

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201791259 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.11.30

(22) Дата подачи заявки
2015.12.11

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC1/2

(31) 62/091,221; 62/238,931

(32) 2014.12.12; 2015.10.08

(33) US

(86) PCT/US2015/065289

(87) WO 2016/094824 2016.06.16

(71) Заявитель:
РЕДЖЕНАСИ ФАРМАСЬЮТИКЛС,
ЛЛК (US)

(72) Изобретатель:
Ван Дупер Джон Х., Мазичек Ральф
(US)

(74) Представитель:
Харин А.В., Котов И.О., Буре Н.Н.,
Стойко Г.В. (RU)

(57) В настоящем документе предложены соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для лечения заболеваний или расстройств, связанных с активностью HDAC1 и/или HDAC2.

A1

201791259

201791259

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC1/2

СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США, серийный № 62/091,221, поданной 12 декабря 2014 г., и предварительной заявке на патент США, серийный № 62/238,931, поданной 8 октября 2015 г., содержание которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В настоящее время биологической мишенью, представляющей интерес, является гистондеацетилаза (HDAC) (см., например, обсуждение применения ингибиторов гистондеацетилаз для лечения рака: Marks et al. *Nature Reviews Cancer* 2001, 7, 194; Johnstone et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 2002, 287). Посттрансляционная модификация белков посредством ацетилирования и деацетилирования остатков лизина играет критическую роль в регуляции их клеточных функций. HDAC представляют собой цинксодержащие гидролазы, которые модулируют экспрессию генов посредством деацетилирования остатков N-ацетиллизина гистоновых белков и других транскрипционных регуляторов (Hassig et al. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 1997, 1, 300 – 308). HDAC участвуют в клеточных путях, контролирующих форму и дифференцировку клеток, и было показано, что ингибитор HDAC эффективен при лечении рака, не поддающегося лечению другими методами (Warrell et al. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998, 90, 1621 – 1625).

Идентифицировано одиннадцать HDAC человека, которые используют Zn в качестве кофактора (Taunton et al. *Science* 1996, 272, 408 – 411; Yang et al. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 28001 – 28007. Grozinger et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999, 96, 4868 – 4873; Kao et al. *Genes Dev.* 2000, 14, 55 – 66. Hu et al. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 15254 – 15264; Zhou et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001, 98, 10572 – 10577; Venter et al. *Science* 2001, 291, 1304 – 1351), и члены данного семейства разделяются на три класса (класс I, II и IV) на основании гомологии последовательности к их дрожжевым ортологам (O. Witt et al. *Cancer Letters*, 2009, 277, 8 – 21). Класс I HDAC включает HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8,

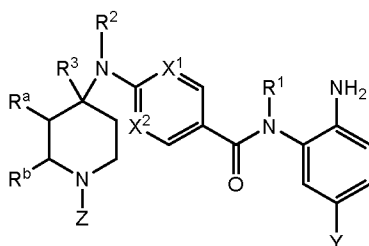
называемые «классическими» HDAC, что подразумевает присутствие каталитического кармана с ионом Zn^{2+} в его основании.

Сохраняется необходимость в получении структурно разнообразных ингибиторов HDAC, в особенности таких, которые являются активными и/или селективными ингибиторами конкретных классов HDAC и отдельных HDAC.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для лечения заболеваний или расстройств, связанных с активностью HDAC, в частности, заболеваний или расстройств, в которые вовлечена экспрессия HDAC1 и/или HDAC2. Заболевания, в которые вовлечена экспрессия HDAC1 и/или HDAC2, включают без ограничений различные типы рака и гемоглобинопатии, такие как серповидноклеточная анемия и бета-талассемия.

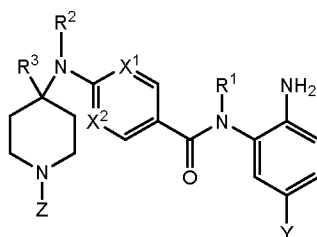
Таким образом, в одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль.

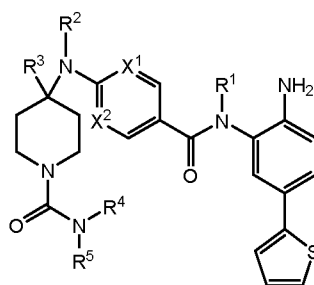
В одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном воплощении настоящего изобретения предложено соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом воплощении настоящего изобретения предложены соединения, представленные в Таблице 1, или их фармацевтически приемлемые соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединение, представленное в Таблице 1, соединение, представленное в Таблице 1a, или их фармацевтически приемлемые соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ ингибирования активности HDAC1 и/или HDAC2 у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1a, или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ селективного ингибирования активности каждого из HDAC1 и/или HDAC2 по сравнению с другими HDAC, у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1a, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых воплощениях изобретения соединение обладает 5–1000 кратной селективностью к каждому из HDAC1 и/или HDAC2 по сравнению с другими HDAC. В других воплощениях изобретения соединение, протестированное в анализе фермента HDAC, обладает 5–1000 кратной селективностью к каждому из HDAC1 и/или HDAC2 по сравнению с другими HDAC.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного одной или более HDAC, у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения,

