо, водород или (C₁-C₄)-алкил;

30 при условии, что когда X представляет собой атом азота, Y не может представлять собой атом кислорода или NR⁶.

12. Соединение по п.11, где

Q представляет собой NR⁵ или атом кислорода;

X представляет собой СН или атом азота;

35 Y представляет собой связь или CH₂;

R¹, R² представляют собой, независимо, водород, фтор, хлор;

R⁵ представляет собой водород, (C₁-C₂)-алкил, (CO)R⁷ или бензил;

R⁷ представляет собой (C₁-C₄)-алкил, фенил, OR⁸ или NR⁹R¹⁰;

40 R⁸ представляет собой (C₁-C₄)-алкил;

R⁹, R¹⁰ представляют собой, независимо, водород или (C₁-C₂)-алкил;

R¹¹, R¹² представляют собой, независимо, водород или (C₁-C₂)-алкил.

13. Соединение по п.11, выбранное из группы, в которую входят

45 (Е)-N-гидрокси-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} пиридин-2-ил)акриламид;

(Е)-N-гидрокси-3-(5-{(Е)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} пиридин-2-ил)акриламид;

50 (Е)-N-гидрокси-3-(5-{(Е)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} пиридин-2-ил)акриламид;

(Е)-3-(5-{(Е)-3-[4-(4-бензилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил} пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-оксо-3-[4-((3R, 5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил)акриламид;

(E)-N-гидрокси-3-{5-[(E)-3-(4-морфолин-4-илметилфенил)-3-оксопропенил]пиридин-2-ил}акриламид;

(E)-3-(5-{(E)-3-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид;

(E)-3-(5-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-оксо-3-[3-((3R, 5S)-3,4,5-триметилпиперазин-1-ил)фенил]пропенил}пиридин-2-ил)акриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[4-(1-метилпиперидин-4-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид;

(E)-N-гидрокси-3-{5-[(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илфенил)пропенил]пиридин-2-ил}акриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[2-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид;

(E)-N-гидрокси-3-{5-[(E)-3-оксо-3-(4-пиперазин-1-илметилфенил)пропенил]пиридин-2-ил}акриламид;

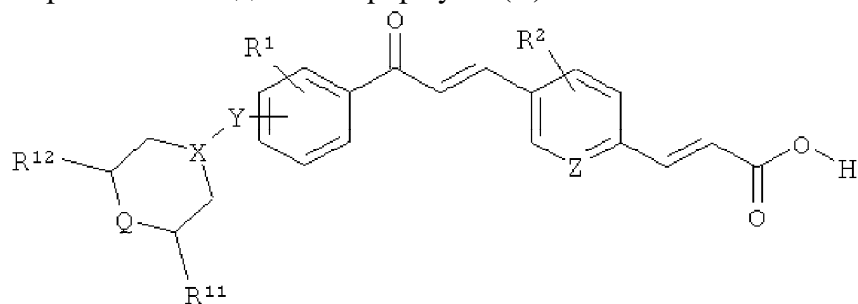
(E)-3-(5-{(E)-3-[4-(4-ацетилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид;

(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид;

(E)-3-(5-{(E)-3-[3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)-N-гидроксиакриламид;

