

Область применения изобретения

Изобретение относится к новым производным N-сульфонилпиррола, которые используются в фармацевтической индустрии для производства фармацевтических композиций.

Известные технические предпосылки

Регуляция транскрипции в клетках представляет собой сложный биологический процесс. Одним из основных ее принципов является регуляция посредством посттрансляционной модификации гистоновых белков, а именно, гистоновых белков H2A/B, H3 и H4, образующих октамерный гистоновый ядерный комплекс. Эти комплексные N-концевые модификации, образующиеся при лизиновых остатках посредством ацетилирования или метилирования, а при сериновых остатках - посредством фосфорилирования, составляют часть так называемого «гистонового кода» (Strahl & Ellis, *Nature* 403, 41-45, 2000). В простой модели ацетилирование положительно заряженных лизиновых остатков увеличивает сродство к отрицательно заряженной ДНК, которая благодаря этому становится доступной для входа факторов транскрипции.

Гистоновое ацетилирование и деацетилирование катализируется гистонацетилтрансферазами (HATs) и гистондеацетилазами (HDACs). HDACs ассоциируются с транскрипционными репрессорными комплексами, включающими хроматин в транскрипционно неактивную, молчащую структуру (Marks et al. *Nature Cancer Rev.* 1, 194-202, 2001). Противоположной точки зрения придерживаются относительно HATs, которые ассоциируются с транскрипционно активными комплексами. В настоящее время описаны три различных класса HDACs, а именно, класс 1 (HDAC 1-3, 8) с молекулярной массой 42-55 кДа, главным образом, локализованный в ядре, и чувствительный в отношении ингибиции посредством трихостатина А (TSA), класс II (HDAC 4-7, 9, 10) с молекулярной массой 120-130 кДа и TSA-восприимчивостью, и класс III (Sir2 гомологи), который полностью отличен от предыдущих благодаря своей NAD⁺-зависимости и TSA-невосприимчивости (Ruijter et al. *Biochem. J.* 370, 737-749, 2003; Khochbin et al. *Curr. Opin. Gen. Dev.* 11, 162-166, 2001; Verdin et al. *Trends Gen.* 19, 286-293, 2003). HDAC 11 с молекулярной массой 39 кДа недавно клонирован и является гомологичным по отношению к членам семейства классов I и II (Gao et al. *J. Biol. Chem.* 277, 25748-25755, 2002). HATs и HDACs существуют в больших комплексах вместе с фактором транскрипции и платформенными белками (Fischle et al. *Mol Cell* 9, 45-47, 2002). Неожиданно оказалось, что только около 2% всех генов регулируются посредством гистонацетилирования (von Lint et al. *Gene Expression* 5, 245-253, 1996). Новые исследования, проведенные с SAHA (субериоланилид гидроксамовой кислоты) в клетках мультиплетной миеломы, показали, что эти транскрипционные изменения могут быть сгруппированы в различных функциональных генетических классах, важных, например, для регуляции апоптоза или пролиферации (Mitsiades et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, pp. 540, 2004).

Существуют субстраты, отличающиеся от гистоновых белков. Для HDACs они включают транскрипционные факторы, подобные p53 и TFII E, или шапероны, подобные Hsp90 (Johnstone & Licht, *Cancer Cell* 4, 13-18, 2003). Поэтому правильным названием для HDACs может быть «лизин-специфичные протеиндеацетилазы». Исходя из этих данных, ингибиторы HDACs действуют не только на структуру хроматина и генную транскрипцию, но также и на белковую функцию и стабильность посредством регулирования ацетилирования белка в общем. Эта функция HDACs в ацетилировании белка может быть также важной для понимания немедленной генной репрессии при обработке посредством HDIs (von Lint et al. *Gene Expression* 5, 245-253, 1996). В этом отношении белки, включаемые в онкогенную трансформацию и злокачественный рост клеток, имеют особое значение.

Различные публикации отмечают важность гистонацетилирования в развитии рака (обзор Kramer et al. *Trends Endocrin. Metabol.* 12, 294-300, 2001; Marks et al. *Nature Cancer Rev.* 1, 194-202, 2001). Такие болезни включают:

- (i) мутации HAT cAMP ответа элемент-связывающего белка (CBP), ассоциированные с синдромом Рубинштейна-Тэйби, предрасположением к раку (Murata et al. *Hum. Mol. Genet.* 10, 1071-1076, 2001);
- (ii) отклоняющийся от нормы рекрутмент HDAC1 активности вследствие транскрипционных факторов при остром промиелоцитарном лейкозе (APL) посредством рецептора α генного слияния PML-ретиноевой кислоты (He et al. *Nat. Genet.* 18, 126-135, 1998);
- (iii) отклоняющийся от нормы рекрутмент HDAC активности вследствие сверхэкспрессирующего BCL6 белка в не-Ходжкинской лимфоме (Dhordain et al. *Nucleic Acid. Res.* 26, 4645-4651, 1998) и, наконец,
- (iv) отклоняющийся от нормы рекрутмент HDAC активности вследствие образования AML-ETO гибридного белка при остром миелолейкозе (AML M2 подтип; Wang et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 10860-10865, 1998). В этом AML подтипе рекрутмент HDAC1 активности является причиной, приводящей к генному сайленсингу, блокированию дифференцировки и онкогенной трансформации;
- (v) HDAC1 нокаутированного гена мыши показал, что HDAC1 основательно функционирует при пролиферации эмбриональных стволовых клеток посредством регрессирующих циклинзависимых ингибиторов киназы p21^{Waf1} и p27^{Kip1} (Lagger et al. *Embo J.* 21, 2672-2681, 2002). Поскольку p21^{Waf1} индуцируется с помощью HDIs во многих линиях раковых клеток, HDAC1 может быть также решающим компонентом в пролиферации раковых клеток. Первичная siРНК, возникающая в экспериментах с нокдауном ге-

нов в HeLa клетках, подтверждает эту гипотезу (Glaser et al. 310, 529-536, 2003);

(vi) HDAC2 сверхэкспрессирует при карциноме толстой кишки при активации wnt/β-катенин/TCF пути передачи сигнала посредством потери белка при функциональном аденооматозном полипозе coli (APC) белка, как было сообщено недавно Zhu et al. (Cancer Cell 5, 455-463, 2004). На молекулярном уровне обзор опубликованных данных по различным HDAC ингибиторам, подобным трихостатину А (TSA), показал, что многие релевантные к раку гены могут положительно (up) или отрицательно (down) регулироваться. Они включают $p21^{CIP1}$, циклин Е, трансформирующий фактор роста β (TGFβ), p53 или von Hippel-Lindau (VHL) гены-супрессоры опухоли, которые являются положительно регулируемыми, в то время как Bcl-XL, bcl2, гипоксия-индуцируемый фактор (HIF)1α, вакулярный эндотелиальный фактор роста (VEGF) и циклин А/D являются отрицательно регулируемыми посредством HDAC ингибирования (обзор Kramer et al. Trends Endocrin. Metabol. 12, 294-300, 2001). HDAC ингибиторы задерживают клетки при G1 и G2/M внутри клеточного цикла и инактивируют клетки S-фазы, как показано на примере депептида (Sandor et al., British J. Cancer 83, 817-825, 2000). HDAC ингибиторные соединения индуцируют p53 и caspase3/8 независимый апоптоз и проявляют широкую антиопухолевую активность. Описана также антиангиогенная активность, которая может быть отнесена к отрицательной регуляции VEGF и HIF1α. В целом, HDAC ингибирование воздействует на опухолевые клетки на различных молекулярных уровнях и направлено на многочисленные клеточные белки.

Интересным оказалась найденная способность HDAC ингибиторов инициировать клеточную дифференцировку, и эта фармакологическая активность может способствовать также их противораковой активности. Недавно, например, было показано, что субериоланилайд гидроксамовой кислоты (SAHA) индуцирует дифференцировку клеточных линий рака молочной железы, например, посредством ресинтеза мембранных глобулярных белка молочного жира (MFMG), молочного жирового глобулярного белка и липида (Munster et al. Cancer Res. 61, 8492, 2001).

Можно отметить возрастающий рациональный подход к совместному действию HDAC ингибиторов и химиотерапии, а также с избирательно направленными против рака лекарствами. Например, совместное действие было обнаружено для SAHA с киназа/cdk ингибитором флавопиридолом (Alemenara et al. Leukemia 16, 1331-1343, 2002), для LAQ-824 с bcr-abl киназа ингибитором гливецидом в CML клетках (Nimmanapalli et al. Cancer Res. 63, 5126-5135, 2003) и для SAHA и трихостатина А (TSA) с этопозидом (VP16), цисплатина и доксорубицина (Kim et al. Cancer Res. 63, 7291-7300, 2003) и LBH589 с hsp90 ингибитором 17-аллиламино-деметокси-гелдамицином (17-AAG; George et al. Blood online, Oct.28, 2004). Было показано также, что HDAC ингибирование вызывает реэкспрессию рецепторов эстрогена или андрогена в раковых клетках грудной железы и простаты с потенциальным возвращением этих опухолей к антигормональной терапии (Yang et al. Cancer Res. 60, 6890-6894, 2000; Nakayama et al. Lab. Invest. 80, 1789-1796, 2000).

В литературе описаны HDAC ингибиторы различных классов химических соединений, из которых наибольшее значение представляют четыре класса, а именно: (i) аналоги гидроксамовых кислот, (ii) аналоги бензамида, (iii) циклические пептиды/пептолиды и (iv) аналоги жирных кислот. Недавно опубликован исчерпывающий обзор HDAC ингибиторов (Miller et al. J Med Chem 46, 5097-5116, 2003). Относительно специфичности ингибиторов гистондеацетилазы имеется ограниченное число публикаций. В общем, большинство HDI на основе гидроксаматов не специфичны в отношении класса I и II HDAC ферментов. Например, TSA ингибирует HDACs 1, 3, 4, 6 и 10 с величиной IC₅₀ около 20 нМ, в то время, как HDAC8 ингибируется с IC₅₀ 0,49 мкМ (Tatamiya et al., AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451). Но существуют исключения, подобные экспериментальному HDI тубацину, селективному по отношению к классу II фермента HDAC 6 (Haggarty et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100, 4389-4394, 2003). Кроме того, появляются данные о селективности бензамидных HDIs относительно класса I. MS-275 ингибирует класс I HDAC1 и 3 с IC₅₀ 0,51 мкМ и 1,7 мкМ, соответственно. По сравнению с этим класс II HDACs 4, 6, 8 и 10 ингибируется с IC₅₀ величинами >100 мкМ, 82,5 мкМ и 94,7 мкМ, соответственно (Tatamiya et al., AACR Annual Meeting 2004, Abstract #2451). Пока не ясно, действительно ли специфичность в отношении HDAC класса I или II ферментов или определенного единственного изофермента является лучшей в смысле терапевтической эффективности и индексирования.

Продолжаются клинические исследования рака с использованием таких HDAC ингибиторов, как: SAHA (Merck Inc.), валпроиновая кислота, FK228/депептид (Gloucester Pharmaceuticals/NCI), MS275 (Berlex-Schering), NVP LBH-589 (Novartis), PXD-101 (Topotarget/Curagen), MGCD0103 (methylgene Inc.) и пивалоилоксиметилбутират / Pivanex (Titan Pharmaceuticals). Эти исследования послужили первым доказательством клинической эффективности и в последнее время вышли вперед благодаря получению частичных или полных ответов при использовании FK228/депептида у пациентов с периферической Т-клеточной лимфомой (Plekarz et al. Blood, 98, 2865-2868, 2001).

В последних публикациях также показана возможность применения HDAC ингибиторов в лечении болезней, отличных от рака. Эти болезни включают системную красную волчанку (Mishra et al. J Clin Invest 111, 539-552, 2003; Reilly et al. J. Immunol. 173, 4171-4178, 2004), ревматоидный артрит (Chung et al. Mol. Therapy 8, 707-717, 2003; Nishida et al. Arthritis & Rheumatology 50, 3365-3376, 2004), воспали-

тельные болезни (Leoni et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 2995-3000, 2002) и нейродегенеративные болезни, подобные болезни Хантингтона (Steffan et al. Nature 413, 739-743, 2001, Hockly et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100(4):2041-6, 2003).

Противораковая химиотерапия основана на концепции предпочтительного уничтожения раковых клеток с неконтролируемой пролиферацией и пропорционального высокого содержания клеток в митозе. Стандартные лекарства противораковой химиотерапии в конце концов убивают раковые клетки благодаря стимуляции запрограммированной клеточной смерти («апоптоза») посредством направленного действия на основные клеточные процессы и молекулы, а именно на: РНК/ДНК (алкилирующие и карбамилирующие агенты, аналоги платины и ингибиторы топоизомеразы), метаболизм (лекарства этого класса называются антиметаболитами), а также митотический веретенообразный аппарат (ингибиторы стабилизации и дестабилизации трубочек). Ингибиторы гистондеацетилазы (HDIs) составляют новый класс противораковых лекарств с активностью, индуцирующую дифференцировку и апоптоз. Посредством целенаправленного действия на гистондеацетилазу, HDIs оказывают воздействие на гистон (белок) ацетилирование и структуру хроматина, включая комплекс транскрипционного репрограммирования, иллюстрируемого реактивацией опухолевых супрессорных генов и репрессией онкогенов. Помимо воздействия на ацетилирование N-концевых лизиновых остатков в ядерных гистоновых белках, существуют негистоновые мишени, важные для биологии раковых клеток, подобные хитшоковому белку 90 (Hsp90) или p53 опухолевому супрессорному белку. Медицинское применение HDIs не ограничивается раковой терапией, поскольку обнаружена их эффективность на моделях воспалительных заболеваний, ревматоидного артрита и нейродегенеративных болезней.

Известный уровень техники

Бензоил или ацетилзамещенные пирролилпропенамиды описаны в публикациях в качестве HDAC ингибиторов, где ацильная группа находится в положении 2 или 3 пиррольного кольца. (Mai et al., Journal Med. Chem. 2004, Vol. 47, No. 5, 1098-1109). Далее в патенте US 4960787 описаны производные пирролилзамещенных гидроксамовых кислот в качестве ингибиторов липоксигеназы или в патенте US 6432999 в качестве ингибиторов циклооксигеназы.

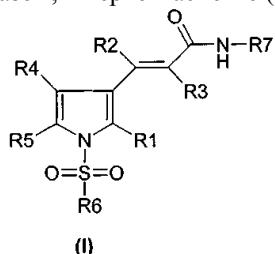
Различные соединения, которые, как отмечено, являются HDAC ингибиторами, приведены в WO 01/38322; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 24, 5097-5116; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 4, 512-524; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 5, 820-830; и в Current Opinion Drug Discovery 2002, Vol. 5, 487-499.

Однако остается необходимость в разработке новых, достаточно толерантных и более эффективных ингибиторов HDACs.

Описание изобретения

Было найдено, что производные N-сульфонилпиррола, более подробно описанные ниже, существенно отличаются от известных из уровня техники соединений и являются эффективными ингибиторами гистондеацетилазы и обладают неожиданными и особенно перспективными свойствами.

Изобретение относится, таким образом, в первом аспекте (аспект 1) к соединениям формулы I



где R1 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R2 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R3 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R4 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R5 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R6 обозначает -T1-Q1, где

T1 обозначает связь или C₁-C₄алкилен,

Q1 обозначает Ar1, Aa1, Hh1 или Ah1, где

Ar1 обозначает фенил или R61- и/или R62-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь и

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, гидроксиC₂-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 необязательно замещен R6111 и/или R6112, и обозначает моноциклическое или конденсированное бициклическое 5-10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, в

котором

R6111 обозначает галоген или C₁-C₄алкил,

R6112 обозначает C₁-C₄алкил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил, или

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу, тиоморфолиногруппу, S-оксотиоморфолиногруппу, S,S-диоксотиоморфолиногруппу, пиперидиногруппу, пирролидиногруппу, пиперазиногруппу или 4N-(C₁-C₄алкил)пиперазиногруппу, либо

T2 обозначает C₁-C₄алкилен, или C₂-C₄алкилен с включенным в цепь атомом кислорода, и

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, гидроксиC₂-C₄алкил, C₁-C₄алкокси-C₂-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 не обязательно замещен R6111 и/или R6112, и обозначает моноциклическое или конденсированное бициклическое 5-10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, где

R6111 обозначает галоген или C₁-C₄алкил,

R6112 обозначает C₁-C₄алкил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил, или

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу, тиоморфолиногруппу, S-оксотиоморфолиногруппу, S,S-диоксотиоморфолиногруппу, пиперидиногруппу, пирролидиногруппу, пиперазиногруппу, 4N-(C₁-C₄алкил)пиперазиногруппу, имидазологруппу, пиррологруппу или пиразологруппу,

R62 обозначает C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, галоген, цианогруппу, C₁-C₄алкоксиC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбониламиногруппу или C₁-C₄алкилсульфониламиногруппу,

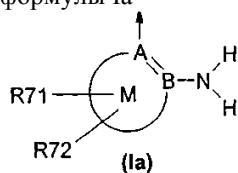
Aa1 обозначает бисарильный радикал, состоящий из двух арильных групп, которые независимо выбраны из группы, состоящей из фенила и нафтила, и которые связаны между собой простой связью,

Hh1 обозначает бисгетероарильный радикал, состоящий из двух гетероарильных групп, которые независимо выбраны из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и которые связаны между собой простой связью,

Ah1 обозначает гетероариларильный или арилгетероарильный радикалы, включающие гетероарильную группу, выбранную из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и арильная группа выбрана из группы, состоящей из фенила и нафтила, при этом названные гетероарильная и арильная группы связаны между собой простой связью,

R7 обозначает гидроксил или Cycl, где

Cycl обозначает кольцевую систему формулы Ia



в которой

A обозначает C (углерод),

B обозначает C (углерод),

R71 обозначает водород, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкоксигруппу,

R72 обозначает водород, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкоксигруппу,

M с включенными A и B обозначает или кольцо Ar2, либо кольцо Har2, где

Ar2 обозначает бензольное кольцо,

Har2 обозначает моноциклическое 5- или 6-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

и солям этих соединений.

Изобретение относится во втором аспекте (аспект 2) к соединениям формулы I, где

R1 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R2 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R3 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R4 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R5 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R6 обозначает -T1-Q1, где

T1 обозначает связь или C₁-C₄алкилен,

Q1 обозначает Ar1, Aa1, Hh1 или Ah1, где

Ar1 обозначает фенил или R61- и/или R62-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил, или -T2-N(R611)R612, где

T2 обозначает связь, C₁-C₄алкилен или C₂-C₄алкилен с включенным в цепь атомом кислорода,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, гидроксиC₂-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 необязательно замещен R6111 и/или R6112, и обозначает моноциклическое или конденсированное бициклическое 5-10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, где

R6111 обозначает галоген или C₁-C₄алкил,

R6112 обозначает C₁-C₄алкил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил,

R62 обозначает C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, галоген, цианогруппу, C₁-C₄алкоксиC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбониламиногруппу или C₁-C₄алкилсульфониламиногруппу,

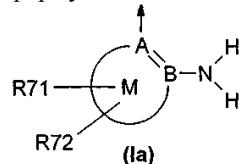
Aa1 обозначает бисарильный радикал, состоящий из двух арильных групп, которые независимо выбраны из группы, состоящей из фенила и нафтила, и которые связаны между собой простой связью,

Hh1 обозначает бисгетероарильный радикал, состоящий из двух гетероарильных групп, которые независимо выбраны из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и которые связаны между собой простой связью,

Ah1 обозначает гетероариларильный или арилгетероарильный радикалы, включающие гетероарильную группу, выбранную из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и арильная группа выбрана из группы, состоящей из фенила и нафтила, при этом названные гетероарильная и арильная группы связаны между собой простой связью,

R7 обозначает гидроксил или Cys1, где

Cys1 обозначает кольцевую систему формулы Ia



в которой

A обозначает C (углерод),

B обозначает C (углерод),

R71 обозначает водород, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкоксигруппу,

R72 обозначает водород, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкоксигруппу,

M с включенными A и B обозначает или кольцо Ar2, либо кольцо Har2, где

Ar2 обозначает бензольное кольцо,

Har2 обозначает моноциклическое 5- или 6-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

и солям этих соединений.

C₁-C₄алкил представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. В качестве примеров могут быть отмечены бутильный, изобутильный, вторбутильный, трет-бутильный, пропильный, изопропильный и, предпочтительно, этильный и метильный радикалы.

C₂-C₄алкил представляет собой линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 2 до 4 атомов углерода. В качестве примеров могут быть отмечены бутильный, изобутильный, вторбутильный, трет-бутильный, пропильный, изопропильный и, предпочтительно, этильный и пропильный радикалы.

C₁-C₄алкилен представляет собой разветвленный или, прежде всего, линейный алкиленовый радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. В качестве примеров могут быть названы метиленовый (-CH₂-), этиленовый (-CH₂-CH₂-), триметиленовый (-CH₂-CH₂-CH₂-) и тетраметиленовый (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) радикалы.

C₂-C₄алкилен, включающий атом кислорода, представляет собой линейный алкиленовый радикал, имеющий от 1 до 4 атомов углерода, и соответственно включающий в цепь кислородный атом, например, такой, как [-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-] радикал.

C₁-C₄алкоксигруппа представляет собой радикал, который кроме атома кислорода содержит линейный или разветвленный алкильный радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода. Примерами могут

служить бутоксирадикал, изобутоксирадикал, втор-бутоксирадикал, трет-бутоксирадикал, пропоксирадикал, изопропоксирадикал и, предпочтительно, этоксирадикал и метоксирадикал.

$C_1\text{-}C_4\text{алокси}C_1\text{-}C_4\text{алкил}$ представляет собой один из упомянутых выше $C_1\text{-}C_4\text{алкильных}$ радикалов, замещенных одним из названных выше $C_1\text{-}C_4\text{алоксирадикалов}$. Примерами могут служить метоксиэтильный, метоксиэтильный и изопропоксиэтильный радикалы, в частности, 2-метоксиэтильный и 2-изопропоксиэтильный радикалы.

$C_1\text{-}C_4\text{алокси}C_2\text{-}C_4\text{алкил}$ представляет собой один из упомянутых выше $C_2\text{-}C_4\text{алкильных}$ радикалов, замещенных одним из названных выше $C_1\text{-}C_4\text{алоксирадикалов}$. Примерами могут служить метоксиэтильный, этоксиэтильный и изопропоксиэтильный радикалы, в частности, 2-метоксиэтильный, 2-этоксиэтильный и 2-изопропоксиэтильный радикалы.

$C_1\text{-}C_4\text{алокси}C_2\text{-}C_4\text{алкил}$ представляет собой один из упомянутых выше $C_2\text{-}C_4\text{алкильных}$ радикалов, замещенных гидроксирадикалом. Примерами могут служить 2-гидроксиэтильный или 3-гидроксипропильный радикалы.

$C_1\text{-}C_4\text{алкил}$ представляет собой один из упомянутых выше $C_1\text{-}C_4\text{алкильных}$ радикалов, замещенных фенильным радикалом. Примерами могут служить бензильный и фенэтильный радикалы.

Галоген в рамках изобретения обозначает бром, в особенности, хлор и фтор.

$C_1\text{-}C_4\text{алкилкарбонил}$ представляет собой радикал, содержащий кроме карбонильной группы один из упомянутых выше $C_1\text{-}C_4\text{алкильных}$ радикалов. Примером может служить ацетильный радикал.

$C_1\text{-}C_4\text{алкилкарбониламиногруппа}$ представляет собой аминорадикал, замещенный одним из упомянутых выше $C_1\text{-}C_4\text{алкилкарбонильных}$ радикалов. Примером может служить ацетамидорадикал $[\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{-NH-}]$.