представленного в Таблице 1а, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых воплощениях изобретения заболевание опосредовано HDAC1 и HDAC2. В другом воплощении изобретения заболевание опосредовано HDAC1. В еще одном воплощении изобретения заболевание опосредовано HDAC2.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1а, или их фармацевтически приемлемых солей. В одном воплощении изобретения заболевание представляет собой миелодиспластический синдром. В одном воплощении изобретения заболевание представляет собой гемоглобинопатию. В одном воплощении изобретения заболевание представляет собой серповидноклеточную анемию. В еще одном воплощении изобретения заболевание представляет собой бета-талассемию.

В другом воплощении изобретения заболевание представляет собой рак. Рак может быть выбран из рака легкого, рака толстой кишки, рака молочной железы, нейробластомы, лейкоза или лимфомы. В еще одном воплощении изобретения рак представляет собой нейробластому. Лейкоз может представлять собой острый миелогенный лейкоз или острый мегакариоцитарный лейкоз.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения серповидноклеточной анемии, бета-талассемии, миелодиспластического синдрома, острого миелогенного лейкоза, нейробластомы или острого мегакариоцитарного лейкоза у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1а, или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом воплощении способов лечения, описанных в настоящем документе, субъект, подлежащий лечению, представляет собой человека.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания или расстройства, связанного с дефицитом GATA-связывающего белка 2 (Gata2), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в

Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1а, или их фармацевтически приемлемых солей.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ увеличения экспрессии GATA-связывающего белка 2 (Gata2) в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединением, представленным в Таблице 1, соединением, представленным в Таблице 1а, или их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ индукции экспрессии HbG (гамма-глобина) у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1а, или их фармацевтически приемлемых солей.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 представлен график, показывающий профиль ингибирования HDAC соединением 003 для HDAC1, HDAC2 и HDAC3 (см. Пример 43).

На Фиг. 2 показана концентрация в плазме крови у крыс в зависимости от времени при пероральном введении 40 мг/кг соединения 003 (см. Пример 44).

На Фиг. 3 показана индукция фетального глобина *in vitro* соединением 003 по сравнению с другим известным ингибитором HDAC1/2, соединением А (см. Пример 45).

На Фиг. 4 представлен график, показывающий профиль ингибирования HDAC соединением 005 для HDAC1, HDAC2 и HDAC3 (см. Пример 43).

На Фиг. 5 показана концентрация в плазме крови у крыс в зависимости от времени при пероральном введении 20 мг/кг соединения 005 (см. Пример 44).

На Фиг. 6 показана индукция фетального глобина *in vitro* соединением 005 по сравнению с другим известным ингибитором HDAC1/2, соединением А (см. Пример 45).

На Фиг. 7 показано, что обработка эритроидных предшественников различными ингибиторами HDAC1/2 (соединениями 005 и А) приводит к индукции мРНК Gata2.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка в целом относится к соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам применения таких соединений для лечения заболеваний или расстройств, связанных с активностью HDAC, в частности, заболеваний или расстройств, в которые вовлечен любой тип экспрессии HDAC1 и/или HDAC2.

Определения

Ниже приведены определения различных терминов, используемых для описания данного изобретения. Эти определения применимы к терминам, используемым на протяжении всего данного описания и всей формулы изобретения, если иное не ограничено в особых случаях, либо по отдельности, либо в составе более широкой группы.

Термин «приблизительно» в целом указывает на возможное изменение значения не более чем на 10 %, 5 % или 1 %. Например, «приблизительно 25 мг/кг» будет в целом указывать в самом широком смысле на значение 22,5–27,5 мг/кг, т. е. $25 \pm 2,5$ мг/кг.

Термин «алкил» относится к насыщенным неразветвленным или разветвленным углеводородным группировкам, содержащим в некоторых воплощениях изобретения от одного до шести или от одного до восьми атомов углерода соответственно. Число атомов углерода в алкильном заместителе может быть указано префиксом «C_x-C_y», где x представляет собой минимальное, а y представляет собой максимальное число атомов углерода в заместителе. Аналогично, описание цепи C_x указывает на группу, содержащую x атомов углерода (т. е. не включая число гетероатомов). Примеры C₁-C₆-алкильных группировок включают без ограничений метильные, этильные, пропильные, изопропильные, н-бутильные, *трет*-бутильные, неопентильные, н-гексильные группировки; и примеры C₁-C₈-алкильных группировок включают без ограничений метильные, этильные, пропильные, изопропильные, н-бутильные, *трет*-бутильные, неопентильные, н-гексильные, гептильные и октильные группировки.

Термин «алкокси» относится к -О-алкильной группировке. Неограничивающие примеры C₁-C₆-алкокси включают метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси, н-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс, гексокс и т. д. Алкильная часть алкокси может быть неразветвленной или разветвленной.