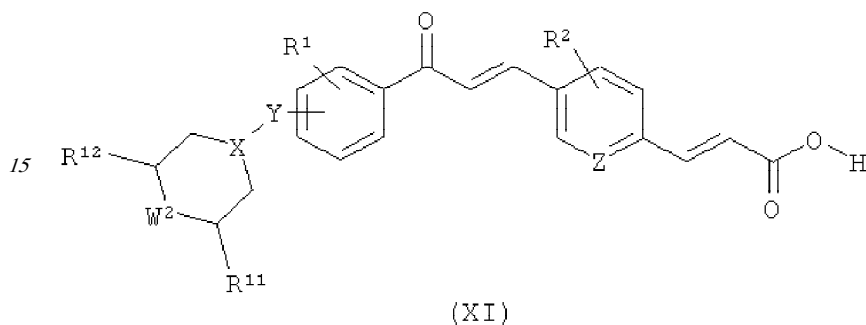
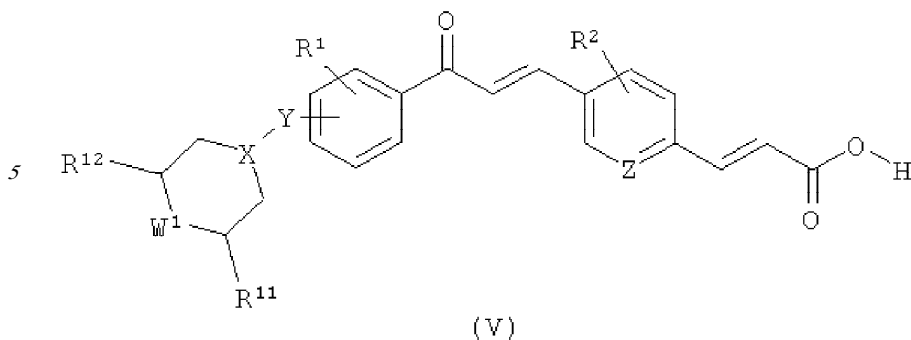
(E)-N-гидрокси-3-(5-{(E)-3-[3-(4-метилпиперазин-1-илметил)фенил]-3-оксопропенил}пиридин-2-ил)акриламид.

14. Способ получения соединений формулы (I) по пп.1-13, характеризующийся обработкой соединения формулы (II)



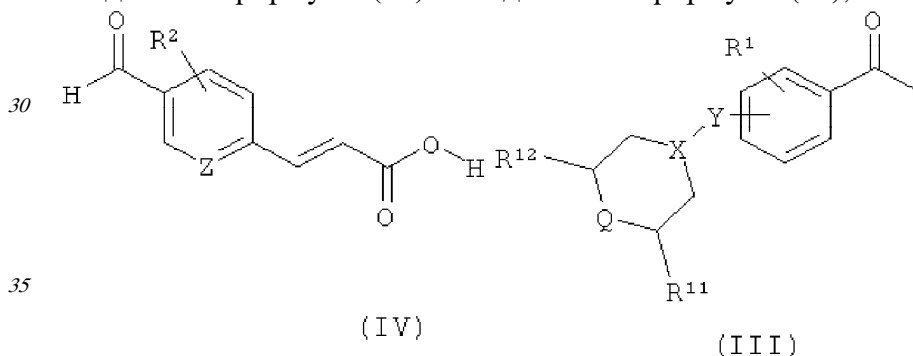
где Q, X, Y, Z, R¹, R², R¹¹, R¹² имеют значения, указанные для формулы (I), содержащим защитную группу гидроксиламином с последующей стадией удаления защитной группы из гидроксиламина.

15. Способ по п.14, где соединение формулы (II) получают из соединения формулы (V) или из соединения формулы (XI)



20 где X, Y, R¹, R², R¹¹, R¹² и Z имеют значения, указанные для формулы (I), и W¹ представляет собой NH, и W² представляет собой CO, обработанных реагентами, способными превращать группу W¹ или W² в Q, имеющий значения, указанные для формулы (I),

25 16. Способ по п.14, где соединение формулы (II) получают взаимодействием соединения формулы (IV) с соединением формулы (III),



40 где Q, X, Y, R¹, R², R¹¹, R¹² и Z имеют значения, указанные для формулы (I).

17. Соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) по пп.1-13, предназначенное в качестве терапевтически активных веществ, ингибирующих гистондеацетилазы (HDAC).

18. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью ингибиторов гистондеацетилаз (HDAC), включающая одно или несколько соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) по пп.1-13 в сочетании с фармацевтически приемлемыми

45

эксципиентами.

19. Композиция по п.18 в форме таблетки, капсулы, пилюли, перорального препарата, порошка, гранулированного препарата, раствора для инъекции или инфузии, суппозитория, водной или масляной суспензии, раствора, эмульсии, сиропа,

50

эликсира, крема, мази, пасты, геля, раствора, масла или лосьона, мембраны или лечебного пэтч.

20. Применение одного или нескольких соединений формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic) по пп.1-13 при получении лечебного средства для предупреждения и/или лечения

заболеваний, связанных с разрегулированием гистондеацетилазной активности.

21. Применение по п.20, где указанным заболеванием является рак.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50