$C_1\text{-}C_4\text{алкилсульфониламиногруппа}$ представляет собой, например, пропилсульфониламинорадикал $[\text{C}_3\text{H}_7\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}]$, этилсульфониламинорадикал $[\text{C}_2\text{H}_5\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}]$ и метилсульфониламинорадикал $[\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{NH-}]$.

$Aa1$ обозначает бисарильный радикал, состоящий из двух арильных групп, которые независимо выбраны из группы, состоящей из фенила и нафтила, и которые связаны между собой простой связью. $Aa1$ может включать, не ограничивая при этом, например, 1,1'-бифенил-4-ил или 1,1'-бифенил-3-ил.

$Hh1$ обозначает бисгетероарильный радикал, состоящий из двух гетероарильных групп, которые независимо выбраны из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и которые связаны между собой простой связью.

$Hh1$ может включать, не ограничивая при этом, битиофенил, бипиридилил, пиразолилпиридинил (в частности, пиразол-1-илпиридинил), имидазолилпиридинил (в частности, имидазол-1-илпиридинил) или пиридинилтиофенил, например, 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил радикал.

Более конкретно примеры $Hh1$ радикалов могут включать пиридинилтиофенил, например, 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил.

$Ah1$ обозначает гетероариларильный или арилгетероарильный радикалы, включающие гетероарильную группу, выбранную из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и арильная группа выбрана из группы, состоящей из фенила и нафтила, при этом названные гетероарильная и арильная группы связаны между собой простой связью.

$Ah1$ радикал может быть присоединен к исходной молекулярной группе либо через названный гетероарильный, либо через названный арильный фрагменты.

Особые варианты $Ah1$ радикалов относятся к гетероарилфенильным радикалам, например, 3-(гетероарил)фенильному или 4-(гетероарил)фенильному радикалу.

$Ah1$ может включать, не ограничивая при этом, фенилтиофенильный или фенилпиридилильный радикалы.

Альтернативно, $Ah1$ может включать, не ограничивая при этом, фуранилфенильный, пиразолилфенильный (например, пиразол-1-илфенил или 1Н-пиразол-4-илфенил), имидазолилфенильный (например, имидазол-1-илфенил) или пиридинилфенильный радикалы.

Конкретно, примеры $Ah1$ радикалов могут включать 3-(пиразолил)фенил, 4-(пиразолил)фенил, 4-(пиридинил)фенил или 3-(пиридинил)фенил.

Более конкретно, примеры $Ah1$ радикалов могут включать 3-(пиразол-1-ил)фенил, 4-(пиразол-1-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил или 4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил.

Установлено, что каждый из радикалов $Hh1$ и $Ah1$ связан с фрагментом $T1$ предпочтительно через углеродный атом кольца.

$Har1$ не обязательно замещен $R6111$ и/или $R6112$, и обозначает моноциклический или конденсированный бициклический 5-10-членный ненасыщенный (гетероароматический) гетероарильный радикал, включающий от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Конкретно, следует упомянуть конденсированные, в частности, конденсированные с бензолом, бициклические 9- или 10-членные гетероарильные радикалы, включающие от одного до трех,

особенно, один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Примеры Har1 включают, не ограничивая, тиофенил, фуранил, пирролил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридинил, пиразинил или пиридазинил; и, в частности, их стабильные бензоконденсированные производные такие, как бензотиофенил, бензофуран, индолил, бензоксазолил, бензотиазолил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензофуразонил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил или циннолинил; и пуринил, индолизинил, нафтиридинил или птеридинил.

Конкретно, примеры Har1 радикалов могут включать пиридинил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил и индолил, такие как, например, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, бензимидазол-2-ил, бензоксазол-2-ил, бензофуран-2-ил, бензофуран-3-ил, бензотиофен-2-ил, бензотиофен-3-ил, индол-2-ил, индол-3-ил или индол-5-ил.

Конкретнее, примером Har1 радикала может быть индолил такой, как, например, индол-2-ил, индол-3-ил или индол-5-ил.

Еще конкретнее, примером Har1 радикала может быть пиридинил такой, как, например, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил.

В качестве дополнительных примеров Har1 могут быть отмечены R6111- и/или R6112-замещенные производные упомянутых выше в качестве примеров Har1 радикалов.

Har1-C₁-C₄алкил означает один из упомянутых выше C₁-C₄алкильных радикалов, таких как метил, этил или пропил, замещенных упомянутыми выше Har1 радикалами такими, как, например, имидазолил, бензимидазолил, индолил или пирролил и подобными или их замещенными производными. В качестве примеров могут быть отмечены, без ограничения, пиридинилметил (например, пиридин-3-илметил), имидазолилметил, пирролилметил, 2-имидаэолилметил (например, 2-имидаэол-5-илтил), 2-пиридинилтил, 3-(бензофуран-2-ил)пропил, 3-(бензимидазол-2-ил)пропил, 2-индолилтил (например, 2-индол-2-илтил или 2-индол-3-илтил), индолилметил (например, индол-2-илметил, индол-3-илметил или индол-5-илметил), 2-бензимидазолилтил (например, 2-бензимидазол-2-илтил), бензимидазолилметил (например, бензимидазол-2-илметил), и им подобные.

Конкретно, примеры Har1-C₁-C₄алкильных радикалов могут включать пиридинилметил (например, пиридин-3-илметил или пиридин-4-илметил), 2-пиридинилтил (например, 2-пиридин-3-илтил), индолилметил (например, индол-2-илметил, индол-3-илметил или индол-5-илметил) или 2-индолилтил (например, 2-индол-2-илтил или 2-индол-3-илтил).

Более конкретно, примеры Har1-C₁-C₄алкильных радикалов могут включать пиридин-3-илметил, пиридин-4-илметил, 2-пиридин-3-илтил, индол-2-илметил, индол-3-илметил, индол-5-илметил, 2-индолил-2-илтил или 2-индолил-3-илтил.

В радикале Har1-C₁-C₄алкил, как было установлено, фрагмент Har1 связан с Har1-C₁-C₄алкилом через кольцевой углеродный атом.

Один вариант таких Har1-C₁-C₄алкильных радикалов, в которых Har1 фрагмент обозначает конденсированное бициклическое кольцо, содержащее бензольное кольцо, относится к таким радикалам, в которых, Har1 фрагмент предпочтительно связан с C₁-C₄алкильным фрагментом через углеродный атом кольца, включающего один или более гетероатомов.

Другой вариант таких Har1-C₁-C₄алкильных радикалов, в которых Har1 фрагмент обозначает конденсированное бициклическое кольцо, содержащее бензольное кольцо, относится к таким радикалам, в которых, Har1 фрагмент предпочтительно связан с C₁-C₄алкильным фрагментом через углеродный атом бензольного кольца.

Har2 обозначает моноциклическое 5- или 6-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Har2 может включать, не ограничивая, тиофен, оксазол, изооксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, пиразол, триазол, тиадиазол, оксадиазол, пиридин, пиридинил, пиразин или пиридазин.

Конкретно, примером Har2 радикала может быть пиридин.

Cyc1 обозначает циклическую систему формулы Ia, которая соединена с атомом азота карбоксамидной группы через фрагмент A. Cyc1 может включать, не ограничивая, 2-аминофенил, замещенный R71 и/или R72.

Нафтил, один или как часть другой группы, включает нафтилин-1-ил и нафтилин-2-ил.

Согласно настоящему изобретению, следует понимать, что когда две структурные части соединений по настоящему изобретению связаны через составную часть, обозначенную, как «связь», тогда две названные части непосредственно присоединены друг к другу через простую связь.

В общем, если не указано иначе, гетероциклические группы, упомянутые в данном описании, относятся ко всем их возможным изомерным формам.

Гетероциклические группы, упомянутые в данном описании, если не указано иначе, относятся, в частности, ко всем их возможным изомерам положения.

Таким образом, например, термин пиридил или пиридинил, отдельно или как часть другой группы, включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил. Составные части, которые необязательно заме-

щены, как установлено в описании, могут быть замещены, если не указано иначе, в любом возможном положении.

Карбоциклические группы, отдельно или в составе других групп, как отмечено в данном описании, могут быть замещены рассмотренными заместителями или исходными молекулярными группами, если не указано иначе, при любом способном к замещению углеродном кольцевом атоме.

Гетероциклические группы, отдельно или в составе других групп, как отмечено в данном описании, могут быть замещены рассмотренными заместителями или исходными молекулярными группами, если не указано иначе, в любом возможном положении таком, например, как любой способный к замещению кольцевой углеродный атом или кольцевой атом азота.

Кольца, содержащие способные к кватернизации кольцевые атомы азота (-N=) иминного типа, могут быть предпочтительно не кватернированы по этим кольцевым атомам азота иминного типа с помощью названных заместителей или исходных молекулярных групп.

Предполагается, что любой гетероатом или гетероцикл с ненасыщенными валентностями, упомянутый в данном описании, имеет атом(ы) водорода в соответствии с валентностями.

Если любая переменная величина встречается более одного раза в любой составной части, каждое определение является независимым.

Подходящими солями соединений формулы 1 - в зависимости от замещения - являются, в частности, все кислотно-аддитивные соли или все соли с основаниями. Особенno следует отметить фармакологически приемлемые соли неорганических и органических кислот и оснований, обычно применяемые в фармации. Подходящими являются водонерастворимые и, особенно водорастворимые кислотно-аддитивные соли с такими кислотами, как, например, хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, D-глюконовая кислота, бензойная кислота, 2-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, масляная кислота, сульфосалициловая кислота, малеиновая кислота, лауроновая кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, эмбоновая кислота, стеариновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или 3-гидрокси-2-нафтойная кислота, причем, при получении солей кислоты используются в эквимолярном соотношении или различных соотношениях в зависимости от того, является кислотаmono- или полиосновной кислотой, и от требуемой соли.

С другой стороны, соли с основаниями - в зависимости от замещения - также являются подходящими. В качестве примеров солей с основаниями отмечаются соли лития, натрия, калия, кальция, алюминия, магния, титана, аммония, меглуминовые (meglumine) или гуанидиновые соли, причем основания при получении соли также используются в эквимолярном или различных соотношениях.

Фармакологически неприемлемые соли, которые могут быть получены, например, в качестве продуктов реакций при получении соединений по изобретению в промышленном масштабе, могут быть превращены в фармакологически приемлемые соли с помощью методов, известных специалистам в данной области техники.

Специалистам в данной области техники известно, что соединения по изобретению, а также и их соли могут, например, при выделении в кристаллической форме, содержать различные количества растворителей. Изобретение поэтому включает в свой объем также все сольваты и, в частности, все гидраты соединений формулы 1, а также все сольваты и, в частности, все гидраты солей соединений формулы 1

Заместители R61 и R62 соединений формулы I могут быть присоединены в о-, м- или п-положение по отношению к положению присоединения фенильного кольца к T1, при этом предпочтительным является присоединение в м- или, в частности, в п-положение.

В другом варианте, Ar1 обозначает фенил, который монозамещен R61, при этом предпочтительным является присоединение R61 в м- или п-положение относительно положения присоединения фенильного кольца к T1.

В еще одном варианте, Ar1 обозначает фенил, который монозамещен R61, при этом предпочтительным является присоединение R61 в п-положение относительно положения присоединения фенильного кольца к T1.

Тем не менее в еще одном варианте, Ar1 обозначает фенил, который монозамещен R61, при этом предпочтительным является присоединение R61 в м-положение относительно положения присоединения фенильного кольца к T1.

Соединения согласно аспекту 1 по настоящему изобретению, более заслуживающие внимание, являются соединениями формулы I, где

R1 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R2 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R3 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R4 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R5 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R6 обозначает -T1-Q1, где

T1 обозначает связь или C₁-C₄алкилен,

Q1 обозначает Ar1, Aa1, Hh1 или Ah1, где

Ar1 обозначает фенил, или R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил, или -T2-N(R611)R612, где

либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 обозначает или

моноциклическое 5-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из группы, включающей азот, кислород и серу, или

моноциклическое 6-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один или два атома азота, или

конденсированное бициклическое 9-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из группы, включающей азот, кислород и серу, или

конденсированное бициклическое 10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, включающей азот, кислород и серу, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил,

или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу; или

T2 обозначает C₁-C₄алкилен,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 обозначает или

моноциклическое 5-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из группы, включающей азот, кислород и серу, или

моноциклическое 6-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один или два атома азота, или

конденсированное бициклическое 9-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из группы, включающей азот, кислород и серу, или

конденсированное бициклическое 10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, включающей азот, кислород и серу, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил, или

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает бифенильный радикал,

Hh1 обозначает бипиридинил, пиразолипиридинил, имидазолипиридинил или пиридинилтиофенил радикалы,

Ah1 обозначает пиридинилфенил, пиразолилфенил или имидазолилфенил радикалы,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,

и соли этих соединений.

Соединения согласно аспекту 2 по настоящему изобретению, заслуживающие большего внимания, являются соединениями формулы I, где

R1 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R2 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R3 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R4 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R5 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R6 обозначает -T1-Q1, где

T1 обозначает связь или C₁-C₄алкилен,

Q1 обозначает Ar1 или Aa1, где

Ar1 обозначает фенил, или R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил, или -T2-N(R611)R612, где

T2 обозначает связь или C₁-C₄алкилен,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где Har1 обозначает имидазолил, бензимидазолил, индолил или пирролил,

R612 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

Aa1 обозначает бифенильный радикал, R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил, и соли этих соединений.

Соединения согласно аспекту 1 по настоящему изобретению, заслуживающие особого внимания,

являются соединениями формулы I, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1 или Ah1, где

T1 обозначает связь или C₁-C₂алкилен,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил, или

R61-замещенный фенил, где R61 обозначает C₁-C₄алкил, или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₂алкил или Har1-C₁-C₂алкил, где

Har1 обозначает пиридинил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил или индолил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₃алкил, или

или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу, либо

T2 обозначает C₁-C₂алкилен,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₂алкил или Har1-C₁-C₂алкил, где

Har1 обозначает пиридинил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил или индолил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₃алкил,

или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает бифенильный радикал,

Hh1 обозначает бипиридилил, пиразолилпиридинил, имидазолилпиридинил или пиридинилтиофенил радикалы,

Ah1 обозначает пиридинилфенил, пиразолилфенил или имидазолилфенил радикалы,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,

и соли этих соединений.

Соединения согласно аспекту 2 по настоящему изобретению, заслуживающие особого внимания, являются соединениями формулы I, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1 или бифенил, где

T1 обозначает связь или C₁-C₂алкилен,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил, или R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил или -T2-N(R611)R612, где

T2 обозначает связь или C₁-C₂алкилен,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₂алкил, где

Har1 обозначает бензимидазолил или индолил,

R612 обозначает C₁-C₄алкил,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,

и соли этих соединений.

Соединения согласно аспекту 1 по настоящему изобретению, заслуживающие наибольшего внимания, являются соединениями формулы I, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где

T1 обозначает связь,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил, или R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил или -T2-N(R611)R612, где либо
 T2 обозначает связь,
 R611 обозначает C₁-C₄алкил и
 R612 обозначает C₁-C₄алкил, либо
 T2 обозначает C₁-C₂алкилен,
 R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₂алкил или Har1-C₁-C₂алкил, где
 Har1 обозначает пиридинил или индолил и
 R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₃алкил,
 или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где
 Het1 обозначает морфолиногруппу,
 Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,
 Hh1 обозначает пиридинилтиофенил радикал,
 Ah1 обозначает 3-(пиридинил)фенил, 3-(пиразолил)фенил, 4-(пиридинил)фенил или 4-(пиразолил)фенил радикалы,
 R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,
 и соли этих соединений.
 Соединения согласно аспекту 2 по настоящему изобретению, заслуживающие наибольшего внимания, являются соединения формулы I, где
 R1 обозначает водород,
 R2 обозначает водород,
 R3 обозначает водород,
 R4 обозначает водород,
 R5 обозначает водород,
 R6 обозначает -T1-Q1, бифенил или бензил, где
 T1 обозначает связь,
 Q1 обозначает Ar1, где
 Ar1 обозначает R61-замещенный фенил, в частности 4-(R61)фенил где
 R61 обозначает метил, диметиламиногруппу или -T2-N(R611)R612, где
 T2 обозначает метилен,
 R611 обозначает метил или 2-(индол-2-ил)этил,
 R612 обозначает метил,
 R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,
 и соли этих соединений.
 Из соединений согласно аспекту 1 по настоящему изобретению следует отметить такие соединения формулы I, где
 R1 обозначает водород,
 R2 обозначает водород,
 R3 обозначает водород,
 R4 обозначает водород,
 R5 обозначает водород,
 R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где
 T1 обозначает связь,
 Q1 обозначает Ar1, где
 Ar1 обозначает фенил, 3-(R61)фенил или 4-(R61)фенил, где
 R61 обозначает метил или -T2-N(R611)R612, где либо
 T2 обозначает связь,
 R611 обозначает метил и
 R612 обозначает метил, либо
 T2 обозначает метилен,
 R611 обозначает водород, метил, изобутил, бензил, Har1-метил или 2-(Har1)этил, где
 Har1 обозначает пиридинил или индолил и
 R612 обозначает водород, метил или 2-гидроксистил,
 или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где
 Het1 обозначает морфолиногруппу,
 Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,
 Hh1 обозначает пиридинилтиофенильный радикал,
 Ah1 обозначает 3-(пиридинил)фенил, 3-(пиразолил)фенил, 4-(пиридинил)фенил или 4-(пиразолил)фенил радикалы,
 R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,
 и соли этих соединений.

Более выделяемыми соединениями формулы I согласно аспекту 1 по настоящему изобретению являются соединения, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где

T1 обозначает связь,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил, 3-(R61)фенил или 4-(R61)фенил, где

R61 обозначает метил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает метил и

R612 обозначает метил, либо

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает водород, метил, изобутил, бензил, Har1-метил или 2-(Har1)этил, где

Har1 обозначает пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, индол-2-ил, индол-3-ил или индол-5-ил и

R612 обозначает водород, метил или 2-гидроксиэтил, или

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,

Hh1 обозначает 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил,

Ah1 обозначает 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиразол-1-ил)фенил, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиразол-1-ил)фенил или 4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,
и соли этих соединений.

Соединениями формулы I согласно аспекту 1 по настоящему изобретению, которые следует особо выделить, являются соединения, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где

T1 обозначает связь,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил, 3-(R61)фенил или 4-(R61)фенил, где

R61 обозначает метил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает метил и

R612 обозначает метил, либо

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает водород, изобутил, бензил, Har1-метил или 2-(Har1)этил, где

Har1 обозначает пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, индол-2-ил, индол-3-ил или индол-5-ил и

R612 обозначает водород, либо

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает метил или 2-(Har1)этил, где

Har1 обозначает индол-2-ил и

R612 обозначает метил, либо

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает 2-(Har1)этил, где

Har1 обозначает индол-2-ил и

R612 обозначает 2-гидроксиэтил, либо

T2 обозначает метилен и

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,

Hh1 обозначает 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил,

Ah1 обозначает 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиразол-1-ил)фенил, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиразол-1-ил)фенил или 4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил,

R7 обозначает гидроксил,
и соли этих соединений.

Дополнительно, соединениями формулы I согласно аспекту 1 по настоящему изобретению, которые следует особо выделить, являются соединения, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где

T1 обозначает связь,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил, 3-(R61)фенил или 4-(R61)фенил, где

R61 обозначает метил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает метил и

R612 обозначает метил, либо

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает водород, изобутил, бензил, Har1-метил или 2-(Har1)этил, где

Har1 обозначает пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, индол-3-ил или индол-5-ил и

R612 обозначает водород, либо

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает метил или 2-(Har1)этил, где

Har1 обозначает индол-2-ил и

R612 обозначает метил, либо

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает 2-(Har1)этил, где

Har1 обозначает индол-2-ил и

R612 обозначает 2-гидроксиэтил, либо

T2 обозначает метилен и

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,

Hh1 обозначает 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил,

Ah1 обозначает 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиразол-1-ил)фенил, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиразол-1-ил)фенил или 4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил,

R7 обозначает 2-аминофенил,

и соли этих соединений.

Особенный интерес среди соединений по настоящему изобретению представляют соединения по этому изобретению, которые включают в себя, в объеме настоящего изобретения, одну или, если возможно, комбинацию большего числа следующих вариантов.

Один вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R7 обозначает гидроксил.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R7 обозначает Cyc1, при этом в подварианте Cyc1 обозначает 2-фенил.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R7 обозначает 2-аминофенил.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R6 обозначает Aa1.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R6 обозначает Ar1 или -CH₂-Ar1.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где Ar1 обозначает R61-замещенный фенил.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где Ar1 обозначает фенил, монозамещенный R61 в м-положении относительно места связывания

фенильного кольца с Т1.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где Ar1 обозначает фенил, монозамещенный R61 в п- положении относительно места связывания фенильного кольца с Т1.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R6 обозначает Hh1.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R6 обозначает Ah1.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где Т2 обозначает связь.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где Т2 обозначает C₁-C₄алкилен такой, как, например, метилен.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R6 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает -T2-N(R611)R612, где

T2 обозначает связь.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R6 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает -T2-N(R611)R612, где

T2 обозначает C₁-C₄алкилен такой, как, например, метилен.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и

R6 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает любое соединение, выбранное из группы, включающей 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-диметиламинофенил, 4-диметиламинофенил, 3-аминометилфенил, 4-аминометилфенил, 3-(морфолин-4-илметил)фенил, 4-(морфолин-4-илметил)фенил, 3-(N-бензиламинометил)фенил, 3-(N-изобутиламинометил)фенил, 4-(N-бензиламинометил)фенил, 4-(N-изобутиламинометил)фенил, 3-[N-(пиридинилметил)аминометил]фенил, 3-[N-(индолилметил)аминометил]фенил, 4-[N-(пиридинилметил)аминометил]фенил, 4-[N-(индолилметил)аминометил]фенил, 3-(N,N-диметиламинометил)фенил, 4-(N,N-диметиламинометил)фенил, 3-[N,N-(2-индолилэтил)метиламинометил]фенил, 4-[N,N-(2-индолилэтил)метиламинометил]фенил, 3-[N,N-(2-индолилэтил)-(2-гидроксиэтил)аминометил]фенил и 4-[N,N-(2-индолилэтил)-(2-гидроксиэтил)аминометил]фенил.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и

R6 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает бифенильный радикал.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и

R6 обозначает Ha1, где

Ha1 обозначает пиридинилтиофенильный радикал.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и

R6 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает 3-(пиразолил)фенил, 4-(пиразолил)фенил, 4-(пиридинил)фенил или 3-(пиридинил)фенил.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и R7 обозначает гидроксил.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и R7 обозначает Cys1.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и R7 обозначает 2-аминофенил.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и R7 обозначает аминопиридилил.