Термин «арил» относится к моно- или полициклической карбоциклической кольцевой системе, имеющей одно или более ароматических колец, конденсированных или неконденсированных, включающих без ограничений фенил (т. е. C_6 -арил), нафтил, тетрагидронафтил, инданил, инденил и т. п. В некоторых воплощениях изобретения арильные группы имеют 6 атомов углерода (например, C_6 -арил). В некоторых воплощениях изобретения арильные группы имеют от шести до десяти атомов углерода (например, C_6 - C_{10} -арил). В некоторых воплощениях изобретения арильные группы имеют от шести до шестнадцати атомов углерода.

Термин «циклоалкил» означает одновалентную группу, образованную из моноциклического или полициклического насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольцевого соединения. Примеры C_3 - C_6 -циклоалкила включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил; примеры C_3 - C_8 -циклоалкила включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, циклогептил и циклооктил; и примеры C_3 - C_{12} -циклоалкила включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил и бицикло[2.2.2]октил. Также рассматриваются одновалентные группы, образованные из моноциклического или полициклического карбоциклического кольцевого соединения, имеющего углерод-углеродную двойную связь в результате удаления одного атома водорода. Примеры таких групп включают без ограничений циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и т. п.

Термин «гетероарил» относится к моно- или полициклической (например, би- или трициклической или более) конденсированной или неконденсированной группировке или кольцевой системе, имеющей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, где один или более образующих кольцо атомов представляет собой гетероатом, такой как атом кислорода, серы или азота. В некоторых воплощениях изобретения гетероарильная группа имеет от одного до восьми атомов углерода, от одного до шести атомов углерода, от двух до 6 атомов углерода (например, C_1 - C_8 -гетероарил, C_1 - C_6 -гетероарил или C_2 - C_6 -гетероарил). В другом воплощении изобретения гетероарильная группа имеет от одного до пятнадцати атомов углерода. В некоторых воплощениях изобретения гетероарильная группа содержит от пяти до шестнадцати кольцевых атомов, из

которых один кольцевой атом выбран из атомов кислорода, серы и азота; ноль, один, два или три кольцевых атома представляют собой дополнительные гетероатомы, независимо выбранные из атомов кислорода, серы и азота; и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Гетероарил включает без ограничений пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пирролил, пиразолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тиофенил, фуранил, индолил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензоксазолил, хиноксалинил, акридинил и т. п.

Термин «гетероциклил» относится к неароматическому 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членному кольцу или к би- или трициклической группе конденсированной или неконденсированной системы, где (i) каждое кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из атомов кислорода, серы и азота, а остальные атомы представляют собой атомы углерода (например, C₂-C₆-гетероциклил, C₃-C₆-гетероциклил или C₃-C₅-гетероциклил), (ii) каждое 5-членное кольцо имеет от 0 до 1 двойной связи, и каждое 6-членное кольцо имеет от 0 до 2 двойных связей, (iii) гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, (iv) гетероатом азота может быть необязательно кватернизирован, и (iv) любое из описанных выше колец может быть конденсировано с бензольным кольцом. Термин «гетероциклил» включает без ограничений [1,3]диоксолан, пирролидинил, пиразолинил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил и тетрагидрофурил.

Термины «галогено» и «галоген» относятся к атому, выбранному из фтора, хлора, брома и йода.

Термин «галогеналкил» относится к алкильным радикалам, где любой один или более атомов углерода алкила замещены галогеном, как определено выше. Галогеналкил охватывает моногалогеналкильные, дигалогеналкильные и полигалогеналкильные радикалы. Термин «галогеналкил» включает без ограничений фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил и пентафторэтил.

Термин «гидрокси» относится к радикалу –OH.

Термин «HDAC» относится к гистондеацетилазам, представляющим собой ферменты, которые удаляют ацетильные группы с остатков лизина в коровых гистонах, что приводит к образованию конденсированного и транскрипционно

неактивного хроматина. В настоящее время известно 18 гистондеацетилаз, которые классифицируют на четыре группы. HDAC класса I, включающие HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8, являются родственными гену RPD3 дрожжей. HDAC класса II, включающие HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 и HDAC10, являются родственными гену Hda1 дрожжей. HDAC класса III, также известные как сиртуины, являются родственными гену Sir2 и включают SIRT1-7. HDAC класса IV, содержащий только HDAC11, обладает признаками HDAC обоих классов, I и II. Термин «HDAC» относится к любому одному или более из 18 гистондеацетилаз, если не указано иное.

Термин «ингибитор» является синонимом термина «антагонист».