Следующий вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям фор-

мулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и
R6 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает любое соединение, выбранное из группы, включающей 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-диметиламинофенил, 4-диметиламинофенил, 3-аминометилфенил, 4-аминометилфенил, 3-(морфолин-4-илметил)фенил, 4-(морфолин-4-илметил)фенил, 3-(N-бензиламинометил)фенил, 3-(N-изобутиламинометил)фенил, 4-(N-бензиламинометил)фенил, 4-(N-изобутиламинометил)фенил, 3-[N-(пиридин-3-илметил)аминометил]фенил, 3-[N-(пиридин-4-илметил)аминометил]фенил, 3-[N-(индол-5-илметил)аминометил]фенил, 3-[N-(индол-3-илметил)аминометил]фенил, 4-[N-(пиридин-3-илметил)аминометил]фенил, 4-[N-(пиридин-4-илметил)аминометил]фенил 4-N-(индол-5-илметил)аминометил]фенил, 4-[N-(индол-3-илметил)аминометил]фенил, 3-(N,N-диметиламинометил)фенил, 4-(N,N-диметиламино-метил)фенил, 3-[N,N-(2-индол-2-илэтил)метиламинометил]фенил, 4-[N,N-(2-индол-2-илэтил)метилами-нометил]фенил, 3-{N,N-[2-(индол-2-ил)этил]-(2-гидроксиэтил)аминометил}фенил и 4-{N,N-[2-(индол-2-ил)этил]-(2-гидроксиэтил)аминометил}фенил,

R7 обозначает гидроксил,

и их солям.

Другой особый вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород,
R6 обозначает Aa1, где

Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,

R7 обозначает гидроксил,

и их солям.

Другой особый вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород,
R6 обозначает Ha1, где

Ha1 обозначает 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил, и

R7 обозначает гидроксил,

и их солям.

Другой особый вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород,
R6 обозначает Ah1, где

Ah1 обозначает 3-(пиразол-1-ил)фенил, 4-(пиразол-1-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил или 4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил,

R7 обозначает гидроксил,
и их солям.

Другой особый вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород и
R6 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает любое соединение, выбранное из группы, включающей 3-метилфенил, 4-метилфенил, 3-диметиламинофенил, 4-диметиламинофенил, 3-аминометилфенил, 4-аминометилфенил, 3-(морфолин-4-илметил)фенил, 4-(морфолин-4-илметил)фенил, 3-(N-бензиламинометил)фенил, 3-(N-изобутиламинометил)фенил, 4-(N-бензиламинометил)фенил, 4-(N-изобутиламинометил)фенил, 3-[N-(пиридин-3-илметил)аминометил]фенил, 3-[N-(пиридин-4-илметил)аминометил]фенил, 3-[N-(индол-5-илметил)аминометил]фенил, 3-[N-(индол-3-илметил)аминометил]фенил, 4-[N-(пиридин-3-илметил)аминометил]фенил, 4-[N-(пиридин-4-илметил)аминометил]фенил 4-N-(индол-5-илметил)аминометил]фенил, 4-[N-(индол-3-илметил)аминометил]фенил, 3-(N,N-диметиламинометил)фенил, 4-(N,N-диметилами-нометил)фенил, 3-{N,N-[2-(индол-2-ил)этил]метиламинометил}фенил, 4-{N,N-[2-(индол-2-ил)этил]метиламинометил}фенил, 3-{N,N-[2-(индол-2-ил)этил]-(2-гидроксиэтил)аминометил}фенил и 4-{N,N-[2-(индол-2-ил)этил]-(2-гидроксиэтил)аминометил}фенил,

R7 обозначает 2-аминофенил,
и их солям.

Другой особый вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород,
R6 обозначает Aa1, где

Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,

R7 обозначает 2-аминофенил,

и их солям.

Другой особый вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород,

R6 обозначает $\text{H}\text{a}1$, где

$\text{H}\text{a}1$ обозначает 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил, и

R7 обозначает 2-аминофенил,

и их солям.

Другой особый вариант соединений по настоящему изобретению относится к таким соединениям формулы I, где

R1, R2, R3, R4 и R5 все обозначают водород,

R6 обозначает $\text{A}\text{h}1$, где

$\text{A}\text{h}1$ обозначает 3-(пиразол-1-ил)фенил, 4-(пиразол-1-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил или 4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил,

R7 обозначает 2-аминофенил,

и их солям.

Примерные соединения по настоящему изобретению могут включать любое соединение, выбранное из:

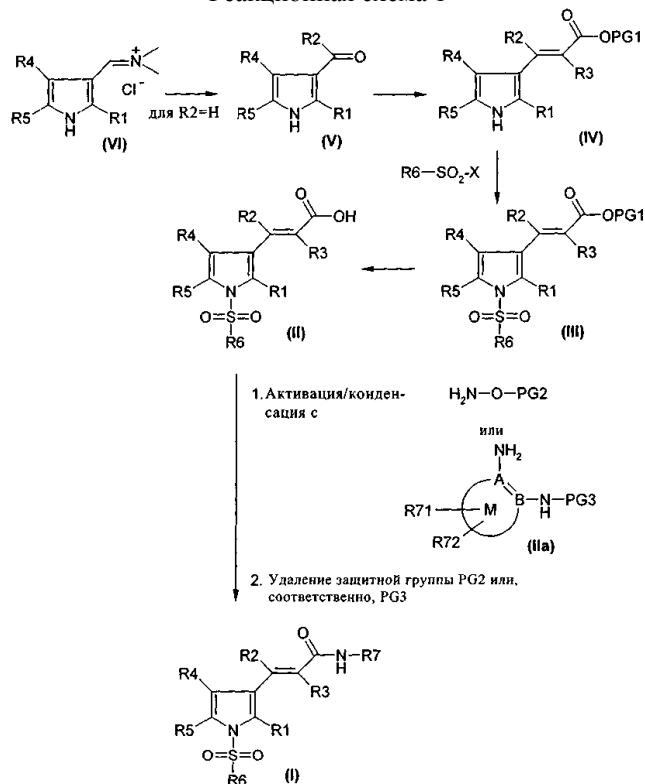
1. (E)-N-гидрокси-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
2. N-Гидрокси-3-(1-фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)акриламид.
3. (E)-3-[1-(Бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.
4. (E)-3-[1-(4-Диметиламинбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.
5. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
6. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(фенилметансульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
7. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
8. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(4-диметиламинбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
9. (E)-N-Гидрокси-3-[1-[4-((2-(1Н-индол-2-ил)этил)метил)метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
10. (E)-3-[1-(4-Диметиламинометилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.
11. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-{{(пиридин-3-илметил)амино}метил}бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
12. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-{{(1Н-индол-3-илметил)амино}метил}бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
13. (E)-3-[1-[4-(Бензиламинометил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.
14. (E)-N-Гидрокси-3-[1-[4-(изобутиламинометил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
15. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-{{(1Н-индол-5-илметил)амино}метил}бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид
16. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-{{(пиридин-4-илметил)амино}метил}бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
17. (E)-3-[1-(4-Аминометилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.
18. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-пиридин-4-ил-бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
19. (E)-N-Гидрокси-3-[1-[4-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
20. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(4-пиридин-4-ил-бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
21. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(4-пиридин-3-ил-бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
22. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-[4-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
23. (E)-3-[1-(Бифенил-3-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.
24. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(5-пиридин-2-илтиофен-2-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
25. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-пиразол-1-ил-бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
26. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(5-пиридин-2-илтиофен-2-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
27. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-морфолин-4-илметилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
28. (E)-N-Гидрокси-3-[1-[4-({(2-гидроксиэтил)-[2-(1Н-индол-2-ил)этил]амино}метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
29. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(3-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
30. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(3-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
31. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(3-пиридин-3-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
32. (E)-N-Гидрокси-3-[1-[3-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.
33. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-[3-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид и его соль.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, например, согласно приведенным ниже схемам и согласно реакционным стадиям, охарактеризованным следующим образом или, в частности, способами, описанными в следующих примерах, или с использованием аналогичных методов и пу-

тей синтеза, известных специалистам в данной области техники.

В реакционной схеме 1 углеродная цепь соединений формулы V, в которой R1, R2, R4 и R5 имеют значения, отмеченные выше, удлиняется, например, посредством реакции конденсации (с производным малоновой кислоты) или с помощью реакций Виттига или Жюлиа или, в частности, в случае, когда R2 обозначает водород, с помощью реакции Хорнера-Вадсвортса-Эммонса (с диалкиловым эфиром β - (алкоксикарбонил)fosфоновой кислоты) для получения соединений формулы IV, в которой R1, R2, R3, R4 и R5 имеют значения, приведенные выше, и PG1 означает соответствующую временную защитную группу для карбоксильной группы, например, трет-бутильную или одну из тех хорошо известных специалистам защитных групп, которые представлены в «Protective Groups in Organic Synthesis» by T. Greene и P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.) или в "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" by P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

Реакционная схема 1



Соединения формулы V, в которой R1, R2, R4 и R5 имеют значения, указанные выше, известны или могут быть получены методами, известными специалистам из области техники, или могут быть получены, как описано в следующих примерах для случая, когда R2 обозначает водород, из соединений формулы VI.

Соединения формулы VI известны, или доступны с помощью известных методов, или могут быть получены, как описано в следующих примерах.

Соединения формулы IV, в которой R1, R2, R3, R4 и R5 имеют значения, указанные выше, и PG1 обозначает названную соответствующую защитную группу, могут вступать в реакцию с соединениями формулы R6-SO₂-X, в которой R6 имеет значения, указанные выше, и X обозначает соответствующую уходящую группу такую, как, например, хлор, давая соответствующее соединение формулы III.

На следующей реакционной стадии защитная группа PG1 соединений формулы III может быть удалена методом, описанным в следующих примерах или известным из уровня техники, с получением соединений формулы II.

Соединения формулы R6-SO₂-X известны или могут быть получены известным способом.

Соединения формулы II, в которой R1, R2, R3, R4, R5 и R6 имеют значения, указанные выше, могут быть введены в реакцию конденсации с соединениями формулы H₂N-O-PG2, в которой PG2 обозначает соответствующую, защищающую кислород группу такую, как, например, соответствующая силильная или тетрагидропиран-2-ильная защитная группа или IIa, в которой PG3 обозначает соответствующую, защищающую азот группу такую, как, например, трет-бутилоксикарбонильная защитная группа, посредством реакции с реагентами, образующими амидную связь, необязательно в присутствии конденсирующих добавок, известных специалистам в данной области техники. В качестве примеров реагентов, образующих амидную связь, известных специалистам в данной области техники, могут быть названы, например, карбодиимииды (например, дициклогексилкарбодиимид, или, предпочтительно, гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламилопропил)карбодиимида) производные азодикарбоновой кислоты (например, диэтилазодикарбоксилат), соли урония [например, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат или O-(бензотриазолуроний-1-ил)-

N,N,N',N'-тетраметилуруронийгексафторфосфат] и N,N'-карбонилдиimidазол.

Альтернативно, соединения формулы II могут быть превращены в активную форму перед реакцией конденсации получением из них галоидангирида или ангидрида кислоты, необязательно в процессе реакции, без выделения галоидангирида или ангидрида кислоты.

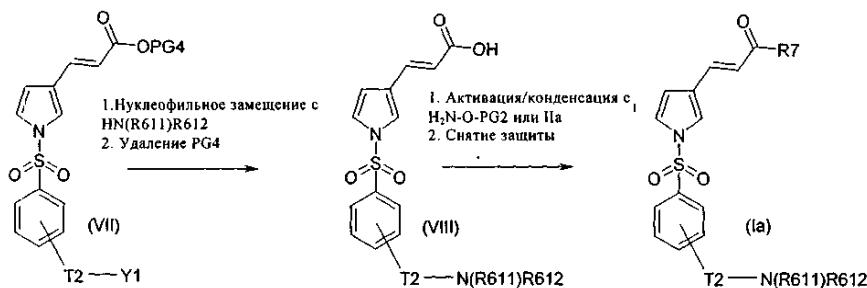
Соединения формулы H₂N-O-PG2 или IIa известны или могут быть получены известными из уровня техники методами.

Удаление защитных групп PG2 или PG3 может быть осуществлено методами, известными специалистам в данной области техники, или описанными в следующих примерах с получением соединений формулы I, в которой R1, R2, R3, R4, R5, R6 и R7 имеют значения, указанные выше.

Соединения формулы I, в которой T2 обозначает C₁-C₄алкилен, в частности, метилен, могут быть получены в соответствии с приведенными ниже реакционными схемами 2-5, и охарактеризованы далее, или в соответствии с описанием, приведенным в примерах, или аналогично, или подобно им.

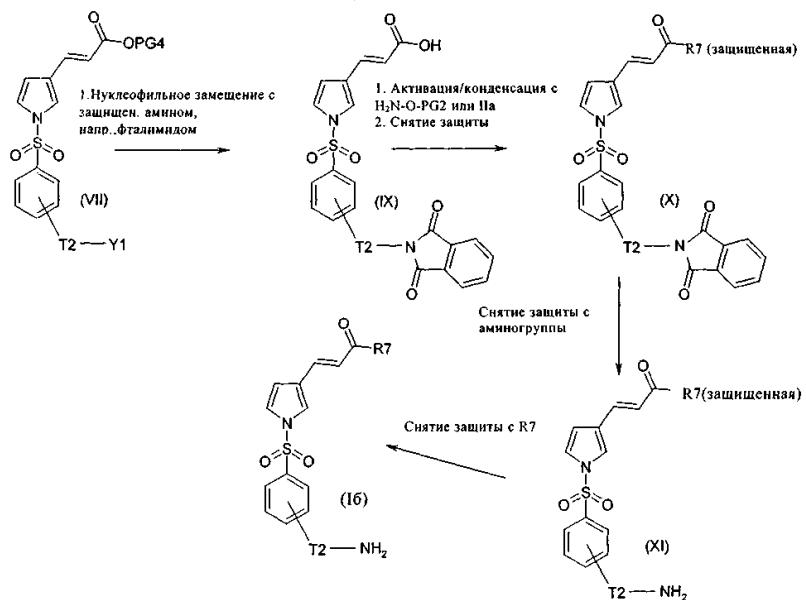
Как показано в реакционной схеме 2 соединения формулы VII, в которой T2 обозначает C₁-C₄алкилен, в частности, метилен, и Y1 обозначает соответствующую уходящую группу такую, как йод, хлор или, прежде всего, бром, и PG4 обозначает соответствующую временную защитную группу для карбоксильной группы, например, трет-бутильную, могут вступать в реакцию с соединениями формулы HN(R611)R612, образуя в известной из уровня техники реакции нуклеофильного замещения соответствующие аминосоединения, у которых удаляется PG4 защитная группа с образованием соответствующих свободных кислот формулы VIII, которые могут быть введены в реакцию конденсации с соединениями формулы H₂N-O-PG2 или IIa, как описано выше, давая после удаления PG2 и PG3, соответствующие соединения формулы Ia.

Реакционная схема 2



Альтернативно, как показано в реакционной схеме 3, соединения формулы VII, в которой T2 обозначает C₁-C₄алкилен, в частности, метилен, и Y1 обозначает соответствующую уходящую группу такую, как йод, хлор или, прежде всего, бром, и PG4 обозначает соответствующую временную защитную группу для карбоксильной группы, например, трет-бутильную, могут вступать в реакцию с временно защищенным амином (первичным или, прежде всего, вторичным) таким, как, например, фталимид, образуя в известной из уровня техники реакции нуклеофильного замещения соответствующие аминосоединения, у которых удаляется PG4 защитная группа с образованием соответствующих свободных кислот формулы IX, которые могут быть введены в реакцию конденсации с соединениями формулы H₂N-O-PG2 или IIa, как описано выше, давая соответствующие соединения формулы X.

Реакционная схема 3



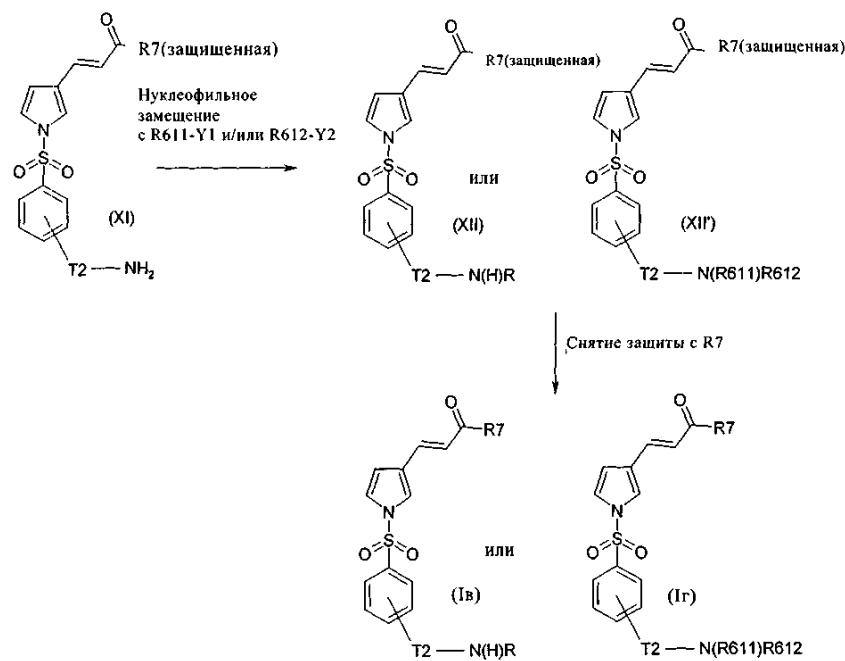
Аминофрагмент соединений формулы X может быть освобожден от защитной группы известным из уровня техники способом с образованием соответствующих соединений формулы XI, так например, при использовании фталимидной защитной группы она может быть удалена обычным, известным специалистам в области техники методом, например, добавлением гидразина.

Соединения формулы XI могут быть освобождены от защитной группы с образованием соответствующих соединений формулы I_b.

Альтернативно, как показано на реакционной схеме 4, соединения формулы XI могут быть введены в реакцию с соединениями формулы R611-Y1 и/или R612-Y2, в которых R611 и R612 имеют значения, приведенные выше, и отличны от водорода, а Y1 и Y2 являются соответствующими уходящими группами такими, как например, хлор, бром, йод или сульфонат (например, трифлат), образуя в известной из уровня техники реакции нуклеофильного замещения соответствующие соединения формул XII или XII'.

Соединения формул XII или XII' освобождаются от защитных групп, давая соединения формул I_b или I_c, соответственно.

Реакционная схема 4

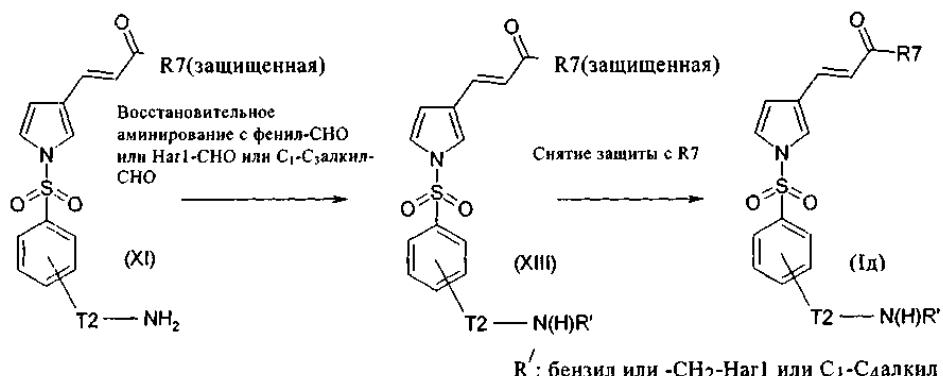


R: R611 или -R612

Ещё один альтернативный путь представлен на схеме 5, по которой соединения формулы XI могут быть введены с альдегидами или кетонами в реакцию восстановительного аминирования, так, например, соединения формулы XI могут реагировать с бензальдегидом, или соединениями формул C₁-C₃алкил-CHO или Har1-CHO, в которых Har1 обозначен выше, образуя в известной из уровня техники реакции восстановительного аминирования соответствующие соединения формулы XIII.

Соединения формулы XIII освобождаются от защиты, образуя соответствующие соединения формулы I_d.

Реакционная схема 5

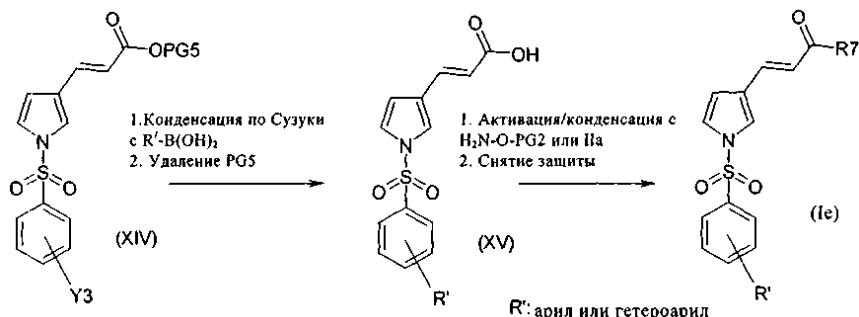
R': бензил или -CH₂-Har1 или C₁-C₄алкил

Соединения формулы VII могут быть получены в соответствии со схемой 1 и описаны выше.

Представленные выше соединения формул HN(R611)R612, R611-Y1, R612-Y2, C₁-C₃алкил-CHO или Har1-CHO известны или могут быть получены в соответствии с известными из уровня техники методами.

Соединения формулы I, в которой R6 обозначает Aa1 или Ah1, могут быть получены в соответствии с приведенной ниже реакционной схемой 6, и охарактеризованы далее, или в соответствии с описанием в приведенных далее примерах, или аналогично, или подобно им.

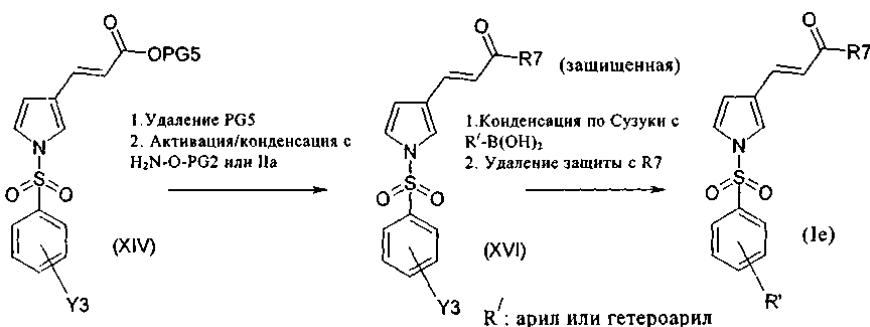
Реакционная схема 6



Как показано на реакционной схеме 6, соединения формулы XIV, в которой Y3 обозначает соответствующую уходящую группу как, например, йод или бром, и PG5 обозначает соответствующую временную защитную группу для карбоксильной группы, например, трет-бутильную, могут вступать в реакцию с бороновыми кислотами формулы $R'-B(OH)_2$, в которой R' обозначает концевой арильный или гетероарильный фрагмент вышеуказанных Aa1 или Ha1 радикалов, или со сложными эфирами бороновых кислот (например, пинаконовые сложные эфиры), образуя по известной из уровня техники реакции Сузуки соответствующие C-C-конденсированные соединения, образующие после удаления PG5 соответствующие свободные кислоты формулы XV, которые могут быть введены в реакцию конденсации с соединениями формулы $H_2N-O-PG2$ или IIa, описанными выше, давая после удаления PG2 и PG3 соответствующие соединения формулы Ie.