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям соединений, образованным способом по настоящему изобретению, которые, в рамках тщательной медицинской оценки, приемлемы для применения в контакте с тканями людей и низших животных, не вызывая неприемлемую токсичность, раздражение, аллергическую реакцию и т. п., и соответствуют рациональному отношению пользы и риска. Кроме того, «фармацевтически приемлемые соли» относятся к производным описываемых соединений, где исходное соединение модифицировано путем преобразования существующей кислотной или основной группировки в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничений соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; основные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают традиционные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основную или кислотную группировку, традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия форм свободной кислоты или свободного основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси двух растворителей; как правило, предпочтительна неводная среда, такая как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей могут быть найдены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton,

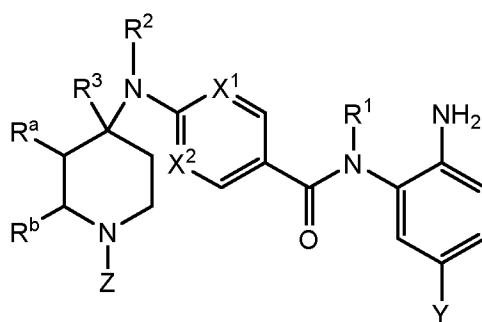
Pa., 1985, p. 1418, и в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

Комбинации заместителей и переменных, рассматриваемых данным изобретением, являются только такими, которые приводят в результате к образованию стабильных соединений. Термин «стабильный» относится к соединениям, обладающим достаточной стабильностью, обеспечивающей возможность их получения, и сохраняющим целостность соединения в течение достаточного периода времени, чтобы быть пригодными для осуществления целей, подробно описанных в настоящем документе (например, терапевтического или профилактического введения субъекту).

Термин «субъект» относится к млекопитающему. Субъект, таким образом, относится, например, к собакам, кошкам, лошадям, коровам, свиньям, морским свинкам и т. п. Предпочтительно, субъект представляет собой человека. Когда субъект представляет собой человека, субъект в настоящем документе может называться пациентом.

Соединения по изобретению

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I

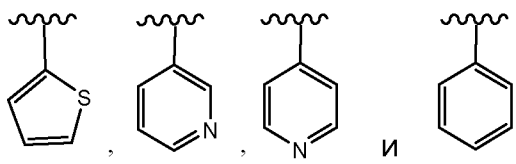
или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X¹ представляет собой CR⁷ или N;

X² представляет собой CH или N;

Y выбран из группы, состоящей из:



Z выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₆-арила, C(O)NR⁴R⁵, C(O)OR⁶, C(O)C₁-C₆-алкила, C(O)C₀-C₆-алкил-C₆-арила, C(O)-C₃-C₆-циклоалкила, C(O)-C₂-C₆-гетероциклила и C(O)C₀-C₆-алкилгетероарила, где арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1 или 2 из C₁-C₆-алкила, галогено, C₁-C₆-галогеналкила, гидрокси или C₁-C₆-алкокси;

R^a и R^b представляют собой H или R^a и R^b вместе образуют конденсированный C₆-арил;

R¹ выбран из группы, состоящей из H и C₁-C₆-алкила;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила и C₆-арила;

R³ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила и C₆-арила;

или R² и R³ вместе образуют C₃-C₆-гетероциклил;

R⁴ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкил-OH и C₁-C₆-NH₂;

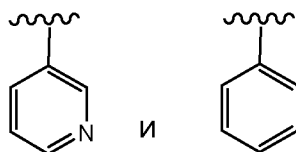
R⁵ представляет собой C₁-C₆-алкил;

или R⁴ и R⁵ вместе образуют C₂-C₆-гетероциклил, где гетероциклил необязательно замещен 1 или 2 из C₁-C₆-алкила, галогено, C₁-C₆-галогеналкила, гидрокси или C₁-C₆-алкокси;

R⁶ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆-алкила и C₀-C₆-алкил-C₆-арила, где арил необязательно замещен 1 или 2 из C₁-C₆-алкила, галогено или гидрокси; и

R⁷ выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила и C₃-C₆-циклоалкила. В одном воплощении соединения формулы I R^a и R^b представляют собой H, и R³ выбран из группы, состоящей из H и C₆-арила.

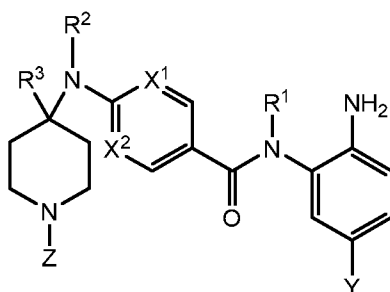
В одном воплощении соединения формулы I Y выбран из группы, состоящей из:



В другом воплощении соединения формулы I Z выбран из группы, состоящей из H, C₁-C₆-алкила, C₆-арила, C(O)OR₆, C(O)C₁-C₆-алкила, C(O)C₀-C₆-

алкил- C_6 -арила, $C(O)-C_3-C_6$ -циклоалкила и $C(O)C_{0-6}$ -алкилгетероарила, где арильные, гетероарильные и циклоалкильные группы необязательно замещены 1 или 2 из C_1-C_6 -алкила, галогено, C_1-C_6 -галогеналкила, гидроксид или C_1-C_6 -алкокси.

В одном воплощении изобретения соединение формулы I представляет собой соединение формулы II:

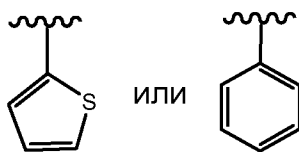


II

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении соединения формулы I или формулы II каждый из X^1 и X^2 представляет собой N или каждый из X^1 и X^2 представляет собой CH.

В другом воплощении соединения формулы I или формулы II Y представляет собой:



В другом воплощении соединения формулы I или формулы II Z выбран из группы, состоящей из $C(O)NR^4R^5$, $C(O)OR^6$, $C(O)-C_3-C_6$ -циклоалкила, $C(O)-C_2-C_6$ -гетероциклила и $C(O)C_{0-6}$ -алкилгетероарила, где гетероарил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены 1 или 2 из C_1-C_6 -алкила, галогено или гидроксид; и

R^6 представляет собой C_6 -арил.

Еще в одном другом воплощении соединения формулы I или формулы II Z выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 -алкила и C_6 -арила.

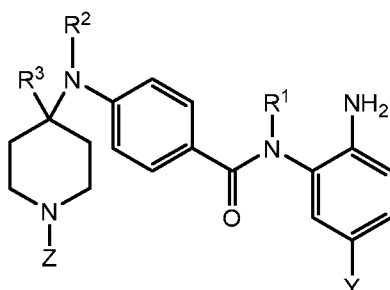
В одном воплощении соединения формулы I или формулы II R^1 представляет собой H.

В другом воплощении соединения формулы I или формулы II R^2 представляет собой H.

В другом воплощении соединения формулы I или формулы II R^3 представляет собой H, метил, этил, изопропил или фенил. В другом воплощении

соединения формулы I или формулы II R^3 выбран из группы, состоящей из H или C_6 -арила. Еще в одном воплощении соединения формулы I или формулы II R^3 представляет собой H.

В одном воплощении изобретения соединение формулы I представляет собой соединение формулы IIa:



IIa

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении соединения формулы I или формулы IIa Y представляет собой:



В другом воплощении соединения формулы IIa Z выбран из группы, состоящей из $C(O)NR^4R^5$, $C(O)OR^6$, $C(O)-C_3-C_6$ -циклоалкила, $C(O)-C_2-C_6$ -гетероциклила и $C(O)C_{0-6}$ -алкилгетероарила, где гетероарил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены 1 или 2 из C_1-C_6 -алкила, галогено или гидрокси; и

R^6 представляет собой C_6 -арил.

Еще в одном воплощении соединения формулы IIa Z выбран из группы, состоящей из H, C_1-C_6 -алкила и C_6 -арила.

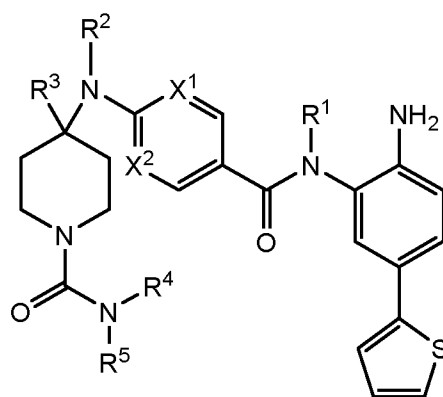
В одном воплощении соединения формулы IIa R^1 представляет собой H.

В другом воплощении соединения формулы IIa R^2 представляет собой H.

В другом воплощении соединения формулы IIa R^3 представляет собой H, метил, этил, изопропил или фенил. Еще в одном воплощении соединения формулы IIa R^3 представляет собой H.

В конкретном воплощении изобретения R^1 представляет собой H; R^2 представляет собой H; и R^3 представляет собой H.

В следующем воплощении изобретения соединение формулы I представляет собой соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении соединения формулы III каждый из X¹ and X² представляет собой N или каждый из X¹ и X² представляет собой CH.

В одном воплощении соединения формулы III R² представляет собой H.

В одном воплощении соединения формулы III R³ представляет собой H, метил или изопропил.

В одном воплощении соединения формулы III R⁴ представляет собой H, и R⁵ представляет собой C₁-C₆-алкил.

В другом воплощении соединения формулы III R⁴ и R⁵ вместе образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина и пирролидина, где морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин необязательно замещены 1 или 2 из C₁-C₆-алкила, галогено или гидроксигруппы.

В другом воплощении соединения формулы III X¹ и X² представляют собой N;

R¹ представляет собой H;

R² представляет собой H;

R³ представляет собой H или C₁-C₄-алкил; и

R⁴ и R⁵ вместе образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина и пирролидина, где морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин необязательно замещены 1 или 2 из C₁-C₆-алкила, галогено или гидроксигруппы.