Альтернативно, как показано на реакционной схеме 7, соединения формулы XIV, в которой Y3 обозначает соответствующую уходящую группу как, например, йод или бром, и PG5 обозначает соответствующую временную защитную группу для карбоксильной группы, например, трет-бутильную, могут быть освобождены от защитной группы PG5, а свободная карбоновая кислота может быть затем введена в реакцию конденсации с соединениями формулы $H_2N-O-PG2$ или IIa, как описано выше, с образованием соединений формулы XVI. Соединения формулы XVI могут вступать в реакцию с бороновыми кислотами формулы $R'-B(OH)_2$, в которой R' обозначает концевой арильный или гетероарильный фрагмент вышеуказанных Aa1 или Ha1 радикалов, или со сложными эфирами бороновых кислот (например, пинаконовые сложные эфиры), образуя по известной из уровня техники реакции Сузуки соответствующие C-C-конденсированные соединения, образующие после удаления PG5 соответствующие свободные кислоты формулы XV, которые могут быть введены в реакцию конденсации с соединениями формулы $H_2N-O-PG2$ или IIa, описанными выше, давая после удаления PG2 и PG3 соответствующие соединения формулы Ie.

Реакционная схема 7



Реакция Сузуки проводится обычным способом, известным специалистам в данной области техники, или по методикам, описанным в следующих примерах, или аналогично или подобно им.

Соединения формулы XIV могут быть получены в соответствии с синтетической схемой 1, описанной выше.

Упомянутые выше соединения формулы $R'-B(OH)_2$ известны или могут быть получены согласно известным из уровня техники методам.

Упомянутые выше реакции целесообразно проводить аналогично методам, известным специалистам в данной области техники, или как описано в следующих примерах.

Кроме того, специалистам в данной области техники известно, что, если существует некоторое число реакционных центров в исходном или промежуточном соединении, может возникнуть необходимость временно заблокировать один или более реакционных центров защитными группами, чтобы позволить реакции проходить конкретно при нужном реакционном центре. Детальное описание использования

большого числа предложенных защитных групп можно найти, например, в "Protective Groups in Organic Synthesis" by T. Greene and P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.) или в "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" by P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000)).

Выделение и очистка соединений по настоящему изобретению осуществляется общеизвестными методами, например отгонкой растворителя в вакууме и перекристаллизацией образовавшегося остатка из подходящего растворителя, или одним из стандартных методов, таким как, например, колоночная хроматография на соответствующем носителе.

Необходимо соединения формулы I могут быть превращены в их соли или неизвестно соли соединений формулы I могут быть превращены в свободные соединения.

Соли получают растворением свободного соединения в подходящем растворителе (например, эфире, таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан, хлорированном углеводороде, таком как метиленхлорид или хлороформ, или низкомолекулярном алифатическом спирте, таком как этанол или изопропанол), который содержит нужную кислоту или основание или к которому нужная кислота или основание затем присоединяются. Соли получают фильтрованием, переосаждением осадителем или выпариванием растворителя. Полученные соли могут быть посредством подщелачивания или подкисления превращены в свободные соединения, которые, в свою очередь, могут быть превращены в соли. Таким путем фармакологически неприемлемые соли могут быть превращены в фармакологически приемлемые соли.

Соответственно, превращения, упоминаемые в настоящем изобретении, могут осуществляться аналогично или подобно методам, известным специалистам в данной области техники.

Специалисту в данной области техники благодаря его/ее профессиональным знаниям или на основе синтетических схем, показанных и представленных в описании данного изобретения, известно, как найти другие возможные синтетические пути для соединений формулы I. Все эти другие возможные синтетические схемы также входят в объем настоящего изобретения.

При детальном описании изобретения объем настоящего изобретения не лимитируется только этими описанными характеристиками или вариантами. Специалистам в данной области техники также должно быть очевидным, что модификации, аналоги, варианты, выводы, гомологизации и адаптации к описанному изобретению могут быть сделаны на основе знаний известного уровня техники, особенно на основе раскрытия (например, явного, подразумеваемого или присущего раскрытия) настоящего изобретения, не выходя за рамки сущности и объема настоящего изобретения, определяемого формулой изобретения.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение, не ограничивая его объем. Аналогично, дополнительные соединения формулы I, получение которых подробно не описано, могут быть получены аналогичным методом или методом, известным специалисту в данной области техники с использованием обычных методик.

Любые или все соединения, отмеченные как конечные продукты в следующих примерах, а также их соли, являются предпочтительным объектом по настоящему изобретению.

В примерах МС обозначает масс-спектры, М обозначает молекулярный ион, ТСП обозначает ионизацию термораспылением, ЭСИ обозначает ионизацию электрораспылением, ЭИ обозначает электронную ионизацию, ч обозначает часы, мин обозначает минуты. Другие аббревиатуры, используемые в данном описании, имеют значения, обычно известные сами по себе специалистам в области техники.

Примеры

Конечные продукты

1. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

0,231 г (E)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты (соединение А1) растворяют в 8 мл дихлорметана при комнатной температуре. Затем добавляют 50 мкл N,N-диметилформамида (ДМФ) и по каплям 0,275 г хлорангидрида щавелевой кислоты, растворенной в 2 мл дихлорметана, и перемешивают в течение 1,5 ч. К раствору добавляют 0,439 г О-(триметилсилил)гидроксиламина и перемешивают в течение 15 мин. Затем добавляют 20 мл водного раствора хлористо-водородной кислоты (1-молярный раствор) и экстрагируют этилацетатом. Объединенную органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, отфильтровывают и выпаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле, используя градиент дихлорметана и метанола в соотношении от 98:2 до 6:4, получая 0,050 г названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

МС (ТСП): 307,0 (M⁺, 100%).

ЯМР (ДМСО-d6): 2,37 (s, 3H); 6,12 (d, J = 15,9 Гц, 1H); 6,54 (m, 1H); 7,25 (m, J = 16,1 Гц, 2H); 7,42 (d, J = 8,1 Гц, 2H); 7,79 (m, 1H); 7,85 (d, J = 8,2 Гц, 2H); 8,96 (расширен., обмен., 1H); 10,61 (расширен., обмен., 1H).

2. N-Гидрокси-3-(1-фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)акриламид.

0,189 г (E)-3-(1-фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (соединение А2) растворяют в 50 мл раствора метанол/вода (3/2). Затем добавляют 0,102 г катионообменной смолы IR15 и перемешивают смесь в течение 91 ч при комнатной температуре. Смесь отфильтровывают, фильтрат выпаривают, а остаток кристаллизуют из метанола, получая 0,144 г названного в

заголовке соединения в виде белых кристаллов.

МС (ТСП): 307,0 (M⁺, 100%).

¹ЯМР (ДМСО-d6): 5,00 (s, 2H); 6,11 (d, J = 15,7 Гц, 1H); 6,50 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 7,11 (m, 2H); 7,32 (m, J = 17 Гц, 5H); 8,90 (s, обмен., 1H); 10,60 (s, обмен., 1H).

3. (E)-3-[1-(Бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения 2. Исходные вещества: (E)-3-(1-бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид (соединение А3) (0,150 г), метанол/вода в соотношении 3:2 (50 мл), смола IR15 (0,300 г). Реакционные условия: КТ, 34 ч.

Выход: 0,041 г в виде бледно-серых кристаллов.

МС (ЭСИ): 381,1 (M⁺-CH₃NO₂, 100%).

¹ЯМР (ДМСО-d6): 6,14 (d, J = 15,8 Гц, 1H); 6,58 (m, 1H); 7,31 (d, J = 15,7 Гц, 1H); 7,43 (t, J = 6,9 Гц, 4H); 7,70 (m, J = 6,6 Гц, 3H); 7,91 (d, J = 8,0 Гц, 2H); 8,02 (d, J = 8,1 Гц, 2H); 8,92 (s, обмен., 1H); 10,60 (s, обмен., 1H).

4. (E)-3-[1-(4-Диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения 2.

Исходные вещества: (E)-3-[1-(4-диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид (соединение А4) (0,200 г), метанол/вода в соотношении 3:2 (50 мл), смола IR15 (0,402 г). Реакционные условия: КТ, 34 ч.

Выход: 0,098 г в виде светло-красных кристаллов.

МС (ЭСИ): 336,0 (M⁺, 100%).

¹ЯМР (ДМСО-d6): 6,10 (m, J = 16,5 Гц 1H); 6,49 (m, 1H); 6,75 (d, J = 9,2 Гц, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,64 (m, J₁ = 8,6 Гц, J₂ = 17,7 Гц, 3H); 8,89 (расширен., обмен., 1H), 10,59 (расширен., обмен., 1H).

5. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

0,116 г трет-бутилового эфира {2-(E)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]алланоиламино}фенил)карбаминовой кислоты (соединение А5) растворяют в 20 мл дихлорметана при КТ, добавляют 2 мл трифторуксусной кислоты (ТФК) и перемешивают раствор в течение 93 ч. Растворитель выпаривают без досушивания и к остатку добавляют 25 мл воды. Водную фазу экстрагируют посредством отсасывания с этилацетатом. Вслед за этим объединенные органические фазы высушивают над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат выпаривают в вакууме. Затем остаток кристаллизуют из метанола, получая 0,050 г названного в заголовке соединения в виде белых кристаллов.

МС (ЭСИ): 382,0 (M⁺, 100%).

¹ЯМР (ДМСО-d6): 2,38 (s, 3H); 4,48 (s, обмен., 2H); 6,55 (m, 3H); 6,71 (m, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,40 (m, J = 8,1 Гц, 5H); 7,70 (m, 1H); 7,89 (d, J = 8,3 Гц, 2H); 9,20 (s, обмен., 1H).

6. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-(1-фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)акриламид.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения 5, за исключением того, что продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле, используя градиент дихлорметан/метанол в соотношении от 99:1 до 95:5.

Исходные вещества: трет-бутиловый эфир {2-(E)-3-[1-(фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил) алланоиламино]фенил}карбаминовой кислоты (соединение А6) (0,146 г), CH₂Cl₂ (20 мл), ТФК (2 мл). Реакционные условия: КТ, 65 ч.

Выход: 0,037 г в виде белых кристаллов.

МС (ЭСИ): 382,0 (M⁺).

¹ЯМР (ДМСО-d6): 4,90 (s, 2H); 5,01 (s, обмен., 1H); 6,58 (m, J = 5,7 Гц, 3H); 6,74 (m, J = 6,7 Гц, 2H); 6,90 (m, 1H); 7,01 (m, 1H); 7,11 (m, J = 5,6, 2H); 7,34 (m, J₁ = 5,7 Гц, J₂ = 6,7 Гц, 5H); 9,25 (s, обмен., 1H).

7. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения 5.

Исходные вещества: трет-бутиловый эфир {2-(E)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]алланоиламино}фенил)карбаминовой кислоты (соединение А7) (0,460 ммоля), CH₂Cl₂ (50 мл), ТФК (5 мл). Реакционные условия: КТ, 18 ч.

Выход: 0,061 г в виде белых кристаллов.

МС (ЭСИ): 444,0 (M⁺).

¹ЯМР (ДМСО-d6): 4,90 (расширен., обмен., 2H); 6,58 (m, J₁ = 51,4 Гц, J₂ = 7,5 Гц, 3H); 6,71 (m, J₁ = 1,4 Гц, J₂ = 6,6 Гц, 1H); 6,90 (m, J₁ = 1,4 Гц, J₂ = 6,6 Гц, 1H); 7,40 (m, J₁ = 7,5 Гц, J₂ = 7,7 Гц, 6H); 7,78 (m, J = 7,7 Гц, 3H); 7,95 (d, J = 8,6 Гц, 2H); 8,08 (d, J = 8,8 Гц, 2H); 9,23 (s, обмен., 1H).

8. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(4-диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения 5, за исключением того, что продукт очищают кристаллизацией из этилацетата.

Исходные вещества: трет-бутиловый эфир {2-(E)-3-[1-(4-диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]алланоиламино}фенил)карбаминовой кислоты (соединение А8) (0,141 г), CH₂Cl₂ (10 мл),

ТФК (1 мл). Реакционные условия: КТ, 20 ч.

Выход: 0,109 г в виде светло-красных кристаллов.

МС (ЭСИ): 411,0 (MH^+ , 100%).

¹ЯМР (ДМСО-d6): 3,00 (s, 6H); 3,97 (s, обмен., 2H); 6,79 (m, J = 15,4 Гц, 2H); 6,79 (d, J = 9,2 Гц, 2H); 7,04 (m, J_1 = 2,7 Гц, J_2 = 8,7 Гц, J_3 = 15,5 Гц, 3H); 7,40 (m, J_1 = 15,6 Гц, J_2 = 8,6 Гц, 3H) 7,70 (m, J = 2,9 Гц, J_2 = 9,2 Гц, 3H) 9,74 (s, обмен., 1H).

9. (E)-N-Гидрокси-3-[1-[4-((2-(1H-индол-2-ил)гидроксиэтил)метиламино)метил]бензолсульфонил]-1H-пиррол-3-ил)акриламид.

81 мг (E)-3-[1-[4-((2-(1H-индол-2-ил)гидроксиэтил)метиламино)бензолсульфонил]-1H-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламида (соединение А9) растворяют в 5 мл метанола. После добавления 15 мл 0,1-нормального раствора хлористо-водородной кислоты смесь перемешивают в течение 21 ч. Затем реакционную смесь выпаривают. Остаток промывают этилацетатом и высушивают в вакууме при -50°C.

Выход: 55 мг в виде бледно-желтого твердого вещества

10. (E)-3-[1-(4-Диметиламинометилбензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения 9.

Исходное вещество: (E)-3-[1-(4-диметиламинометилбензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид (соединение А10).

11. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-{{(пиридин-3-илметил)амино}метил}бензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А11 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9. Сырой продукт очищают до степени, пригодной для биологического тестирования.

MH^+ = 413,0

12. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-{{(1H-индол-3-илметил)амино}метил}бензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А12, методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9. Сырой продукт очищают до степени, пригодной для биологического тестирования.

MH^+ = 449,0.

13. (E)-3-[1-[4-(Бензиламинометил)бензолсульфонил]-1H-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.

Получают исходя из соединения А13 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9. MH^+ = 412,1

14. (E)-N-Гидрокси-3-[1-[4-(изобутиламинометил)бензолсульфонил]-1H-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А14 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9. MH^+ = 378,1

15. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-{{(1H-индол-5-илметил)амино}метил}бензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А15 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9. MH^+ = 449,1.

16. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-{{(пиридин-4-илметил)амино}метил}бензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают, исходя из соединение А16 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9.

MH^+ = 413,1.

17. (E)-3-[1-(4-Аминометилбензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.

Получают исходя из соединения В6 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9. Сырой продукт очищают промыванием метанолом. Получают твердое вещество с 69%-ным выходом.

Т. пл.: 227,0-228,6°C.

18. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]акриламид/

Получают исходя из соединения А17 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9. Реакционную смесь частично выпаривают, а образовавшуюся суспензию фильтруют. Продукт выделяют в виде бесцветного твердого вещества.

Т. пл.: 219,3-221,4°C.

19. (E)-N-Гидрокси-3-[1-[4-(1H-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1H-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А18 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9. Т. пл.: 203,8-211,9°C.

20. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(4-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А19 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 21.

Т. пл.: 244,2-246,5°C/

21. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(4-пиридин-3-илбензолсульфонил)-1H-пиррол-3-ил]акриламид.

Соединение получают обработкой трет-бутилового эфира (2-{{(E)-3-[1-(4-пиридин-3-илбензосуль-

фонил)-1Н-пиррол-3-ил]алланоиламино}фенил)карбаминовой кислоты (соединение А20) в диоксане хлористым водородом. После окончания реакции продукт выпадает в осадок из реакционной смеси.

Т. пл.: 199,7-202,3°C.

22. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-{1-[4-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриламид.

Получают исходя из соединения А21 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 21.

Т. пл.: 232,3-240,9°C.

23. (E)-3-[1-(Бифенил-3-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид.

Получают исходя из соединения А22 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9.

Т. пл.: 114-159,4°C, образует спекшийся агломерат при 83°C.

24. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(5-пиридин-2-илтиофен-2-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А23 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9.

Продукт кристаллизуется из реакционной смеси.

Т. пл.: 181,3-182°C.

25. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-пиразол-1-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А24 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9.

Сырой продукт очищают посредством промывки дихлорметаном.

Т. пл.: 160,7-166,6°C.

26. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(5-пиридин-2-илтиофен-2-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А25 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9.

21. Вещество очищают, промывая сырой продукт этилацетатом.

Т. пл.: 171,3-174,7°C.

27. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(4-морфолин-4-илметилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

Получают исходя из соединения А26 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9.

Названное в заголовке соединение выделяют с помощью вымораживания.

Т. пл.: 168-170°C.

28. (E)-N-Гидрокси-3-{1-[4-((2-гидроксиэтил)-[2-(1Н-индол-2-ил)этил]амино)метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриламид.

Получают исходя из соединения А 27 методом, аналогичным методу, описанному для соединения 9. Реакционную смесь выпаривают и названное в заголовке соединение выделяют в виде масла.

МН⁺ = 509,1.

Исходя из соединения Г6 могут быть получены синтетическими методами, аналогичными методам получения соединений примеров 18-22, следующие соединения.

29. (E)-N-Гидрокси-3-[1-(3-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

30. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(3-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

31. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-[1-(3-пиридин-3-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид.

32. (E)-N-Гидрокси-3-{1-[3-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриламид.

33. (E)-N-(2-Аминофенил)-3-{1-[3-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриламид.

Исходные соединения

A1. (E)-3-[1-(Толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота.

1,60 г трет-бутилового эфира (E)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты (соединение В1) растворяют в 70 мл дихлорметана при комнатной температуре. Затем добавляют 7 мл трифтруксусной кислоты (ТФК) и перемешивают в течение 4 ч. Растворитель выпаривают без досушкивания и добавляют к остатку 30 мл воды. Водную фазу экстрагируют этилацетатом. Затем органическую фазу высушивают над сульфатом натрия. Фильтрат выпаривают и высушивают в вакууме, получая 0,951 г названного в заголовке соединения в виде сероватого твердого вещества.

МС (ТСП): 290,0 (М-Н⁺, 100%).

ЯМР (ДМСО-d6): 2,36 (s, 3H); 6,20 (d, J = 15,9 Гц, 1H); 6,74 (m, J = 3,1 Гц, 1H); 7,41 (m, J₁ = 3,1 Гц, J₂ = 8,2 Гц, J₃ = 16,1 Гц, 4H); 7,78 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Гц, 2H); 11,80 (расширен., обмен., 1H).

A2. (E)-3-(1-Фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

0,295 г (E)-3-(1-фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Б1), 0,152 г N-гидроксибензотриазолгидрата (НОВт·H₂O) и 561 мкл триэтиламина растворяют в 20 мл N,N-диметилформамида (ДМФ) при комнатной температуре. Вслед за этим добавляют 0,601 г гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (EDC·HCl) и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляют 0,152 г О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламина и перемешивают в течение 2 ч. ДМФ выпаривают в высоком вакууме. К остатку добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/метанол в соотношении от 99:1 до 98:2, получая 0,189 г названного в заголовке соединения в виде сероватого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 390,9 (МН⁺, 100%).

ЯМР (ДМСО-d6): 1,60 (m, 6H); 3,51 (m, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,89 (m, 1H); 5,00 (s, 2H); 6,18 (d, $J = 15,3$ Гц, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,96 (m, $J = 5,2$ Гц, 1H); 7,10 (m, $J_1 = 7,3$ Гц, $J_2 = 7,9$ Гц, 2H); 7,30 (m, $J_1 = 5,1$ Гц, $J_2 = 7,3$ Гц, $J_3 = 8,1$ Гц, $J_4 = 8,1$ Гц, $J_5 = 15,2$ Гц, 5H); 10,60 (s, обмен., 1H); 11,08 (расширен., обмен., 1H).

А3. (E)-3-(1-(Бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу описанному для соединения А2, за исключением того, что продукт очищают кристаллизацией из воды и метанола.

Исходные вещества: (E)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота (соединение Б2) (0,300 г), HOBr·H₂O (0,130 г), триэтиламин (668 мкл), ДМФ (20 мл), EDC·HCl (0,508 г), О-(тетрагидро-2Н-пиранил)гидроксиламин (0,089 г). Реакционные условия: комнатная температура, 1 ч; комнатная температура, 18 ч.

Выход: 0,345 г в виде сероватого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 452,8 (M⁺); 369,0 (M⁺ -C₅H₉O, 100%).

ЯМР (ДМСО-d6): 1,61 (m, 6); 3,50 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,87 (m, 1H); 6,21 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H); 6,60 (s, 1H); 7,48 (m, $J = 6,9$ Гц, 5H); 7,72 (m, $J_1 = 7,0$ Гц, $J_2 = 14,7$ Гц, 3H); 7,98 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H); 8,06 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H); 11,06 (расширен., обмен., 1H).

А4. (E)-3-[1-(4-Диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения А2, за исключением того, что продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/метанол в соотношении от 99:1 до 98:2.

Исходные вещества: (E)-3-[1-(4-диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота (соединение Б3) (0,150 г), HOBr·H₂O (0,072 г), триэтиламин (259 мкл), ДМФ (10 мл), EDC·HCl (0,269 г), О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламин (0,049 г). Реакционные условия: комнатная температура, 1 ч; комнатная температура, 17 ч.

Выход: 0,187 г в виде красноватого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 419,2 (M⁺); 336,0 (M⁺ -C₅H₉O, 100%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d6): 1,61 (m, 6); 3,02 (s, 6H); 3,50 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,85 (m, 1H); 6,19 (m, 1H); 6,50 (m, 1H); 6,75 (m, $J = 9,2$ Гц, 2H); 7,31 (m, 2H); 7,64 (m, $J = 9,2$ Гц, 3H); 11,01 (расширен., обмен., 1H).

А5. трет-Бутиловый эфир {2-[(E)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]алланоиламино]фенил}карбаминовой кислоты.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения А2 за исключением того, что продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/метанол в соотношении от 99:1 до 98:1.

Исходные вещества: (E)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота (соединение А1) (0,400 г), HOBr·H₂O (0,285 г), триэтиламин (652 мкл), ДМФ (25 мл), EDC·HCl (0,698 г), N-BOC-1,2-фенилендиамин (0,286 г). Реакционные условия: комнатная температура, 1 ч; комнатная температура, 2 ч.

Выход: 0,609 г в виде сероватого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 481,7 (M⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d6): 1,40 (m, 9H); 2,39 (s, 3H); 6,61 (m, $J_1 = 1,7$ Гц, $J_2 = 2,2$ Гц, $J_3 = 5,0$ Гц, 2H); 7,09 (m, $J_1 = 1,8$ Гц, $J_2 = 2,3$ Гц, 2H); 7,37 (m, $J_1 = 2,0$ Гц, $J_2 = 5,0$ Гц, $J_3 = 8,0$ Гц, 4H); 7,64 (m, 1H); 7,88 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H); 8,41 (s, обмен., 1H); 9,57 (s, обмен., 1H).

А6. трет-Бутиловый эфир {2-[(E)-3-[1-(фенилметансульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]алланоиламино]фенил}карбаминовой кислоты.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения А2 за исключением того, что продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/метанол в соотношении от 99:1 до 95:5.

Исходные вещества: (E)-3-(1-фенилметансульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)акриловая кислота (соединение В1) (0,180 г), HOBr·H₂O (0,090 г), триэтиламин (295 мкл), ДМФ (10 мл), EDC·HCl (0,315 г), N-BOC-1,2-фенилендимин (0,081 г). Реакционные условия: комнатная температура, 1 ч; комнатная температура, 17 ч.