В другом воплощении соединения формулы III X¹ и X² представляют собой N;

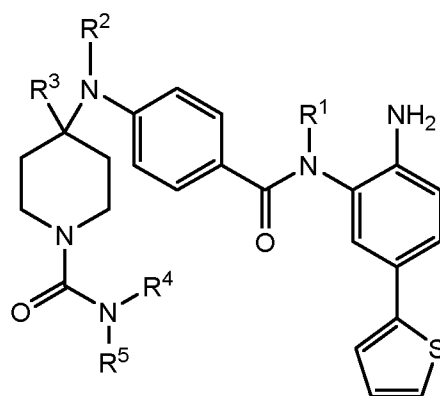
R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H;

R^3 представляет собой H; и

R^4 и R^5 вместе образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина и пирролидина, где морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин необязательно замещены 1 или 2 из C_1 - C_6 -алкила, галогено или гидрокси.

В следующем воплощении изобретения соединение формулы I представляет собой соединение формулы IIIa:



IIIa

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном воплощении соединения формулы IIIa R^2 представляет собой H.

В одном воплощении соединения формулы IIIa R^3 представляет собой H, метил или изопропил. В следующем воплощении соединения формулы IIIa R^3 представляет собой H.

В одном воплощении соединения формулы III R^4 представляет собой H, и R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В одном воплощении соединения формулы IIIa R^4 и R^5 вместе образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина и пирролидина, где морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин необязательно замещены 1 или 2 из C_1 - C_6 -алкила, галогено или гидрокси.

В другом воплощении соединения формулы IIIa

R^1 представляет собой H;

R^2 представляет собой H; и

R^3 представляет собой H.

В другом воплощении соединения формулы IIIa

R¹ представляет собой H;

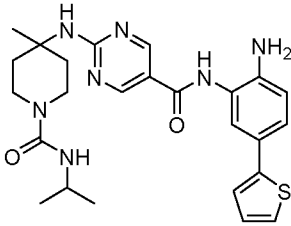
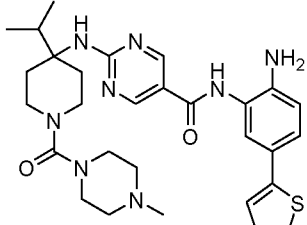
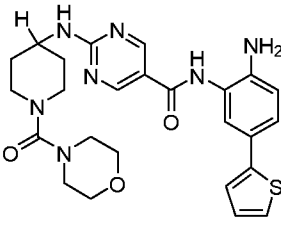
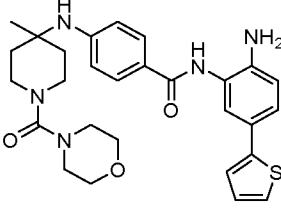
R² представляет собой H;

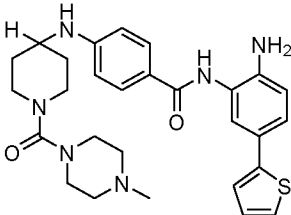
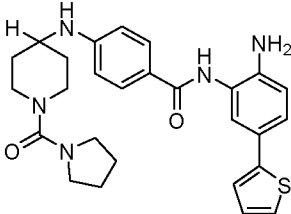
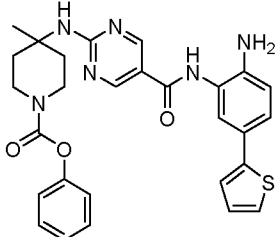
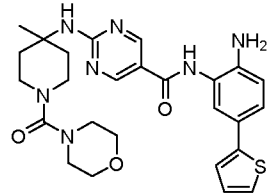
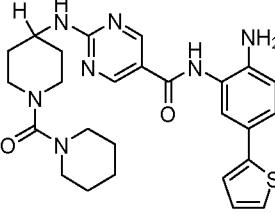
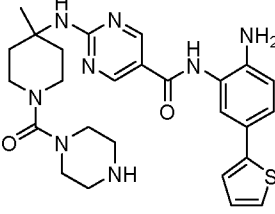
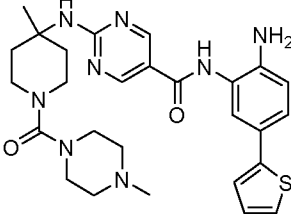
R³ представляет собой H; и