Выход: 0,218 г в виде сероватого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 504,0 (MNa⁺, 100%); 481,8 (M⁺).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d6): 1,42 (m, 9H); 5,04 (s, 2H); 6,56 (m, $J_1 = 2,2$ Гц, $J_2 = 10,2$ Гц, 2H); 7,14 (m, $J = 2,2$ Гц, $J_2 = 5,5$ Гц, $J_3 = 10,1$ Гц, 4H); 7,36 (m, $J_1 = 5,5$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц, 4H); 7,52 (m, $J_1 = 2,2$ Гц, $J_2 = 7,2$ Гц, 2H); 8,49 (s, обмен., 1H); 9,67 (s, обмен., 1H).

А7. трет-Бутиловый эфир {2-[(E)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]алланоиламино]фенил}карбаминовой кислоты.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения А2 за исключением того, что продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента толуол/этилацетат в соотношении от 99:1 до 9:1.

Исходные вещества: (E)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота (соедине-

ние Б2) (0,300 г), НОВт·H₂O (0,130 г), триэтиламин (668 мкл), ДМФ (20 мл), EDC·HCl (0,508 г), N-ВОС-1,2-фенилендиамин (0,176 г). Реакционные условия: комнатная температура, 1 ч; комнатная температура, 17 ч.

Выход: 0,285 в виде сероватого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 543,8 (M⁺); 487,9 (M⁺-C₄H₈); 336,1 (M⁺-C₁₁H₁₄N₂O₂, 100%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d6): 1,47 (m, 9H); 6,50 (m, J = 5,4 Гц, 1H); 6,64 (m, J = 7,7 Гц, 2H); 7,10 (m, J₁ = 5,4 Гц, J₂ = 7,7 Гц, 3H); 7,51 (m, J₁=J₂=J₃ = 3,6 Гц, 5H); 7,73 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 7,96 (d, J = 8,6 Гц, 2H); 8,08 (d, J = 8,6 Гц, 2H); 8,41 (s, обмен., 1H); 8,59 (s, обмен., 1H).

А8. трет-Бутиловый эфир (2-{(E)-3-[1-(4-диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]алланоиламино}фенил)карбаминовой кислоты.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения А2, за исключением того, что продукт очищают кристаллизацией из этилацетата.

Исходные вещества: (E)-3-[1-(4-диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота (соединение Б3) (0,150 г), НОВт·H₂O (0,072 г), триэтиламин (259 мкл), ДМФ (10 мл), EDC·HCl (0,269 г), N-ВОС-1,2-фенилендиамин (0,049 г). Реакционные условия: комнатная температура, 1 ч; комнатная температура, 21 ч.

Выход: 0,142 г красноватого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 510,9 (M⁺, 100%).

ЯМР (ДМСО-d6): 1,42 (m, 9H); 3,00 (s, 6H); 6,51 (m, 2H) 6,79 (d, J = 9,2 Гц, 2H); 7,09 (m, J = 5,5 Гц, 2H); 7,36 (m, 2H); 7,50 (m, J = 5,5 Гц, 2H); 7,70 (m, J = 9,2 Гц, 2H); 8,41 (s, обмен., 1H); 9,55 (s, обмен., 1H).

А9. (E)-3-(1-[4-([2-(1Н-Индол-2-ил)этил]метиламино)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил)-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

825 мг (E)-3-(1-[4-([2-(1Н-индол-2-ил)этил]метиламино)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Б4), 165 мг НОВт·H₂O и 1,24 мл триэтиламина растворяют в 70 мл ДМФ при комнатной температуре. Вслед за этим добавляют 726 мг EDC·HCl и перемешивают в течение 1 ч. Затем добавляют 140 мг О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламина и перемешивают в течение 18 ч. ДМФ выпаривают в высоком вакууме. К остатку прибавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и выпаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента дихлорметан/метанол в соотношении от 98:2 до 9:1.

Выход: 289 мг красноватого твердого вещества.

А10. (E)-3-[1-(4-Диметиламинометилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

Метод, используемый для получения названного в заголовке соединения, аналогичен методу, описанному для получения соединения А9.

Исходные вещества: (E)-3-[1-(4-диметиламинометилбензолсульфонил)-1Н-пирролил]акриловая кислота (соединение Б5) (1,78 г), НОВт·H₂O (366 мг), триэтиламин (2,1 мл), ДМФ (80 мл), EDC·HCl (1,54 г), О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламин (306 мг). Реакционные условия: комнатная температура, 1 ч; комнатная температура, 48 ч.

Выход: 835 мг желтоватого твердого вещества.

А11. (E)-3-[1-(4-[(Пиридин-3-илметил)амино]метил}бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

Смесь соединения Б6, триацетоксигидрида натрия, метанола и 3-пиридинкарбоксальдегида перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривают и распределяют между дихлорметаном и водой. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле, получая почти бесцветное масло.

Исходя из соединения Б6 и соответствующего альдегида могут быть получены соединения А12-А16 аналогично получению соединения А11.

А12. (E)-3-[1-(4-[(1Н-Индол-3-илметил)амино]метил}бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

А13. (E)-3-{1-[4-(Бензиламинометил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

А14. (E)-3-{1-[4-(Изобутиламинометил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

А15. (E)-3-[1-(4-[(1Н-Индол-5-илметил)амино]метил}бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

А16. (E)-3-[1-(4-[(Пиридин-4-илметил)амино]метил}бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

А17. (E)-3-[1-(4-Пиридин-4-илфенилсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

Исходя из соединение Б7, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А2.

А18. (E)-3-{1-[4-(1Н-Пиразол-4-ил)фенилсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

Исходя из соединения Б8, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А2.

А19. трет-Бутиловый эфир [2-((E)-3-{1-[4-пиридин-4-ил-бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}алланоиламино)фенил]карбаминовой кислоты.

Исходя из соединение Б7, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А5.

А20. трет-Бутиловый эфир [2-((E)-3-{1-[4-пиридин-3-ил-бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}алланоиламино)фенил]карбаминовой кислоты.

Исходя из соединение Б9, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А5.

А21. трет-Бутиловый эфир [2-((E)-3-{1-[4-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}алланоиламино)фенил]карбаминовой кислоты.

Исходя из соединение Б8, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А5.

А22. (E)-3-(1-(Бифенил-3-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

Исходя из соединение Б10, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А2.

А23. (E)-3-(1-(5-Пиридин-2-илтиофен-2-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

Исходя из соединение Б11, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А2.

А24. (E)-3-(1-(4-Пиразол-1-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид

Исходя из соединения Б12, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А2.

А25. трет-Бутиловый эфир [2-((E)-3-[1-(5-пиридин-2-илтиофен-2-ил-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]алланоиламино)фенил]карбаминовой кислоты.

Исходя из соединение Б11, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А5.

А26. (E)-3-{1-[4-(Морфолин-4-илметил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

Исходя из соединения Б13, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А2.

А27. (E)-3-{1-[4-({[2-Гидроксистил]-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино}метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

(E)-3-{1-[4-({[2-(трет-Бутилдиметилсиланил)окси]этил]-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино}метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид (соединение Б14) (120 мг, 0,169 ммоля) растворяют в ТГФ (20 мл). Затем добавляют тетрабутиламмонийфторид (203 мкл, 1-молярный раствор в ТГФ) и триэтиламин (47 мкл, 0,338 ммоля) и смесь перемешивают в течение 17 ч. После добавления воды (50 мл) и экстракции этилацетатом органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле, используя элюент дихлорметан-метанол.

Б1. (E)-3-(1-Фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)акриловая кислота.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для получения соединения А1 за исключением того, что продукт выделяют кристаллизацией из смеси ацетона (29,7 г), воды (10,8 г) и HCl ($C_{(HCl)}=1$ моль/л, 5,3 г).

Исходные вещества: трет-бутиловый эфир (E)-3-(1-фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)-акриловой кислоты (соединение В2) (1,45 г), CH_2Cl_2 (80 мл), ТФК (8 мл). Реакционные условия: комнатная температура, 2 ч.

Выход: 0,660 г в виде сероватых кристаллов.

МС (ТСП): 289,9(M-H⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d6): 5,00 (s, 2H); 6,21 (d, $J = 15,9$ Гц, 1H); 6,72 (m, $J_1 = 1,9$ Гц, $J_2 = 3,4$ Гц, 1H); 7,01 (m, $J = 5,3$, 1H); 7,10 (m, $J = 1,6$ Гц, 2H); 7,31 (m, 7,41, m, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 1,9$ Гц, $J_3 = 3,4$ Гц, $J_4 = 5,3$ Гц, $J_5 = 16,1$ Гц, 4H).

Б2. (E)-3-[1-(Бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для получения соединения А1.

Исходные вещества: трет-бутиловый эфир (E)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акри-

ловой кислоты (соединение В3) (1,05 г), CH_2Cl_2 (100 мл), ТФК (10 мл). Реакционные условия: комнатная температура, 21 ч.

Выход: 0,710 г в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 728,7 (2M Na^+ , 100%); 354,1 (M $^+$).

^1H -ЯМР (ДМСО-d₆): 6,29 (d, J = 16,0 Гц, 1H); 6,81 (m, J₁ = 1,2 Гц, J₂ = 1,8 Гц, J₃ = 3,0 Гц, 1H); 7,49 (m, J₁ = 3 Гц, J₂ = 7,7 Гц, J₀ = 16,0 Гц, 5H); 7,75 (m, J₁ = 1,3 Гц, J₂ = 1,8 Гц, J₃ = 7,7 Гц, 2H); 7,85 (s, 1H); 7,95 (d, J = 8,6 Гц, 2H); 8,09 (d, J = 8,6 Гц, 2H); 12,17 (расширен., обмен., 1H).

Б3. (E)-3-[1-(4-Диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для получения соединения А1.

Исходные вещества: трет-бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты (соединение В4) (0,801 г), CH_2Cl_2 (100 мл), ТФК (10 мл). Реакционные условия: комнатная температура, 16 ч.

Выход: 0,550 г в виде красноватого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 662,7 (2M Na^+ , 100%); 321,0 (M $^+$).

^1H -ЯМР (ДМСО-d₆): 2,98 (s, 6H); 6,16 (d, J = 15,8 Гц, 1H); 6,68 (m, J = 3,2 Гц, 1H); 6,75 (m, J = 9,2 Гц, 2H); 7,29 (m, J = 2,9 Гц, 1H); 7,43 (d, J = 15,9 Гц, 1H); 7,70 (m, J = 9,1 Гц, 3H); 12,11 (расширен., обмен., 1H).

Б4. (E)-3-(1-[4-([2-(1Н-Индол-2-ил)этил]метиламино)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил)акриловая кислота.

трет-Бутиловый эфир (E)-3-(1-[4-([2-(1Н-индол-2-ил)этил]метиламино)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (1,01 г) (соединение В5) растворяют в 100 мл дихлорметана и перемешивают в течение 5 мин, потом добавляют 10 мл ТФК и смесь перемешивают в течение 19 ч. Раствор выпаривают в вакууме, затем добавляют к остатку толуол (небольшое количество для очистки ТФК соли) и выпаривают в вакууме.

Выход: 1,32 г в виде светло-коричневого твердого вещества.

Б5. (E)-3-[1-(4-Диметиламинометилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-ил]акриловая кислота.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для получения соединения Б4.

Исходные вещества: трет-бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-диметиламинометилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-ил]акриловой кислоты (соединение В6) (2,13 г), ТФК (10 мл); 24 ч.

Выход: 3,21 г (соль с 3 ТФК) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Б6. (E)-3-[1-(4-Аминометилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

К смеси 1 г соединения В7 и 50 мл этанола добавляют 0,57 мл гидразингидрата (80%-ного). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После этого смесь охлаждают до комнатной температуры и образовавшуюся суспензию белого цвета отфильтровывают. Продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле.

Б7. (E)-3-[1-(4-Пиридин-4-илфенилсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота.

Исходя из соединения В8, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А1.

Б8. (E)-3-{1-[4-(1Н-Пиразол-4-ил)фенилсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриловая кислота.

Исходя из соединения В9, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А1.

Б9. (E)-3-[1-(4-Пиридин-3-илфенилсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловая кислота.

Исходя из соединения В10, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А1.

Б10. (E)-3-(1-(Бифенил-3-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)акриловая кислота.

Исходя из соединения В11, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А1.

Б11. (E)-3-(1-(5-Пиридин-2-илтиоферен-2-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)акриловая кислота.

Исходя из соединения В12, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А1.

Б12. (E)-3-(1-(4-Пиразол-1-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил)акриловая кислота.

Исходя из соединения В13, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А1.

Б13. (E)-3-{1-[4-(Морфолин-4-илметил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриловая кислота.

Исходя из соединения В14, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично получению соединения А1.

Б14. (E)-3-{1-[4-({[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)этил]-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино}метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}-N-(тетрагидропиран-2-илокси)акриламид.

(E)-3-{1-[4-({[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)этил]-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино}метил)бен-

золсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриловую кислоту (соединение В15) (1,15 г, 1,16 ммоля), НОВт·Н₂О (171 мг, 1,16 ммоля) и триэтиламин (2 мл) растворяют в ДМФ (100 мл) при комнатной температуре. После добавления EDC·HCl (786 мг, 3,48 ммолей) смесь перемешивают в течение 1,5 ч. Затем добавляют О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламин (136 мг, 1,16 ммоля) и перемешивают в течение 17 ч. После выпаривания и добавления 200 мл воды смесь экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, затем фильтруют и выпаривают. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле, используя элюент дихлорметан-метанол.

В1. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

Гидрид натрия (0,230 г, 60%-ный) супензируют в 6 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота при -30°C, затем добавляют к супензии 1,01 г трет-бутилового эфира (E)-3-(1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Г1), медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. Вслед за этим снова охлаждают до -30°C, добавляют 1,19 г п-толуолсульфонилхлорида и перемешивают в течение 2,5 ч. Супензию медленно нагревают до комнатной температуры и добавляют 40 мл насыщенного водного раствора хлористого натрия. Смесь экстрагируют этилацетатом, объединенные органические фазы высушивают над сульфатом натрия (Na₂SO₄), отфильтровывают и выпаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексан/этилацетатом в соотношении от 9:1 до 1:1, получая 1,60 г названного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 347,6 (MН⁺); 291,9 (MН⁺ -C₄H₉, 100%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d6): 1,43 (s, 9Н); 2,37 (s, 3Н); 6,21 (d, J = 15,9 Гц, 1Н); 6,74 (m, J = 3,1 Гц, 1Н); 7,40 (m, J₁ = 15,9 Гц, J₂ = 12,7 Гц, J₃ = 3,2 Гц, 4Н); 7,82 (m, J = 12,6 Гц, 3Н).

В2. трет-Бутиловый эфир (E)-3-(1-фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения В1 за исключением того, что продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле, используя градиент гексан/этилацетат в соотношении от 8:1 до 5:1.

Исходные вещества: гидрид натрия 60%-ный (0,240 г), трет-бутиловый эфир (E)-3-(1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Г1) (1,01 г), α-толуолсульфонилхлорид (1,19 г). Реакционные условия: -30°C, 30 мин; 30°C, 2,5 ч.

Выход: 1,45 г в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ТСП): 346,3 (MН⁺, 100%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d6): 1,47 (s, 9Н); 5,00 (s, 2Н); 6,21 (d, J = 15,8 Гц, 1Н); 6,72 (m, J₁ = 1,8 Гц, J₂ = 3,3 Гц, 1Н); 6,98 (m, J = 5,3, 1Н); 7,09 (m, J₁ = 2,1 Гц, J₂ = 7,8 Гц, 2Н); 7,31 (m, J₁ = 1,9 Гц, J₂ = 3,5 Гц, J₃ = 5,4 Гц, J₄ = 7,7 Гц, J₅ = 15,7 Гц, 5Н).

В3. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения В1, за исключением того, что продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента петролейный эфир/диэтиловый эфир в соотношении от 7:1 до 1:1.

Исходные вещества: гидрид натрия 60%-ный (0,207 г), трет-бутиловый эфир (E)-3-(1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Г1) (0,531 г), 4-бифенилсульфонилхлорид (0,834 г). Реакционные условия: -30°C, 10 мин; 30°C, 30 мин.

Выход: 1,05 г в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 354,0 (MН⁺ -C₄H₉, 100%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d6): 1,45 (s, 9Н); 6,26 (d, J = 15,9 Гц, 1Н); 6,80 (m, J = 1,7 Гц, 1Н); 7,47 (m, J = 15,7 Гц, 5Н); 7,72 (m, J = 1,8 Гц, 2Н); 7,87 (m, 1Н), 7,92 (d, J = 8,7 Гц, 2Н); 8,09 (d, J = 8,6 Гц, 2Н).

В4. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-диметиламинобензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения В1, за исключением того, что продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента петролейный эфир/диэтиловый эфир в соотношении от 7:1 до 1:1.

Исходные вещества: гидрид натрия 60%-ный (0,031 г), трет-бутиловый эфир (E)-3-(1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Г1) (0,100 г), 4-диметиламинобензолсульфонилхлорид (0,145 г). Реакционные условия: 30°C, 45 мин; -30°C, 2,5 ч.

Выход: 0,160 г в виде красноватого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 376,8 (MН⁺); 321,0 (MН⁺ -C₄H₉, 100%).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d6): 1,42 (s, 9Н); 3,00 (s, 6Н); 6,19 (d, J = 15,8 Гц, 1Н); 6,72 (m, J = 9,2 Гц, 3Н); 7,25 (m, 1Н); 7,37 (d, J = 15,8 Гц, 1Н); 7,69 (m, J = 9,1 Гц, 3Н).

В5. трет-Бутиловый эфир (E)-3-(1-[4-([2-(1Н-индол-2-ил)этил]метиламино)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты.

1,50 г трет-Бутилового эфира (E)-3-[1-(4-бромметилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты (соединение Г2) растворяют в 70 мл этанола при комнатной температуре. Затем добавляют 0,486 мл триэтиламина и 696 мг ω-метилтриптамина и перемешивают в течение 21 ч. Раствор выпарива-

ют в вакууме, а сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексан/этилацетат в соотношении от 5:1 до 2:1.

Выход: 1,08 г в виде светло-желтого твердого вещества.

В6. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-диметиламинометилбензолсульфонил)-1Н-пирролил]акриловой кислоты.

Метод, используемый для получения этого соединения, аналогичен методу, описанному для соединения В5, за исключением того, что продукт кристаллизуют из этанола.

Исходные вещества: трет-бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-бромметилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты (соединение Г2) (3,94 г), этанол (150 мл), диметиламин (1,89 г).

Выход: 2,19 г в виде светло-желтого твердого вещества.

В7. (E)-3-{1-[4-(1,3-Диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриловая кислота.

Исходя из соединения Г3 используют для получения этого соединения метод, аналогичный методу, описанному для соединения Б4. Названное в заголовке соединение очищают промыванием толуолом.

Исходя из трет-бутилового эфира (E)-3-[1-(4-бромбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты (соединение Г4) и соответствующего производного бороновой кислоты, следующие соединения В8 и В9 могут быть получены аналогично методу получения соединения В10.

В8. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-пиридин-4-илфенилсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

В9. трет-Бутиловый эфир (E)-3-{1-[4-(1Н-пиразол-4-ил)фенилсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриловой кислоты.

В10. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-пиридин-3-илфенилсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

0,18 г трет-бутилового эфира (E)-3-[1-(4-бромбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты (соединение Г4) и 62 мг 3-пиридилибороновой кислоты растворяют в 10 мл DME. Добавляют катализическое количество бис-(трифенилfosфинпальладий(II)хлорида и 0,6 мл водного раствора карбоната натрия и смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Названное в заголовке соединение выделяют хроматографически.

В11. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(бифенил-3-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

Исходя из трет-бутилового эфира (E)-3-(1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Г1) и известного из уровня техники 3-бифенилсульфонилхлорида, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично или подобно методу, описанному для получения соединения В1.

В12. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(5-пиридин-2-илтиоферен-2-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

Исходя из трет-бутилового эфира (E)-3-(1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Г1) и известного из уровня техники 5-пиридин-2-илтиоферен-2-сульфонилхлорида, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично или подобно методу, описанному для получения соединения В1.

В13. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-пиразол-1-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

Исходя из трет-бутилового эфира (E)-3-(1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Г1) и известного из уровня техники 4-пиразол-1-илбензолсульфонилхлорида, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично или подобно методу, описанному для получения соединения В1.

В14. трет-Бутиловый эфир (E)-3-{1-[4-(морфолин-4-илметил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриловой кислоты.

Исходя из соединение Г2 и морфолина, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично методу, описанному для получения соединения В5.

В15. (E)-3-{1-[4-({[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)этил]-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино}метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриловая кислота.

трет-Бутиловый эфир (E)-3-{3-[4-({[2-(трет-Бутилдиметилсиланилокси)этил]-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино}метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}акриловой кислоты (соединение Г5) растворяют в дихлорметане (50 мл). Затем добавляют ТФК и смесь перемешивают в течение 26 ч. После выпаривания остаток промывают толуолом.

Г1. трет-Бутиловый эфир (E)-3-(1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты.

5,29 г гидрида натрия (60%-ный раствор) сусpendingируют в 100 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота при -30°C. К суспензии добавляют 27,81 г трет-бутилдифосфонацетата, медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. Затем смесь снова охлаждают до -30°C, добавляют 5,24 г 1Н-пиррол-3-карбальдегида (соединение Д1) и перемешивают при -30°C в течение 30 мин. Суспензию медленно нагревают до комнатной температуры и добавляют 200 мл водного раствора амиака, затем экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивают над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента н-гексан/этилацетат в соотношении от 2:1 до 1:1, получая 9,68 г названного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ЭИ): 193,1 (M^+); 137,1 ($M^+ - C_4H_8$, 100%).

1H -ЯМР (ДМСО-d6): 1,45 (s, 9H); 5,96 (d, $J = 15,7$ Гц, 1H); 6,40 (m, 1H); 6,78 (m, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,47 (d, $J = 15,7$ Гц, 1H); 11,11 (расширенный, обмен., 1H).

Г2. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-бромметилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

4,25 г гидрида натрия (60%-ный раствор) сусpendingируют в 300 мл ТГФ в атмосфере азота при -30°C. Добавляют к суспензии 9,78 г трет-бутилового эфира (E)-3-(1Н-пиррол-3-ил)акриловой кислоты (соединение Г1) и медленно нагревают до комнатной температуры в течение 55 мин. Затем снова охлаждают до -30°C и добавляют 13,98 г 4-(бромметил)бензолсульфонилхлорида и перемешивают в течение 45 мин, нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. После охлаждения до 0-5°C добавляют воду. Затем смесь экстрагируют этилацетатом и органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, а затем выпаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием градиента гексан/этилацетат в соотношении от 9:1 до 7:1.

Выход: 17,21 г в виде светло-желтого твердого вещества.

Г3. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-[4-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-илметил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

10 г трет-бутилового эфира (E)-3-[1-(4-бромметилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты (соединение Г2) растворяют в ацетоне, добавляют 6,5 г фталимида калия и смесь перемешивают в течение 17,5 ч. Суспензию фильтруют и продукт очищают кристаллизацией.

Г4. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-бромбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

Исходя из соединение Г1 и 4-бромбензолсульфонилхлорида, названное в заголовке соединение может быть получено аналогично методу, описанному для получения соединения Г2.

Г5. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-[4-([2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино]метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

[2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амин (соединение Д2) (830 мг, 2,60 ммолей) растворяют в этаноле (200 мл). Добавляют трет-бутиловый эфир (E)-3-[1-(4-бромметилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты (соединение Г4) (1,01 г, 2,37 ммолей), смесь перемешивают в течение 43 ч и выпаривают. Остаток очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле с использованием смеси петролейный эфир/диэтиловый эфир в качестве элюента.

Г6. трет-Бутиловый эфир (E)-3-[1-(3-бромбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриловой кислоты.

Исходя из соединения Г1 и 3-бромбензолсульфонилхлорида, названное в заголовке соединение может быть получено методом, аналогичным описанному для получения соединения Г4.

Д1. 1Н-Пиррол-3-карбальдегид.

4,70 г диметил(1Н-пиррол-3-илметилен)аммонийхлорида (соединение Е1) растворяют в 500 мл 5,0%-ного водного раствора гидроксида натрия и перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и выпаривают в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле, используя петролейный эфир/диэтиловый эфир в соотношении 1:1 в качестве элюента, получая 3,01 г названного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

МС (ЭИ): 95,1 (M^+ , 100%).

1H -ЯМР (ДМСО-d6): 6,42 (dd, $J_1 = 1,5$ Гц, $J_2 = 6,5$ Гц, 1H); 6,90 (m, 1H), 7,69 (dd, $J_1 = 1,5$ Гц, $J_2 = 6,4$ Гц, 1H); 9,68 (s, 1H); 11,59 (расширен., обмен., 1H).

Д2. [2-(трет-бутилдиметилсиланилокси)этил]-[2-(1Н-индол-3-ил)этил]амин.

Триптамин (3,34 г, 20,85 ммолей) и трет-бутилдиметилсилоксиацетальдегид (2,44 г, 13,99 ммолей) растворяют в дихлорметане (200 мл) в течение 10 мин. Смесь охлаждают до 0°C и добавляют три-ацетоксиборгидрид натрия (5,38 г, 25,38 ммолей). Смесь медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч. Затем добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Сырой продукт очищают с помощью ускоренной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь дихлорметан/метанол.

Е1. Диметил-(1Н-пиррол-3-илметилен)аммонийхлорид.

10,60 г (хлорметилен)диметиламмонийхлорида и 6,25 г N-(триизопропилсилил)пиррола сусpendingируют в 200 мл CH_2Cl_2 в атмосфере азота при температуре 0-5°C. Суспензию нагревают до 60°C и перемешивают в течение 30 мин, затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и промывают этиловым эфиром, получая 5,67 г названного в заголовке соединения в виде серого твердого вещества.

МС (ЭСИ): 123,3 (MH^+ , 100%).

1H -ЯМР (ДМСО-d6): 3,55 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 6,82 (m, $J_1 = 1,4$ Гц, $J_2 = 1,5$ Гц, $J_3 = J_4 = 4,8$ Гц, 1H); 7,22 (dd, $J_1 = 4,7$ Гц, $J_2 = 4,9$, 1H), 8,00 (dd, $J_1 = 1,6$ Гц, $J_2 = 1,7$ Гц, 1H); 8,78 (s, 1H); 12,94 (расширен., обмен., 1H).

Коммерческое применение

Производные N-сульфонилпиррола формулы I или соли этих соединений обладают ценными фармакологическими свойствами, проявляющимися в ингибировании активности гистондеацетилазы.

Гистондеацетилаза (HDAC) представляет собой фермент с активностью по отношению к ϵ -ацетильной группе лизиновых остатков внутри белка субстрата. HDAC субстратами являются гистон H2A, H2B, H3 или H4 белки и изоформы, но существуют белки субстратов, отличные от гистонов, подобные, без ограничения, хитшоковому белку 90 (Hsp90), тубулину или суппрессорному белку опухоли p53. В частности, гистондеацетилаза катализирует гидролиз ϵ -ацетильной группы лизиновых остатков внутри этих белков субстрата, формируя свободные аминогруппы лизина.

Ингибиование гистондеацетилазы соединениями по настоящему изобретению подразумевает ингибиование активности и функциональности одного или более HDAC изоферментов, в частности, изоферментов, выбранных из известных до сих пор гистондеацетилаз, а именно, HDAC 1, 2, 3 и 8 (класс I) и HDAC 4, 5, 6, 7, 10 (класс II), HDAC 11, а также NAD⁺ зависимый класс III (Sir2 гомологи). В некотором предпочтительном варианте такое ингибиование составляет по крайней мере около 50%, более предпочтительно по крайней мере 75% и еще более предпочтительно около 90%. Предпочтительно это ингибиование является специфичным по отношению к определенному классу гистондеацетилаз (например, ферменты HDAC класс I), к отбору изоферментов наивысшей патофизиологической релевантности (например, HDAC 1, 2, 3 ферменты) или к единственному изоферменту (например, HDAC 1 фермент). Термин «ингибитор гистондеацетилазы» используется для идентификации соединения, способного взаимодействовать с гистондеацетилазой и ингибировать ее активность, в частности, ее ферментную активность. В этом контексте «головная группа» определяет остатки внутри ингибитора гистондеацетилазы, ответственные за взаимодействие с активным участком фермента, например ион Zn^{2+} .

Ингибиование гистондеацетилаз определяется посредством биохимических исследований в различных форматах и источниках ферментативной активности. При этом исследуется HDAC активность ядерных, либо клеточных экстрактов, или разнородная экспрессия определенных HDAC изоферментов в *E.coli*, клетках насекомых или млекопитающих. Так как HDAC активны в мультибелковых комплексах и образуют гомо- и гетеродимеры, ядерные экстракты получают из раковых клеток человека, например, предпочитают клетки человеческой цервикальной карциномы линии HeLa. Эти ядерные экстракты содержат ферменты класса I и класса II, но обогащены ферментами класса I. Для экспрессии рекомбинантных HDAC изоферментов предпочтительны системы экспрессии млекопитающих, подобные HEK293 клеткам. HDAC изоферменты экспрессируют в виде гибридного белка с афинной меткой, подобной FLAG эпитопу. Посредством афинной хроматографии меченный белок очищается один, или в комплексе с эндогенными белками (например, другими HDAC изоферментами и соактиваторами/платформенными белками).

Биохимические анализы подробно описаны и хорошо известны специалистам в данной области техники. В качестве субстратов используются гистоновые белки, пептиды, полученные из гистоновых белков, или другие HDAC субстраты, а также миметики ацетилированного лизина. Одним предпочтительным смешанным HDAC субстратом является трипептид Ac-NH-GGK(Ac), связанный с флюорофором 7-аминометилкумарином (AMC).

Изобретение относится далее к применению соединений по изобретению для ингибиования активности гистондеацетилазы в клетках и тканях, вызывающего гиперацетилирование белков субстрата и, в качестве функционального следствия, например, индукцию или репрессию генной экспрессии, индукцию распада белка, прекращение клеточного цикла, индукцию дифференцировки и/или индукцию апоптоза.

Клеточная активность ингибитора гистондеацетилазы подразумевает любое, связанное с ингибиением гистондеацетилазы, воздействие на клетку, в частности, гиперацетилирование белка, репрессию и активацию транскрипции, индуцирование апоптоза, дифференцировки и/или цитотоксичности.

Термин «индукция апоптоза» и аналогичные термины используются для идентификации соединения, которое приводит в исполнение запрограммированную клеточную смерть в клетках, контактирующих с этим соединением. Апоптоз определяется комплексом биохимических процессов таких, как активация цистеин специфичных протеиназ ("каспазы") и фрагментацию хроматина. Индукция апоптоза в клетках, контактирующих с соединением, необязательно может сочетаться с ингибиением клеточной пролиферации или клеточной дифференцировки. Предпочтительно, ингибиование пролиферации, индукция дифференцировки и/или индукция апоптоза являются специфичными в отношении клеток с отклоняющимся от нормы ростом.

«Цитотоксичность» в общем означает остановку пролиферации и/или индукцию апоптической клеточной смерти *in vitro* в клетках млекопитающих, в частности, раковых клетках человека.

«Индукция дифференцировки» подразумевает процесс клеточного репрограммирования, ведущий к обратимому или необратимому прекращению клеточного цикла в GO и реэкспрессии субпопуляции генов, типичных для определенного специализированного нормального типа клеток или тканей (например, реэкспрессия белков молочного жира и жира в клетках карциномы молочной железы).

Количественные анализы клеточной пролиферации, апоптоза или дифференцировки хорошо известны специалистам из уровня техники. Например, метаболическая активность, связанная с клеточной пролиферацией, количественно определяется с помощью Alamar Blue/Resazurin анализа (O' Brian et al. Eur j Biochem 267, 5421-5426, 2000), а индукция апоптоза количественно определяется измерением фраг-

ментации хроматина с помощью детектора клеточной смерти ELISA, производимой фирмой Roche. Примерами клеточных анализов для определения гиперацетилирования HDAC субстратов являются, например, измерение ацетилирования гистонового ядра с использованием специфических антител посредством Western blotting, анализы репортерного гена, использующие соответствующие, способные к ответу промоторы или элементы промоторов (например, p21 промотор или sp1 сайт в качестве отвечающего элемента) или, наконец, визуальный анализ, использующий, кроме того, ацетилирование специфических антител для ядерных гистоновых белков.

Соединения по настоящему изобретению могут иметь коммерческое применение благодаря их HDAC ингибированию, антипролиферативной и/или индуцирующей апоптоз активности, что может быть полезным в терапии болезней, отвечающих на это, как, например, в терапии любой из таких болезней, которые отмечены ниже.

Изобретение относится далее к способу ингибирования или лечения клеточной неоплазии посредством введения эффективного количества соединения по настоящему изобретению млекопитающим, в частности человеку, нуждающемуся в таком лечении. «Неоплазия» характеризуется клетками, проявляющими отклоняющуюся от нормы клеточную пролиферацию и/или выживаемость и/или блокаду дифференцировки. Понятие неоплазии включает «добропачественную неоплазию», которая характеризуется гиперпролиферацией клеток, неспособной сформировать агрессивную, метастазирующую опухоль *in vivo*, и, по контрасту, «злокачественную неоплазию», характеризующуюся клетками с многочисленными клеточными и биохимическими аномалиями, способными формировать системную болезнь, например, образовать опухолевый метастаз в отдаленных органах.

Производные N-сульфонилпиррола по настоящему изобретению преимущественно применяют при лечении злокачественной неоплазии, называемой также раком, характеризуемой конечным метастазированием опухолевых клеток в отдаленные органы или ткани. Примеры злокачественной неоплазии, подлежащей лечению производными N-сульфонилпиррола по настоящему изобретению, включают твердые и гематологические опухоли. К примерам твердых опухолей относятся опухоли молочной железы, мочевого пузыря, костей, головного мозга и периферической нервной системы, толстой кишки, эндокринных желез (например, щитовидной железы и коры надпочечников), пищевода, эндометрия, герниальных клеток, головы и шеи, почек, гортани и гипофаринкса, мезотелиомы, яичника, поджелудочной железы, простаты, прямой кишки, малого кишечника, мягких тканей, яичка, желудка, кожи, мочеточника, влагалища и вульвы. Злокачественная неоплазия включает наследственные виды рака, например, ретинобластому и опухоль Вильмса. Кроме того, злокачественная неоплазия включает первичные опухоли в названных органах и соответствующие вторичные опухоли в удаленных органах («опухолевые метастазы»). Примерами гематологических опухолей могут служить агрессивные и нечувствительные формы лейкоза и лимфомы, а именно, не-Ходжкинская болезнь, хронический и острый миелоидный лейкоз (CML/AML), острый лимфобластический лейкоз (ALL), болезнь Ходжкинса, мультиплетная миелома и Т-клеточная лимфома. Сюда включается также миелодиспластический синдром, клеточная неоплазия плазмы, паранеопластические синдромы, виды рака неизвестного первичного происхождения, а также родственные СПИД злокачественные новообразования.

Неопластическая клеточная пролиферация может также осуществлять нормальное клеточное поведение и функционирование органа. Например, образование новых кровеносных сосудов, процесс, описанный, как неоваскуляризация, индуцируется опухолями или опухолевыми метастазами. Производные N-сульфонилпиррола, как представлено в данном описании, могут быть коммерчески пригодными для лечения патофизиологических релевантных процессов, вызываемых добропачественной неопластической клеточной пролиферацией такой, как, не лимитируя, неоваскуляризация посредством нефизиологической пролиферации васкулярных эндотелиальных клеток.

Резистентность по отношению к медикаментам является особенно важной для часто повторяющегося неблагоприятного исхода стандартной противораковой терапии. Эта лекарственная резистентность вызывается различными клеточными и молекулярными механизмами, подобными сверхэкспрессии насосов лекарственного оттока, мутации в клеточной мишени белка или слиянию белков, вызываемому хромосомальными транслокациями. Коммерческая применимость производных N-сульфонилпиррола по настоящему изобретению не ограничивается первой линией лечения пациентов. Пациенты с резистентностью к раковой химиотерапии или к избирательно действующим специфическим антираковым лекарствам поддаются лечению этими соединениями в циклах лечения второй или третьей линии. Значительные результаты получают в случае пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом с PML-RAR α -слитым белком, резистентным к стандартной терапии ретиноидами. Этим пациентам может быть возвращена чувствительность к ретиноидам с помощью лечения HDAC ингибиторными лекарствами, подобными производным N-сульфонилпиррола по настоящему изобретению.

В изобретении далее предлагается способ лечения млекопитающего, в частности, человека, страдающего болезнью, отличной от клеточной неоплазии, чувствительной к терапии посредством ингибирования гистондеацетилазы, включающий введение названному млекопитающему фармакологически активного, терапевтически эффективного и толерантного количества соединения по изобретению. Такие незлокачественные болезни включают:

- (i) артропатию и остеопатологические состояния типа ревматоидного артрита, остеоартрита, подагры, полиартрита и псориатического артрита,
- (ii) системную красную волчанку,
- (iii) клеточную пролиферацию гладкой мускулатуры, включая вакулярные пролиферативные расстройства, атеросклероз и рестеноз,
- (iv) воспалительные состояния и кожные заболевания такие, как язвенный колит, болезнь Крона, аллергический ринит, аллергический дерматит, кистозный фиброз, хронический бронхит и астма,
- (v) эндометриоз, фиброз матки, эндометриальную гиперплазию и доброкачественную гиперплазию простаты,
- (vi) кардиальную дисфункцию,
- (vii) ингибирование иммунодепрессивных состояний, подобных ВИЧ инфекциям,
- (viii) нейропатологические заболевания, подобные болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, или заболеваний, связанных с полиглутамином,
- (ix) патологические состояния, подлежащие лечению посредством потенцирования эндогенной генной экспрессии, а также усиления трансгенной экспрессии в генной терапии.

В настоящем изобретении далее предлагается способ лечения млекопитающего, в частности, человека, страдающего одним из упомянутых выше состояний, заболеваний, расстройств или болезней. Способ характеризуется тем, что субъекту, нуждающемуся в таком лечении, вводят фармакологически активное, терапевтически эффективное и толерантное количество одного или более производных N-сульфонилпиррола, упомянутых выше, или соли названных соединений формулы I, действие которых посредством ингибирования гистондеацетилазы и модуляции ацетилирования белка, индуцирует различные клеточные эффекты, в частности, индукцию или репрессию генной экспрессии, задержку клеточной пролиферации и/или индуцирование апоптоза.

Настоящее изобретение предлагает далее способ лечения болезней или расстройств, отвечающих на ингибирование или чувствительных к ингибированию гистондеацетилазы, в частности, таких болезней, упомянутых выше, как, например, клеточная неоплазия, или болезней, отличающихся от клеточной неоплазии, как указано выше, у млекопитающих, включая человека, страдающих от них, включающий введение названному млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, фармакологически активного, терапевтически эффективного и толерантного количества одного или более упомянутых выше производных N-сульфонилпиррола или солей названных соединений формулы I, которые функционируют посредством ингибирования гистондеацетилазы.

Настоящее изобретение предлагает далее терапевтический способ, пригодный для модуляции ацетилирования белка, генной экспрессии, клеточной пролиферации, клеточной дифференцировки и/или апоптоза *in vivo* в случае болезней, отмеченных выше, в частности, рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармакологически активного, терапевтически эффективного и толерантного количества одного или более упомянутых выше производных N-сульфонилпиррола или солей названных соединений формулы I, которые функционируют посредством ингибирования гистондеацетилазы.

Настоящее изобретение предлагает далее способ регулирования эндогенной или гетерогенной промоторной активности посредством контакта клетки с соединением формулы I, отмеченного выше.

Настоящее изобретение предлагает далее способ лечения болезней, в частности, упомянутых выше, у млекопитающих, включая человека, страдающих от них, включающий введение названным млекопитающим, нуждающимся в таком лечении, фармакологически активного, терапевтически эффективного и толерантного количества одного или более соединений по настоящему изобретению, необязательно совместно, последовательно или раздельно с одним или более других терапевтических агентов, таких как, например, упомянутые ниже.

Изобретение далее относится к соединениям по настоящему изобретению для получения фармацевтических композиций, которые применяются для лечения и/или профилактики болезней, расстройств, заболеваний и/или состояний, упомянутых в данном описании.

Изобретение далее относится к соединениям по настоящему изобретению для получения фармацевтических композиций, которые применяются для лечения и/или профилактики болезней и/или расстройств, отвечающих на ингибирование или чувствительны к ингибированию гистондеацетилазы, в частности, таких болезней, упомянутых выше, как, например, клеточная неоплазия, или болезней, отличающихся от клеточной неоплазии, как указано выше.

Изобретение далее относится к применению соединений по настоящему изобретению для получения фармацевтических композиций, способных ингибировать активность гистондеацетилазы.

Изобретение далее относится к применению соединений по настоящему изобретению для получения фармацевтических композиций для ингибирования или лечения клеточной неоплазии такой, как, например, доброкачественная или злокачественная неоплазия, например, рак.

Изобретение далее относится к применению соединений по настоящему изобретению для получения фармацевтических композиций для лечения болезней, отличающихся от клеточной неоплазии и чувствительных к ингибирующей гистондеацетилазу терапии, таких, как незлокачественные болезни, отмеченные ранее.

Изобретение далее относится к применению соединений по настоящему изобретению для получения фармацевтических композиций для ингибиования активности гистондеацетилазы при лечении болезней, отвечающих на названное ингибиование, или имеющих для них функциональные последствия.

Настоящее изобретение предлагает далее способ лечения, профилактики или улучшения болезней, расстройств, заболеваний и/или условий, отмеченных в настоящем описании, у млекопитающих, в частности у человека, включающий введение названному млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, фармакологически активного, терапевтически эффективного и толерантного количества одного или более соединений по настоящему изобретению.

Изобретение далее относится к соединениям по настоящему изобретению для применения в лечении и/или профилактики болезней, прежде всего упомянутых болезней.

Изобретение относится далее к фармацевтическим композициям, включающим одно или более соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Изобретение относится далее к фармацевтическим композициям по настоящему изобретению, имеющим ингибирующую гистондеацетилазу активность.

Изобретение относится далее к фармацевтическим композициям по настоящему изобретению, имеющим апоптоз индуцирующую активность.

Изобретение относится далее к фармацевтическим композициям по настоящему изобретению, имеющим антипролиферативную активность.

Изобретение относится далее к применению фармацевтической композиции, включающей одно или более соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, в производстве фармацевтического продукта такого, как, например, коммерческий пакет, для применения в лечении и/или профилактике болезней, отмеченных выше.

Кроме того, изобретение относится к типу производимого изделия, которое содержит пакетированный материал и фармацевтический агент, включенный в названный пакетированный материал, где фармацевтический агент терапевтически эффективен для ингибиования действий гистондеацетилазы, улучшения симптомов вызываемых гистондеацетилазой расстройств, и где пакетируемый материал включает этикетку или вкладыш-листовку, в которой указывается, что фармацевтический агент применяется для профилактики или лечения вызываемых гистондеацетилазой заболеваний, и где названный фармацевтический агент включает одно или более соединений формулы I по настоящему изобретению. Пакетируемый материал, этикетка и вкладыш-листовка аналогичны или похожи на стандартно применяемые пакетируемые материалы, этикетки и вкладыши для фармацевтических препаратов, имеющих соответствующее применение.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают методами, хорошо известными специалистам в данной области техники. В качестве фармацевтических композиций соединения по изобретению либо используются, как таковые (= активные соединения), либо, предпочтительно, в комбинации с соответствующими фармацевтическими вспомогательными добавками и/или наполнителями, например, в форме таблеток, таблеток в оболочке, капсул, каплетов, суппозиториев, пластырей (например, в виде TTS), эмульсий, суппензий, гелей или растворов, где содержание активного соединения преимущественно составляет от 0,1 до 95%, и где посредством соответствующего выбора вспомогательного вещества и/или наполнителя могут быть получены фармацевтически вводимые формы (например, пролонгированная форма или кишечно-растворимая форма), точно соответствующие активному соединению и/или желательному началу действия композиции.

Специалисты в области техники на основе его/ее профессиональных знаний знакомы с вспомогательными веществами, связующими, наполнителями, носителями или адьювантами, которые являются подходящими для нужных фармацевтических составов, препаратов или композиций. Дополнительно, наряду с растворителями, гельобразующими веществами, мазевыми основами и другими активными наполнителями, могут быть использованы, например, антиоксиданты, диспергенты, эмульсии, консерванты, растворители, красители, комплексообразующие агенты или промоторы проницаемости.

В зависимости от данной болезни, подлежащей лечению или профилактике, дополнительные терапевтические активные агенты, которые обычно применяются для лечения или профилактики этой болезни, могут необязательно вводиться совместно с соединениями по настоящему изобретению. Как представлено в данном описании, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно применяются для лечения или профилактики данной болезни, известны в качестве соответствующих агентов для болезни, подлежащей лечению.

В следующем аспекте настоящего изобретения производные N-сульфонилпиррола по данному изобретению или соли названных соединений формулы I, которые функционируют посредством ингибиования гистондеацетилазы, могут быть скомбинированы со стандартными терапевтическими агентами, используемыми для лечения болезней, упомянутых ранее. В одном отдельном варианте производные N-сульфонилпиррола могут быть скомбинированы с одним или более известным из уровня техники противораковым агентом таким, как известные из уровня техники химиотерапевтические и/или избирательно направленные специфические противораковые препараты.

Примеры известных химиотерапевтических противораковых агентов, используемых в раковой те-

рапии, включают, не лимитируя:

- (i) алкилирующие/карбамилирующие агенты такие, как циклофосфамид (Endoxan®), ифостамид (Holoxan®), тиотепа (Thiotepa Lederle®), мелфалан (Alkeran®) или хлорэтилнитрозомочевина (BCNU);
- (ii) производные платины, подобные цис-платину (Platinex® BMS), оксаплатину или карбоплатину (Cabroplat® BMS);
- (iii) antimитотические агенты/ингибиторы тубулина такие, как vinca алкалоиды (винкристин, винblastин, винорелбин), таксаны такие, как Taxol (Paclitaxel®), Taxotere (Docetaxel®) и аналоги; а также их новые составы и конъюгаты;
- (iv) ингибиторы топоизомеразы такие, как антрациклины (например, Doxorubicin/Adriblastin®), эпиподофиллотоксины (например Etoposide/Etopophos®) и аналоги камптоцеина (например Торопесан/Hycamtin®);
- (v) антагонисты пиримидина такие, как 5-фторурацил (5-FU), Capecitabine (Xeloda®), Arabinosylcytosine/Cytarabin (Alexan®) или Gemcitabine (Gemzar®);
- (vi) антагонисты пурина такие, как 6-меркаптопурин (Puri-Nethol®), 6-тиогуанин или флударабин (Fludara®), и, наконец,
- (vii) антагонисты фолиевой кислоты такие, как метотрексат (Farmitrexat®).