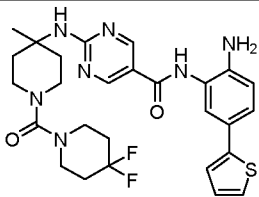
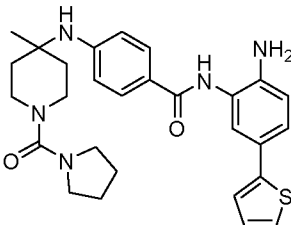
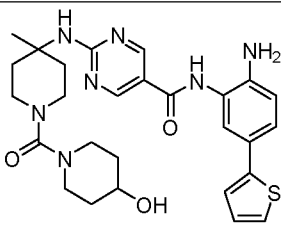
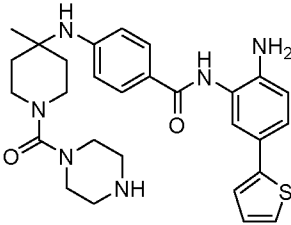
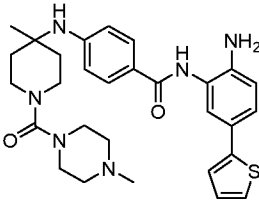
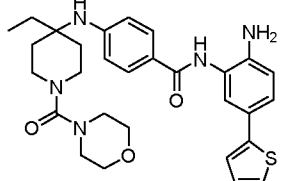
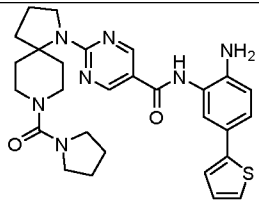
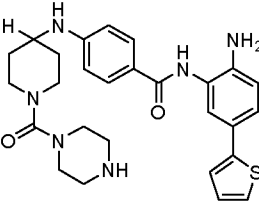
R⁴ и R⁵ вместе образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина и пирролидина, где морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин необязательно замещены 1 или 2 из C₁-C₆-алкила, галогено или гидрокси.

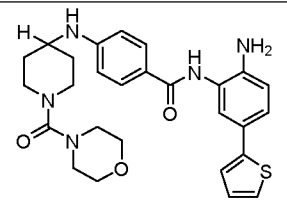
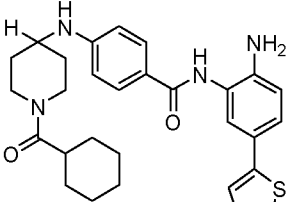
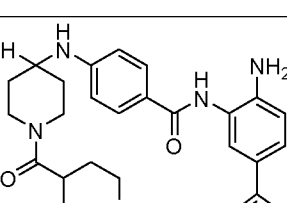
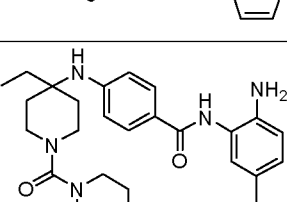
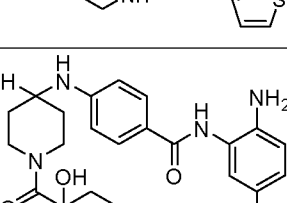
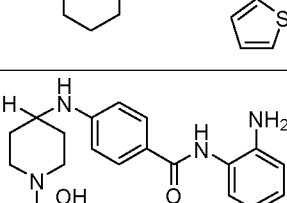
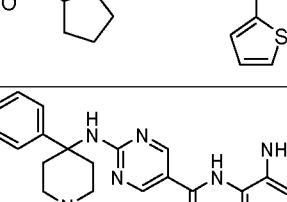
В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любого из соединений, представленных в Таблице 1:

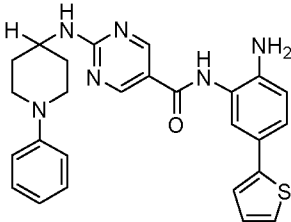
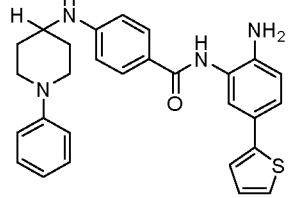
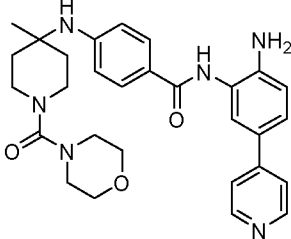
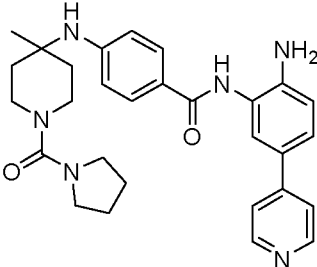
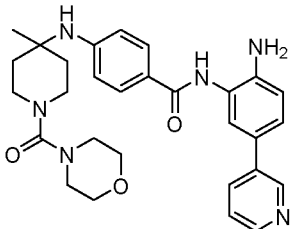
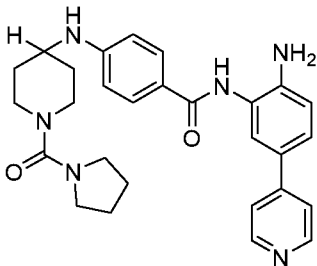
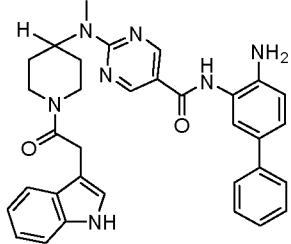
Таблица 1