Примеры избирательно направленных специфических классов противораковых лекарств, применяемых в экспериментальной или стандартной раковой терапии, включают, не лимитируя:

- (i) ингибиторы киназы такие, как, например, Glivec (Imatinib®), ZD-1839/Iressa (Gefitinib®), Bay43-9006 (Sorafenib®), SU11248 (Sutent®) или OSI-774 / Tarceva (Erlotinib®);
- (ii) ингибиторы протеосомы такие, как PS-341 (Velcade®);
- (iii) ингибиторы хитшокового белка 90, подобные 17-аллиламиногелданамицину (17-AAG);
- (iv) вакулярные избирательно направленные (targeting) агенты (VTAs) и антиангиогенные лекарства, подобные VEGF антителу Avastin (Bevacizumab®) или KDR тирозинкиназа ингибитор PTK787/ZK222584 (Vatalanib®);
- (v) моноклональные антитела такие, как Herceptin (Trastuzumab®) или MabThera/Rituxan (Rituximab®), мутанты, а также конъюгаты моноклональных антител и фрагменты антител;
- (vi) терапевтические препараты на основе олигонуклеотидов, подобные G-3139/Genasense (Oblimersen®);
- (vii) ингибиторы протеазы;
- (viii) гормональные терапевтические препараты такие, как антиэстрогены (например, Тамохифен), антиандрогены (например, Flutamide или Casodex), LHRH аналоги (например, Leuprolide, Goserelin или Triptorelin) и ингибиторы ароматазы.

Другие известные противораковые агенты, которые могут быть применены в комбинированной терапии, включают: блеомицин, ретиноиды, такие, как полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA), ингибиторы ДНК метилтрансферазы такие, как производное 2-деоксицитидина Decitabine (Docagen®), аланосин, цитокины такие, как интерлейкин-2, интерфероны такие, как интерферон- α 2 или интерферон- γ , TRAIL, DR4/5 агонисты антител, FasL и TNF-R агонисты и, наконец, ингибиторы гистондеацетилазы, отличные от производных сульфопиррола, описанных в настоящем изобретении, такие, как SAHA, PXD101, MS275, MGCD0103, десипептид/FK228, NVP-LBH589, вальпроиновая кислота (VPA) и бутираты.

В качестве примеров противораковых агентов для применения в комбинированной терапии с соединениями по изобретению могут быть отмечены упомянутые в данном описании следующие лекарства, без ограничения: 5 FU, actinomycin D, ABARELIX, ABCIXIMAB, ACLARUBICIN, ADAPALENE, ALEMTUZUMAB, ALTRETAMINE, AMINOGLUTETHIMIDE, AMIPRILOSE, AMRUBICIN, ANASTROZOLE, ANCITABINE, ARTEMISININ, AZATHIOPRINE, BASILIXIMAB, BENDAMUSTINE, BICALUTAMIDE, BLEOMYCIN, BROXURIDINE, BUSULFAN, CAPECITABINE, CARBOPLATIN, CARBOQUONE, CARMUSTINE, CETRORELIX, CHLORAMBUCIL, CHLORMETHINE, CISPLATIN, CLADRIBINE, CLOMIFENE, CYCLOPHOSPHAMIDE, DACARBAZINE, DACLIZUMAB, DACTINOMYCIN, DAUNORUBICIN, DESLORELIN, DEXRAZOXANE, DOCETAXEL, DOXIFLURIDINE, DOXORUBICIN, DROLOXIFENE, DROSTANOLONE, EDELFOSINE, EFLORNITHINE, EMITEFUR, EPIRUBICIN, EPISTOSTANOL, EPTAPLATIN, ERBITUX, ESTRAMUSTINE, ETOPOSIDE, EXEMESTANE, FADROZOLE, FINASTERIDE, FLOXURIDINE, FLUCYTOSINE, FLUDARABINE, FLUOROURACIL, FLUTAMIDE, FORMESTANE, FOSCARNET, FOSFESTROL, FOTEMUSTINE, FULVESTRANT, GEFITINIB, GEMCITABINE, GLIVEC, GOSERELIN, GUSPERIMUS, HERCEPTIN, IDARUBICIN, IDOXURIDINE, IFOSFAMIDE, IMATINIB, IMPROSULFAN, INFILIXIMAB, IRINOTECAN, LANREOTIDE, LETROZOLE, LEUPRORELIN, LOBAPLATIN, LOMUSTINE, MELPHALAN, MERCAPTOPURINE, METHOTREXATE, METUREDEPA, MIBOPLATIN, MIFEPRISTONE, MILTEFOSINE, MIRIMOSTIM, MITOGUAZONE, MITOLACTOL, MITOMYCYIN, MITOXANTRONE, MIZORIBINE, MOTEXAFIN, NARTOGRASTIM, NEBZUMAB, NEDAPLATIN, NILUTAMIDE, NIMUSTINE, OCTREOTIDE, ORMELOXIFENE, OX-

ALIPLATIN, PACLITAXEL, PALIVIZUMAB, PEGASPARGASE, PEGFILGRASTIM, PENTETREOTIDE, PENTOSTATIN, PERFOSFAMIDE, PIPOSULFAN, PIRARUBICIN, PLICAMYCIN, PREDNIMUSTINE, PROCARBAZINE, PROPAGERMANIUM, PROSPIDIUM CHLORIDE, RALTITREXED, RANIMUSTINE, RANPIRNASE, RASBURICASE, RAZOXANE, RITUXIMAB, RIFAMPICIN, RITROSULFAN, ROMURTIDE, RUBOXISTAURIN, SARGRAMOSTIM, SATRAPLATIN, SIROLIMUS, SOBUZOXANE, SPIROMUSTINE, STREPTOZOCIN, TAMOXIFEN, TASONERMIN, TEGAFUR, TEMOPORFIN, TEMOZOLOMIDE, TENIPOSIDE, TESTOLACTONE, THIOTERA, THYMALFASIN, TIAMIPRINE, TOPOTECAN, TOREMIFENE, TRASTUZUMAB, TREOSULFAN, TRIAZIQUONE, TRIMETREXATE, TRIPTORELIN, TROFOSFAMIDE, UREDEPA, VALRUBICIN, VERTEPORFIN, VINBLASTINE, VINCRISTINE, VINDESINE, VINORELBINE и VOROZOLE.

Специалисту в данной области техники на основе его/ее профессиональных знаний известны общая суточная доза(ы) и форма(ы) введения дополнительного терапевтического агента(ов). Названная общая суточная доза(ы) может широко варьироваться.

На практике, в зависимости от деталей, характеристик или целей применения, отмеченных выше, соединения по настоящему изобретению могут быть введены в комбинационной терапии отдельно, последовательно, совместно или через временные промежутки (например, в виде комбинированных единичных доз, в виде отдельных единичных доз, в виде смешанных или несмешанных комбинаций, в виде частей из набора или в виде смесей) с одним или более стандартных терапевтических препаратов, в частности, известных из уровня техники химиотерапевтических или избирательно направленных специфических противораковых агентов таких, как отмечены выше.

Таким образом, следующим аспектом настоящего изобретения является комбинация или фармацевтическая композиция, включающая первый активный ингредиент, которым является производное N-сульфонилпиррола по настоящему изобретению или его соль, второй активный ингредиент, которым является известный из уровня техники стандартный терапевтический препарат, в частности, химиотерапевтический или избирательно действующий специфический противораковый агент такой, как один из отмеченных выше, и необязательно, фармакологически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель для последовательного, раздельного, совместного или разделенного во времени применения в терапии в любом случае, то есть для лечения, профилактики или для улучшения состояния пациента при болезнях, отвечающих на лечение HDAC ингибитором, таких как упомянутые болезни, заболевания или расстройства, в частности рак.

В этом аспекте настоящее изобретение далее относится к комбинации, включающей первый активный ингредиент, которым является по крайней мере одно соединение по изобретению, второй активный ингредиент, которым является известный из уровня техники стандартный терапевтический препарат, например известный из уровня техники противораковый агент, такой как, например, один или более из отмеченных выше в настоящем описании, для раздельного, последовательного, совместного или разделенного во времени применения в терапии, такой как, например, в терапии болезней, отмеченных выше в настоящем описании.

Термин «комбинация» по настоящему изобретению может обозначать смешанную комбинацию, не смешанную комбинацию или набор компонентов.

«Смешанная комбинация» означает комбинацию, где названные первый активный ингредиент и второй активный ингредиент присутствуют вместе в одной единичной дозе или в разовой дозе. Примером «смешанной комбинации» является фармацевтическая комбинация, где названные первый активный ингредиент и второй активный ингредиент присутствуют в смеси для совместного введения, как указано в рецептуре. Другим примером «смешанной комбинации» является фармацевтическая комбинация, где названные первый активный ингредиент и второй активный ингредиент присутствуют в одной единице, не будучи смешанными.

«Набор компонентов» означает комбинацию, где названные первый активный ингредиент и второй активный ингредиент присутствуют в более чем одной единице. Примером «набора компонентов» является комбинация, где названные первый активный ингредиент и второй активный ингредиент присутствуют раздельно. Составные части «набора компонентов» могут быть введены раздельно, последовательно, совместно или раздельно по времени.

Первый и второй активный ингредиент комбинации или набора компонентов по настоящему изобретению могут предлагаться как раздельные составы (например, независимо один от другого), которые впоследствии используются вместе для совместного, последовательного, раздельного или разделенного во времени применения в комбинационной терапии; или как пакетированные и представленные вместе в виде отдельных компонентов комбинационного пакета для совместного, последовательного, раздельного или разделенного во времени применения в комбинационной терапии.

Тип фармацевтической формы первого и второго активного ингредиента комбинации набора компонентов по настоящему изобретению может быть, например, таким, когда оба ингредиента изготовлены в виде отдельных таблеток или капсул, или, в зависимости от необходимого способа введения, один активный ингредиент изготавливают в форме таблетки или капсулы, а другой изготавливают в виде, применяемом для внутривенного введения.

Количества первого и второго ингредиентов в комбинациях, композициях или наборах по настоящему изобретению должны вместе соответствовать терапевтически эффективному количеству для лечения, профилактики или улучшения состояния при болезни, отвечающей на ингибиование или чувствительной к ингибиованию гистондеацетилазы, в частности одной из болезней, упомянутых в данном описании.

Следующим аспектом по настоящему изобретению является комбинация, включающая, в несмешанной форме одно или более производных N-сульфонилпиррола по настоящему изобретению или их солей, и один или более известных из уровня техники стандартных терапевтических препаратов, в частности, химиотерапевтических или избирательно действующих специфических противораковых агентов таких, как отмеченные выше, для последовательного, раздельного, совместного или разделенного во времени применения в терапии, профилактике или для улучшения состояния пациента при болезнях, отвечающих на лечение HDAC ингибитором, таких, как упомянутые болезни, заболевания или расстройства, в частности, рак. Необязательно названная комбинация включает инструкции для использования при лечении.

Следующим аспектом по настоящему изобретению является комбинированный препарат, такой как, например, набор компонентов, включающий препарат с первым активным ингредиентом, являющимся соединением по настоящему изобретению, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; препарат со вторым активным ингредиентом, являющимся известным из уровня техники терапевтическим агентом, в частности противораковым агентом, таким как, например, один из упомянутых выше, и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; и необязательно инструкции для последовательного, раздельного, совместного или разделенного во времени применения в терапии, например, для лечения доброкачественной или злокачественной неоплазии или болезней, отличных от клеточной неоплазии, отвечающих на ингибиование или чувствительных к ингибиованию гистондеацетилазы.

Следующим аспектом по настоящему изобретению является набор компонентов, включающий единичную дозированную форму первого активного ингредиента, являющегося производным сульфонилпиррола, отмеченным выше, или его солью, единичную дозированную форму второго активного ингредиента, являющегося известным из уровня техники стандартным терапевтическим препаратом, в частности противораковым агентом, таким как, например, один из агентов, отмеченных выше, и необязательно инструкцию для совместного, последовательного или раздельного применения в терапии, например, для лечения болезней, отвечающих на ингибиование или чувствительных к ингибиованию гистондеацетилазы, таких как, например, доброкачественная или злокачественная неоплазия, например рак.

Следующим аспектом по настоящему изобретению является фармацевтический препарат, включающий одно или более соединение по настоящему изобретению, или одну или более фармацевтическую композицию, включающую названные соединения; и один или более известных из уровня техники терапевтических агентов, в частности, известных из уровня техники противораковых агентов, или одну или более фармацевтическую композицию, включающую названные терапевтические агенты, например, названные выше, для совместного, последовательного или раздельного применения в терапии, например, для лечения болезней, упомянутых выше, в частности рака. Необязательно этот фармацевтический препарат включает инструкции для использования в названной терапии. В связи с этим, композиции, составы, препараты или наборы компонентов по настоящему изобретению обладают активностью, ингибирующей гистондеацетилазу.

Следующим аспектом по настоящему изобретению является фармацевтическая композиция в виде единичной дозированной формы, включающая смешанные, первый активный ингредиент, которым является производное N-сульфонилпиррола по настоящему изобретению или его соль, второй активный ингредиент, которым является известный из уровня техники стандартный терапевтический препарат, в частности, известный из уровня техники химиотерапевтический или избирательно действующий специфический противораковый агент такой, как один из отмеченных выше, и необязательно, фармакологически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель.

Следующим аспектом по настоящему изобретению является коммерческий пакет, включающий одно или более соединение по настоящему изобретению вместе с инструкциями для совместного, последовательного или раздельного применения с одним или более известным из уровня техники стандартным терапевтическим препаратом, в частности, противораковыми агентами такими, как отмечены выше.

Фармацевтические композиции, комбинации, препараты, составы, наборы компонентов или пакеты, упомянутые выше, могут включать также более одного соединения по настоящему изобретению и/или более одного известного из уровня техники стандартного терапевтического препарата, в частности, противоракового агента из отмеченных выше.

Кроме того, аспектом по настоящему изобретению является способ лечения болезней и заболеваний, отвечающих на ингибиование или чувствительных к ингибиованию гистондеацетилазы, таких как, например, рак, в комбинационной терапии у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в такой терапии, фармакологически активного, терапевтически эффективного и толерантного количества фармацевтической комбинации, композиции, состава, препарата или набора компонентов, описанных выше.

Следующим аспектом настоящего изобретения является способ совместной терапии болезней, отвечающих на ингибиование или чувствительных к ингибиованию гистондеацетилазы, таких как, например, отмеченные ранее болезни, у пациентов, нуждающихся в таком лечении, включающий введение названному пациенту раздельно, последовательно, совместно, в смешанном или не смешанном виде фармакологически активного, терапевтически эффективного и толерантного количества одного или более соединений по настоящему изобретению, и фармакологически активного, терапевтически эффективного и толерантного количества одного или более известных из уровня техники терапевтических агентов, в частности, противораковых агентов, таких как, например, один из агентов, отмеченных выше.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть применены в пред- и послеоперационном лечении рака.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть применены в комбинации с радиационной терапией, в частности при сенсибилизации больных раком пациентов к радиационной терапии.

Введение соединений по настоящему изобретению, комбинаций и фармацевтических композиций по изобретению может осуществляться любым из общепринятых методов введения, доступным из уровня техники. Примеры, иллюстрирующие соответствующие методы введения, включают внутривенный, оральный, назальный, парентеральный, местный, трансдермальный и ректальный методы введения. Оральный и внутривенный методы введения являются предпочтительными.

При лечении дерматозов, производные N-сульфонилпиррола по изобретению вводятся, в частности, в форме таких фармацевтических композиций, которые соответствуют местному применению. Для получения фармацевтических композиций соединения по изобретению (= активные соединения) предпочтительно смешивают с соответствующими фармацевтическими вспомогательными веществами и перерабатывают далее, получая соответствующие фармацевтические составы. Соответствующими фармацевтическими составами являются, например, порошки, эмульсии, суспензии, спреи, масла, мази, жирные мази, кремы, пасты, гели или растворы.

Фармацевтические композиции по изобретению получают общеизвестными методами. Дозирование активных соединений проводят в соответствии с количествами, принятыми для ингибиторов гистондеацетилазы. Формы для местного применения (такие, как мази) для лечения дерматозов содержат активные соединения в концентрациях, например, от 0,1 до 99%. Обычная доза при системной терапии (перорально) составляет от 0,3 до 30 мг/кг в день, внутривенная доза составляет от 0,3 до 30 мг/кг/ч.

Выбор режима оптимального дозирования и продолжительности медикаментозного лечения, в частности оптимальной дозы и способа введения активных соединений, в каждом случае может быть определен специалистом в данной области техники в соответствии с его профессиональными знаниями.

Биологические исследования

Выделение HDAC активности из HeLa клеточного ядра

Вещества с HDAC активностью выделяются из HeLa оригинальным методом, описанным Dignam et al. (Nucl. Acids Res. 11, p.p. 1475, 1983). Вкратце, выделенные из HeLa клетки (CIL SA, Seneffe, Belgium) ресусцидируют в буфере C (20 mM Hepes pH 7,9, 25 об.% глицерина, 0,42 M NaCl, 1,5 mM MgCl₂, 0,2 mM ЭДТК, 0,5 mM Pefabloc и 0,5 mM DTT) и перемешивают на льду в течение 30 мин. После центрифугирования супернатант подвергают диализу на фоне буфера D (40 mM Tris HCl pH 7,4, 100 mM KCl, 0,2 mM ЭДТК, 0,5 mM DTT и 25 об.% глицерина) в течение 5 ч при 4°C. После диализа и центрифугирования супернатант хранят в виде аликов при -80°C и используют в анализе Western blot, а также в ферментном анализе, как описано далее.

Выделение rHDAC1

Человеческая HDAC1, слитая с флаг-эпитопом, стабильно экспрессирует в HEK293 клетках. После культивирования массы в DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла) с подачей питания и 2%-ной плодной телячьей сыворотке, клетки лизируют и флаг-HDAC1 очищают с помощью M2-агароза-афинной хроматографии, как описано (Sigma Art. No. A-2220). Фракции после очистки анализируют с помощью Western blot, а также на ферментную активность, как описано ниже.

Флуоресцентный анализ HDAC активности

Ферментный анализ HDAC активности проведен согласно описанию Wegener et al. (Chem. & Biol. 10, 61-68, 2003). Вкратце, 40 мкл в разбавлении 1:100 (= 0,4 мкл) ядерного HeLa экстракта (смесь классов I и II HDACs), 29 мкл ферментного буфера (15 mM Tris HCl pH 8,1, 0,25 mM ЭДТК, 250 mM NaCl, 10 об.% глицерина) и 1 мкл тестируемого соединения вносят в ячейку 96-ячейстого микротитрационного планшета и начинают реакцию добавлением 30 мкл субстрата (Ac-NH-GGK(Ac)-AMC; конечная концентрация 25 мкМ и конечный объем 100 мкл). После инкубирования в течение 90 мин при 30°C реакцию останавливают добавлением 25 мкл останавливающего раствора (50 mM Tris HCl pH 8, 100 mM NaCl, 0,5 мг/мл трипсина и 2 мкМ TSA). После инкубирования при комнатной температуре в течение последующих 40 мин измеряют флуоресценцию с помощью Wallac Victor 1420 мультимаркерного счетчика (экс. 355 нм, эм. 460 нм) для количественного анализа AMC (7-амино-4-метилкумарина), генерируемого разложением трипсина деацетилированного пептида. Для подсчета IC₅₀ величин флуоресценция в ячейках, не содержащих тестируемое соединение (1% ДМСО, отрицательный контроль), принимается за 100%.

ную ферментную активность, а флуоресценция в ячейках с 2 мкМ TSA (положительный контроль) принимается за 0%-ную ферментную активность. Соответствующие IC₅₀ величины соединений для HDAC ингибирующей активности определяются из кривых эффект-концентрация методом нелинейной регрессии.

HDAC ингибирующая активность, выражаемая IC₅₀ величинами, для выбранных соединений по настоящему изобретению представлена в следующей табл. 1, в которой номера соединений соответствуют номерам примеров.

Таблица 1. HDAC ингибирующая активность
(HDAC активность, выделенная из ядерных экстрактов HeLa)

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
1	IC ₅₀ величины
2	перечисленных
3	соединений лежат в
4	области от 0,0036 до
7	2,74
8	
9-28	IC ₅₀ величины перечисленных соединений лежат в области от 0,002 до 40

HDAC1 ферментный анализ проведен с незначительными модификациями с рекомбинантным флаг- HDAC1 белком, выделенным из HEK293 клеточных лизатов. Приблизительно 14 нг/ячейку флаг-HDAC1 инкубируют с 6 мкМ Ac-NH-GGK(Ac)-AMC субстрата в течение 3 ч при 30°C. Завершение реакции и все последующие стадии проведены в соответствии с методиками, описанными для HeLa клеточных экстрактов в качестве источника HDAC ферментной активности.

Рекомбинантная человеческая HDAC1, экспрессирующая в HEK293 клетках, ингибируется соединениями примеров 4, 5, 8-11, 25 и 28 с IC₅₀ ≥ 0,95 нМ.

Анализ клеточного гистон H3 гиперацетилирования

Для оценки клеточной эффективности ингибитора гистондеацетилазы *in vitro*, анализ проводят в черных плоскодонных 96-ячеистых планшетах и оптимизируют для использования на Cellomics «Array Scan II» платформе для количественного анализа гистон ацетилирования. В эксперименте используют поликлональное антитело кролика, специфически связанное с ацетилированным лизином 23 человеческого гистона H3 на смешанных клетках с Alexa Fluor 488, помеченного козьим антikроличьим-IgG, используемым для контрастного окрашивания (Braunger et al. AACR annual conference 2003, Abstract 4556). 5×10³ HeL клеток цервикальной карциномы/ячейку (ATCC CCL-2) в 200 мкл модифицированной по способу Дульбеко среде Игла (DMEM), содержащей 10% плодной телячьей сыворотки, высевают в первый день в Packard view чашки и инкубируют в течение 24 ч в стандартных условиях клеточного культивирования. На второй день добавляют 2 мкл тестируемого соединения (100 х конечную концентрацию) и продолжают инкубирование в течение 24 ч. На третий день культуральная среда отбрасывается и иммобилизованные клетки фиксируются в течение 15 мин при комнатной температуре путем добавления 100 мкл фиксирующего буфера (3,7 об.% формальдегида в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS)). После удаления фиксирующего раствора и одного отмывания PBS, клетки пермеабилизируют путем добавления 100 мкл/ячейку буфера для пермеабилизации (30,8 мМ NaCl, 0,54 мМ Na₂HPO₄, 0,31 мМ K₂PO₄, 5 об.% Triton X-100) в течение 15 мин при комнатной температуре. После удаления буфера для пермеабилизации и добавления 100 мкл/ячейку блокирующего раствора (PBS с 0,05 об.% Tween 20 и 5% мас./об. молочного порошка) в течение 30 мин при комнатной температуре, добавляют первое антитело (анти-K23 гистон H3 антитело, Cell Signaling No. 9674) в блокирующем растворе (50 мкл/ячейку). Затем после инкубирования в течение 1 ч при 37°C, ячейки промывают 5 раз в течение 5 мин при комнатной температуре (PBS с 0,05 об.% Tween 20) перед добавлением второго антитела (козий-антikроличий Alexa Fluor 488; MoBiTec No. A-11008) в блокирующем растворе (50 мкл/ячейку). После следующей инкубации в течение 30 мин при 37°C, ячейки промывают 5 раз в течение 5 мин при комнатной температуре посредством 100 мкл буфера для отмывания при комнатной температуре. Наконец, добавляют 100 мкл/ячейку PBS и проводят визуальный анализ на Cellomics «ArrayScan II» платформе. Для вычисления EC₅₀ величин ядерную флуоресценцию в клетках осуществляют с и без стандартных HDAC ингибиторов, подобных SAHA или NVP-LBH-589, в качестве положительного и отрицательного контроля, соответственно. Для определения EC₅₀ находят процент положительных клеток и вычисление EC₅₀ проводят из кривых концентрация-эффект методом нелинейной регрессии.

Гистон гиперацетилирующая клеточная потенция, выраженная EC₅₀ величинами, для выбранных

соединений по настоящему изобретению, представлена в следующей табл. 2, в которой номера соединений соответствуют номерам примеров.

Таблица 2. Индукция НЗК²³ гиперацетилирования в HeLa клетках цервикальной карциномы

Соединение	EC ₅₀ (мкМ)
1	
2	EC ₅₀ величины
3	перечисленных
4	соединений лежат в
7	области от 2,15 до
8	51,3
9, 10 и 27	

Клеточный анализ цитотоксичности

Антипролиферативная активность соединений, ингибирующих гистондеацетилазу, описанных в данном изобретении, оценивалась на HeLa линии клеток цервикальной карциномы (ATCC CCL2) с использованием Alamar Blue (резацурун) анализа жизнеспособности клеток (O'Brien et al. Eur. J. Biochem. 267, 5421-5426, 2000). Резацурун восстанавливается до флуоресцентного резоруфина посредством клеточной дегидрогенационной активности, соотносящейся с жизнеспособными пролиферативными клетками. Тестируемые соединения растворяют до 10-ммольных растворов в диметилсульфоксиде (ДМСО) и затем соответственно разбавляют в соответствии с полу-логарифмическими степенями. HeLa клетки высевают в 96-луночные плоскодонные планшеты с плотностью 3000 клеток на лунку в объеме 200 мкл на лунку. Спустя 24 ч после высеваивания в каждую лунку 96-луночного планшета добавляют 1 мкл соединения в каждом из разбавлений. Соединение в каждом из разбавлений тестируется в четверном повторе. Ячейки, содержащие необработанные контрольные клетки, заполняются 200 мкл DMEM среды, содержащей 0,5 об.% ДМСО. Клетки затем инкубируют с субстанциями в течение 48 ч при 37°C в гумифицированной атмосфере, содержащей 5% двуокиси углерода. Для определения жизнеспособности клеток добавляют 20 мкл раствора резацуруна (Sigma; 90 мг /1). После 4 ч инкубирования при 37°C измеряют флуоресценцию при экстинкции 544 нм и эмиссии 590 нм. Для вычисления клеточной жизнеспособности величина эмиссии необработанных клеток принимается за 100%-ную жизнеспособность, и эмиссионные скорости обработанных клеток устанавливаются в зависимости от величин необработанных клеток. Жизнеспособность выражается в виде процентных величин. Соответствующие IC₅₀ величины соединений для цитотоксической активности определяются из кривых концентрация-эффект методом нелинейной регрессии.

Антипролиферативная/цитотоксическая способность, выраженная величинами IC₅₀ для выбранных соединений по настоящему изобретению, представлена в следующей табл. 3, в которой номера соединений соответствуют номерам примеров.

Таблица 3. Цитотоксичность в HeLa клетках цервикальной карциномы

Соединение	IC ₅₀ (мкМ)
1	
2	EC ₅₀ величины
3	перечисленных
4	соединений лежат в
7	области от 0,8 до
8	21,6
9-28	EC ₅₀ величины перечисленных соединений лежат в области от 0,07 до 5

Индукция апоптоза

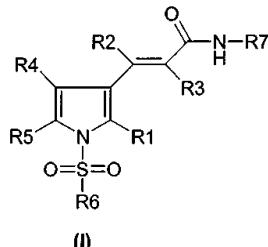
Индукцию апоптоза определяют с помощью детектора клеточной смерти ELISA (Art. No. 1774425, Roche Biochemicals, Mannheim, Germany). A549 NSCLC клетки высевают в 96-луночные плоскодонные планшеты с плотностью 3×10 Е3 клеток/ячейку в общем объеме 100 мкл/ячейку. Спустя 24 ч после высеваивания добавляют 1 мкл соединения в каждом из разбавлений в DMEM в общем объеме 100 мкл в каждую ячейку (конечный объем 200 мкл/ячейку). Соединения в каждом из разбавлений тестируются в тройном повторе. Ячейки, содержащие необработанные контрольные клетки, заполняются 200 мкл DMEM среды, содержащей 0,5 об.% ДМСО. Клетки затем инкубируют с тестируемым соединением в течение 48 ч при 37°C в гумифицированной атмосфере, содержащей 5% двуокиси углерода. Для положительного контроля индукции апоптоза клетки обрабатывают 50 мкМ цисплатина (Cisplatin, Gry Pharmaceuticals, Kirchzarten, Germany). Среда затем удаляется, а клетки лизируют в 200 мкл буфера для лизиса. После центрифугирования, как рекомендовано производителем, 10 мкл клеточного лизата обрабатываются в

соответствии с протоколом. Степень апоптоза вычисляют следующим образом: оптическая плотность при 405 нм, полученная у лизатов из клеток, обработанных 50 мкМ цисплатина, принимается за 100 сри (остатков цисплатина), в то время, как оптическая плотность при 405 нм 0,0 принимается за 0,0 сри. Степень апоптоза выражается как сри по отношению к величине 100 сри, достигнутой у лизатов, полученных из клеток, обработанных 50 мкМ цисплатина.

Соединения по настоящему изобретению, протестированные в приведенных выше анализах, как предполагается, проявляют индуцирующий апоптоз эффект.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы I



где R1 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R2 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R3 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R4 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R5 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R6 обозначает -T1-Q1, где

T1 обозначает связь или C₁-C₄алкилен,

Q1 обозначает Ar1, Aa1, Hh1 или Ah1, где

Ar1 обозначает фенил или R61- и/или R62-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь и

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, гидроксиC₂-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 необязательно замещен R6111 и/или R6112 и обозначает моноциклическое или конденсированное бициклическое 5-10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, где

R6111 обозначает галоген или C₁-C₄алкил,

R6112 обозначает C₁-C₄алкил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил,

или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу, тиоморфолиногруппу, S-оксотиоморфолиногруппу, S,S-диоксотиоморфолиногруппу, пиперидиногруппу, пирролидиногруппу, пиперазиногруппу или 4N-(C₁-C₄алкил)пиперазиногруппу, либо

T2 обозначает C₁-C₄алкилен или C₂-C₄алкилен с включенным в цепь атомом кислорода, и

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, гидроксиC₂-C₄алкил, C₁-C₄алкокси-C₂-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 необязательно замещен R6111 и/или R6112 и обозначает моноциклическое или конденсированное бициклическое 5-10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, где

R6111 обозначает галоген или C₁-C₄алкил,

R6112 обозначает C₁-C₄алкил и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил, или

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу, тиоморфолиногруппу, S-оксотиоморфолиногруппу, S,S-диоксотиоморфолиногруппу, пиперидиногруппу, пирролидиногруппу, пиперазиногруппу, 4N-(C₁-C₄алкил)пиперазиногруппу, имидазологруппу, пиррологруппу или пиразологруппу,

R62 обозначает C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, галоген, цианогруппу, C₁-C₄алкоксиC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбониламиногруппу или C₁-C₄алкилсульфониламиногруппу,

Aa1 обозначает бисарильный радикал, состоящий из двух арильных групп, которые независимо выбраны из группы, включающей фенил и нафтил, и которые связаны между собой простой связью,

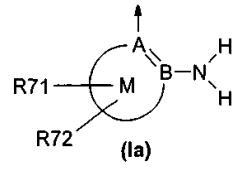
Hh1 обозначает бисгетероарильный радикал, состоящий из двух гетероарильных групп, которые не-

зависимо выбраны из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и которые связаны между собой простой связью,

Ah1 обозначает гетероариларильный радикал или арилгетероарильный радикал, состоящий из гетероарильной группы, выбранной из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и арильной группы, выбранной из группы, состоящей из фенила и нафтила, при этом названные гетероарильная и арильная группы связаны между собой простой связью,

R7 обозначает гидроксил или Cys1, где

Cys1 обозначает кольцевую систему формулы Ia



где

A обозначает С (углерод),

B обозначает С (углерод),

R71 обозначает водород, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкоксигруппу,

R72 обозначает водород, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкоксигруппу,

M с включенными A и B обозначает или кольцо Ar2, или кольцо Har2, где

Ar2 обозначает бензольное кольцо,

Har2 обозначает моноциклическое 5- или 6-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

и соли этих соединений.

2. Соединения формулы I по п.1, где

R1 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R2 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R3 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R4 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R5 обозначает водород, C₁-C₄алкил, галоген или C₁-C₄алкоксигруппу,

R6 обозначает -T1-Q1, где

T1 обозначает связь или C₁-C₄алкилен,

Q1 обозначает Ar1, Aa1, Hh1 или Ah1, где

Ar1 обозначает фенил или R61- и/или R62-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил или -T2-N(R611)R612, где

T2 обозначает связь, C₁-C₄алкилен или C₂-C₄алкилен с включенным в цепь атомом кислорода,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, гидроксиC₂-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 необязательно замещен R6111 и/или R6112 и обозначает моноциклическое или конденсированное бициклическое 5-10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, где

R6111 обозначает галоген или C₁-C₄алкил,

R6112 обозначает C₁-C₄алкил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксиC₂-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил,

R62 обозначает C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкоксигруппу, галоген, цианогруппу, C₁-C₄алкоксиC₁-C₄алкил, C₁-C₄алкилкарбониламиногруппу или C₁-C₄алкилсульфониламиногруппу,

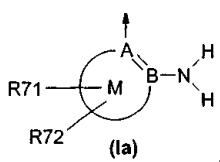
Aa1 обозначает бисарильный радикал, состоящий из двух арильных групп, которые независимо выбраны из группы, состоящей из фенила и нафтила, и которые связаны между собой простой связью,

Hh1 обозначает бисгетероарильный радикал, состоящий из двух гетероарильных групп, которые независимо выбраны из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы и которые связаны между собой простой связью,

Ah1 обозначает гетероариларильный радикал или арилгетероарильный радикал, состоящий из гетероарильной группы, выбранной из группы, состоящей из моноциклических 5- или 6-членных гетероарильных радикалов, включающих один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и арильной группы, выбранной из группы, состоящей из фенила и нафтила, при этом названные гетероарильная и арильная группы связаны между собой простой связью,

R7 обозначает гидроксил или Cys1, где

Cys1 обозначает кольцевую систему формулы Ia



в которой

А обозначает С (углерод),

В обозначает С (углерод),

R71 обозначает водород, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкоксигруппу,

R72 обозначает водород, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкоксигруппу,

М с включенными А и В обозначает или кольцо Ar2, или кольцо Har2, где

Ar2 обозначает бензольное кольцо,

Har2 обозначает моноциклическое 5- или 6-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее от одного до трех гетероатомов, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы,

и соли этих соединений.

3. Соединения формулы I по п.1, где

R1 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R2 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R3 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R4 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R5 обозначает водород или C₁-C₄алкил,

R6 обозначает -T1-Q1, где

T1 обозначает связь или C₁-C₄алкилен,

Q1 обозначает Ar1, Aa1, Hh1 или Ah1, где

Ar1 обозначает фенил или R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 обозначает или

моноциклическое 5-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

моноциклическое 6-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один или два атома азота, или

конденсированное бициклическое 9-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

конденсированное бициклическое 10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил,

или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу; либо

T2 обозначает C₁-C₄алкилен,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₄алкил, где

Har1 обозначает или

моноциклическое 5-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

моноциклическое 6-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один или два атома азота, или

конденсированное бициклическое 9-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один, два или три гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или

конденсированное бициклическое 10-членное ненасыщенное гетероароматическое кольцо, включающее один или два гетероатома, каждый из которых выбран из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₄алкил, или

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает бифенильный радикал,
 Hh1 обозначает бипиридил, пиразолипиридинил, имидазолипиридинил или пиридинилтиофенил,
 Ah1 обозначает пиридинилфенил, пиразолилфенил или имидазолилфенил,
 R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,
 и соли этих соединений.

4. Соединения формулы I по п.1, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1 или Ah1, где

T1 обозначает связь или C₁-C₂алкилен,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил или R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₂алкил или Har1-C₁-C₂алкил, где

Har1 обозначает пиридинил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил или индолил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₃алкил,

или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу; либо

T2 обозначает C₁-C₂алкилен,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₂алкил или Har1-C₁-C₂алкил, где

Har1 обозначает пиридинил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензофуранил, бензотиофенил или индолил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₃алкил, или

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает бифенильный радикал,

Hh1 обозначает бипиридил, пиразолипиридинил, имидазолипиридинил или пиридинилтиофенил,

Ah1 обозначает пиридинилфенил, пиразолилфенил или имидазолилфенил,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,

и соли этих соединений.

5. Соединения формулы I по п.1, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где

T1 обозначает связь,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил или R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает C₁-C₄алкил, и

R612 обозначает C₁-C₄алкил, либо

T2 обозначает C₁-C₂алкилен,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил, фенилC₁-C₂алкил или Har1-C₁-C₂алкил, где

Har1 обозначает пиридинил или индолил, и

R612 обозначает водород, C₁-C₄алкил или гидроксиC₂-C₃алкил, или

R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,

Hh1 обозначает пиридинилтиофенил,

Ah1 обозначает 3-(пиридинил)фенил, 3-(пиразолил)фенил, 4-(пиридинил)фенил или 4-(пиразолил)фенил,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил, и соли этих соединений.

6. Соединения формулы I по п.1, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где

T1 обозначает связь,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил, 3-(R61)фенил или 4-(R61)фенил, где

R61 обозначает метил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает метил и

R612 обозначает метил, либо

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает водород, метил, изобутил, бензил, Har1-метил или 2-(Har1)этил, где

Har1 обозначает пиридинил или индолил, и

R612 обозначает водород, метил или 2-гидроксииэтил,

или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,

Hh1 обозначает пиридинилтиофенильный радикал,

Ah1 обозначает 3-(пиридинил)фенил, 3-(пиразолил)фенил, 4-(пиридинил)фенил или 4-(пиразолил)фенил,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил, и соли этих соединений.

7. Соединения формулы I по п.1, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где

T1 обозначает связь, Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил, 3-(R61)фенил или 4-(R61)фенил, где

R61 обозначает метил или -T2-N(R611)R612, где либо

T2 обозначает связь,

R611 обозначает метил и

R612 обозначает метил, либо

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает водород, метил, изобутил, бензил, Har1-метил или 2-(Har1)этил, где

Har1 обозначает пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, индол-2-ил, индол-3-ил или индол-5-ил, и

R612 обозначает водород, метил или 2-гидроксииэтил,

или R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо Het1, где

Het1 обозначает морфолиногруппу,

Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,

Hh1 обозначает 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил,

Ah1 обозначает 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиразол-1-ил)фенил, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиразол-1-ил)фенил или 4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,

и соли этих соединений.

8. Соединения формулы I по п.1, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где
 T1 обозначает связь,
 Q1 обозначает Ar1, где
 Ar1 обозначает фенил, 3-(R61)фенил или 4-(R61)фенил, где
 R61 обозначает метил или -T2-N(R611)R612, где либо
 T2 обозначает связь,
 R611 обозначает метил и
 R612 обозначает метил, либо
 T2 обозначает метилен,
 R611 обозначает водород, изобутил, бензил, Har1-метил или 2-(Har1)этил, где
 Har1 обозначает пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, индол-2-ил, индол-3-ил или индол-5-ил и
 R612 обозначает водород, либо
 T2 обозначает метилен,
 R611 обозначает метил или 2-(Har1)этил, где
 Har1 обозначает индол-2-ил и
 R612 обозначает метил, либо
 T2 обозначает метилен,
 R611 обозначает 2-(Har1)этил, где
 Har1 обозначает индол-2-ил и
 R612 обозначает 2-гидроксиэтил, либо
 T2 обозначает метилен и
 R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое
 кольцо Het1, где
 Het1 обозначает морфолиногруппу,
 Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,
 Hh1 обозначает 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил,
 Ah1 обозначает 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиразол-1-ил)фенил, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиразол-1-ил)фенил или 4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил,
 R7 обозначает гидроксил,
 и соли этих соединений.
 9. Соединения формулы I, где
 R1 обозначает водород,
 R2 обозначает водород,
 R3 обозначает водород,
 R4 обозначает водород,
 R5 обозначает водород,
 R6 обозначает -T1-Q1, Aa1, Hh1, Ah1 или бензил, где
 T1 обозначает связь,
 Q1 обозначает Ar1, где
 Ar1 обозначает фенил, 3-(R61)фенил или 4-(R61)фенил, где
 R61 обозначает метил или -T2-N(R611)R612, где либо
 T2 обозначает связь,
 R611 обозначает метил и
 R612 обозначает метил, либо
 T2 обозначает метилен,
 R611 обозначает водород, изобутил, бензил, Har1-метил или 2-(Har1)этил, где
 Har1 обозначает пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, индол-3-ил или индол-5-ил и
 R612 обозначает водород, либо
 T2 обозначает метилен,
 R611 обозначает метил или 2-(Har1)этил, где
 Har1 обозначает индол-2-ил и
 R612 обозначает метил, либо
 T2 обозначает метилен, и
 R611 и R612 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое
 кольцо Het1, где
 Het1 обозначает морфолиногруппу,
 Aa1 обозначает 1,1'-бифен-4-ил или 1,1'-бифен-3-ил,

Hh1 обозначает 5-(пиридин-2-ил)тиофен-2-ил,

Ah1 обозначает 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиразол-1-ил)фенил, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиразол-1-ил)фенил или 4-(1Н-пиразол-4-ил)фенил,

R7 обозначает 2-аминофенил,

и соли этих соединений.

10. Соединения формулы I по п.1, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1 или бифенил, где

T1 обозначает связь или C₁-C₂алкилен,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает фенил или R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает C₁-C₄алкил или -T2-N(R611)R612, где

T2 обозначает связь или C₁-C₂алкилен,

R611 обозначает водород, C₁-C₄алкил или Har1-C₁-C₂алкил, где

Har1 обозначает бензимидазолил или индолил,

R612 обозначает C₁-C₄алкил,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,

и соли этих соединений.

11. Соединения формулы I по п.1, где

R1 обозначает водород,

R2 обозначает водород,

R3 обозначает водород,

R4 обозначает водород,

R5 обозначает водород,

R6 обозначает -T1-Q1, бифенил или бензил, где

T1 обозначает связь,

Q1 обозначает Ar1, где

Ar1 обозначает R61-замещенный фенил, где

R61 обозначает метил, диметиламиногруппу или -T2-N(R611)R612, где

T2 обозначает метилен,

R611 обозначает метил или 2-(индол-2-ил)этил,

R612 обозначает метил,

R7 обозначает гидроксил или 2-аминофенил,

и соли этих соединений.

12. Соединение формулы I по п.1, выбранное из группы:

1) (E)-N-гидрокси-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

2) N-гидрокси-3-(1-фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)акриламид;

3) (E)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид;

4) (E)-3-[1-(4-диметиламинбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид;

5) (E)-N-(2-аминофенил)-3-[1-(толуол-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

6) (E)-N-(2-аминофенил)-3-(1-фенилметансульфонил-1Н-пиррол-3-ил)акриламид;

7) (E)-N-(2-аминофенил)-3-[1-(бифенил-4-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

8) (E)-N-(2-аминофенил)-3-[1-(4-диметиламинбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

9) (E)-N-гидрокси-3-[1-[4-(([2-(1Н-индол-2-ил)этил]метил)метил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

10) (E)-3-[1-(4-диметиламинометилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид;

11) (E)-N-гидрокси-3-[1-(4-{[(пиридин-3-илметил)амино]метил}бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

12) (E)-N-гидрокси-3-[1-(4-{[(1Н-индол-3-илметил)амино]метил}бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

13) (E)-3-[1-[4-(бензиламинометил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид;

14) (E)-N-гидрокси-3-[1-[4-(изобутиламинометил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

15) (E)-N-гидрокси-3-[1-(4-{[(1Н-индол-5-илметил)амино]метил}бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

16) (E)-N-гидрокси-3-[1-(4-{[(пиридин-4-илметил)амино]метил}бензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;

17) (E)-3-[1-(4-аминометилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид;

- 18) (E)-N-гидрокси-3-[1-(4-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 19) (E)-N-гидрокси-3-[1-[4-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 20) (E)-N-(2-аминофенил)-3-[1-(4-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 21) (E)-N-(2-аминофенил)-3-[1-(4-пиридин-3-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 22) (E)-N-(2-аминофенил)-3-[1-[4-(1Н-пиразол-4-ил)бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 23) (E)-3-[1-(бифенил-3-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]-N-гидроксиакриламид;
- 24) (E)-N-гидрокси-3-[1-(5-пиридин-2-илтиофен-2-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 25) (E)-N-гидрокси-3-[1-(4-пиразол-1-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 26) (E)-N-(2-аминофенил)-3-[1-(5-пиридин-2-илтиофен-2-сульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 27) (E)-N-гидрокси-3-[1-(4-морфолин-4-илметилбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 28) (E)-N-гидрокси-3-[1-[4-((2-гидроксиэтил)-[2-(1Н-индол-2-ил)этил]амино)метил]бензолсульфонил]-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 29) (E)-N-гидрокси-3-[1-(3-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 30) (E)-N-(2-аминофенил)-3-[1-(3-пиридин-4-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид;
- 31) (E)-N-(2-аминофенил)-3-[1-(3-пиридин-3-илбензолсульфонил)-1Н-пиррол-3-ил]акриламид, или его соль.

13. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим действием в отношении гистондe-ацетилазы, включающая одно или более соединений формулы I по п.1 вместе со стандартными фармацевтическими наполнителями и/или носителями.

14. Применение соединений формулы I по п.1 для получения фармацевтических композиций для лечения болезней, отвечающих на ингибиование или чувствительных к ингибиованию активности гистондeацетилазы.

15. Применение соединений формулы I по п.1 для получения фармацевтических композиций для лечения доброкачественной и/или злокачественной неоплазии, такой, например, как рак.

16. Применение соединений формулы I по п.1 для получения фармацевтических композиций для лечения болезней, отличных от злокачественной неоплазии, таких, например, как заболевания суставов и остеопатологические состояния, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, клеточная пролиферация гладкой мускулатуры, включая сосудистые пролиферативные заболевания, атеросклероз и рестеноз, или воспалительные состояния.

17. Способ лечения у пациента болезней, отвечающих на ингибиование или чувствительных к ингибиованию активности гистондeацетилазы, включающий введение названному пациенту терапевтически эффективного и толерантного количества соединения формулы I по п.1.

18. Способ лечения доброкачественной и/или злокачественной неоплазии, такой, например, как рак, у пациента, включающий введение названному пациенту терапевтически эффективного и толерантного количества соединения формулы I по п.1, необязательно совместно, последовательно или раздельно с одним или более других терапевтических агентов.

19. Способ лечения незлокачественных болезней, таких, например, как заболевания суставов и остеопатологические состояния, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, клеточная пролиферация гладкой мускулатуры, включая сосудистые пролиферативные заболевания, атеросклероз и рестеноз, или воспалительные состояния у пациента, включающий введение названному пациенту терапевтически эффективного и толерантного количества соединения формулы I по п.1, необязательно совместно, последовательно или раздельно с одним или более других терапевтических агентов.