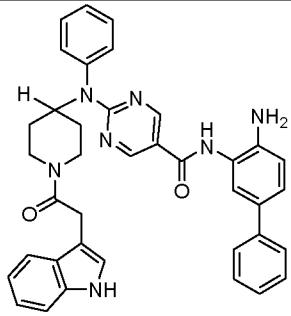
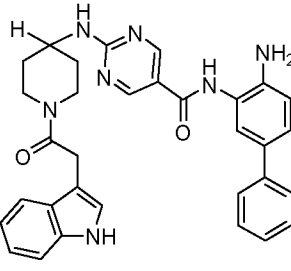
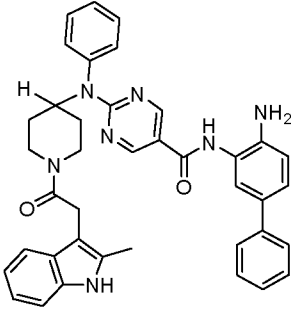
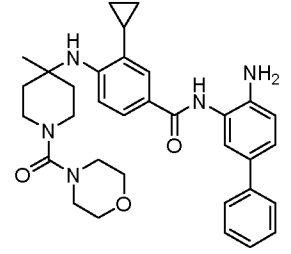
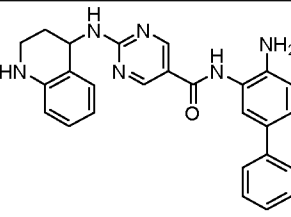
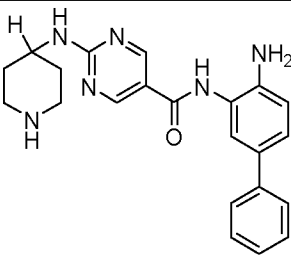
Номер	Структура	IC50 (нМ)		
		HDAC1	HDAC2	HDAC3
001		6,5	38	427
002		7	28	203
003		15	56	204
004		2,0	21	286

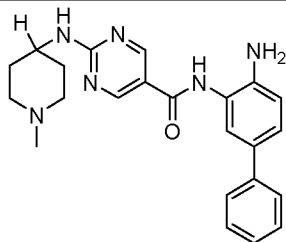
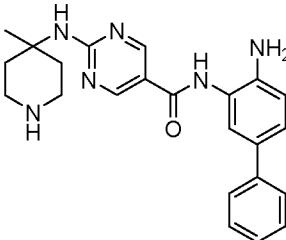
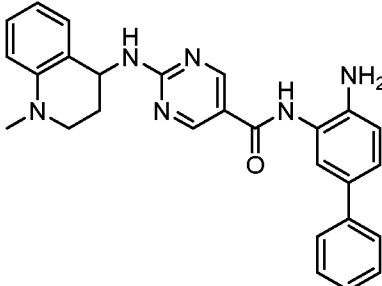
005		1,2	4,9	82
006		4,7	22	274
007		118	703	929
008		9	37	124
009		32	145	250
010		7,3	26	195
011		8,5	32	201

012		19	177	1269
013		4	14	412
014		63	299	более 2000
015		3,2	12	149
016		3,2	13	145
017		18	99	1739
018		12	78	516
019		0,9	4,2	43

020		3,7	17	304
021		15	72	555
022		5	18	203
023		3,9	20	267
024		6	26	287
025		7	26	355
026		10	72	315

027		121	690	более 2000
028		74	443	более 2000
029		12	17	541
030		7,1	9,4	466
031		91	71	264
032		17	20	397
033		48	211	более 2000

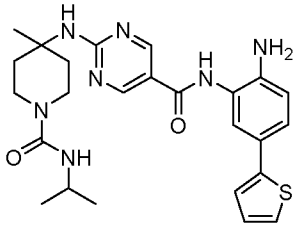
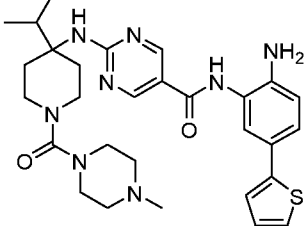
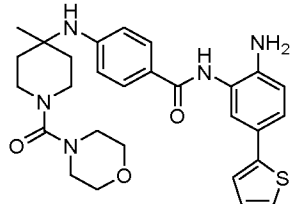
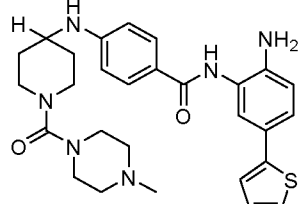
034		93	346	более 2000
035		22	196	1398
036		74	996	более 2000
037		432	377	1855
038		101	319	более 2000
039		17	59	321

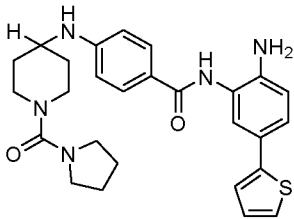
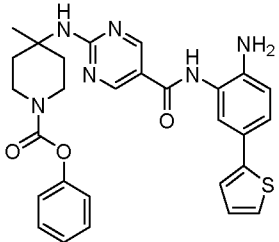
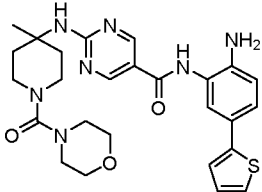
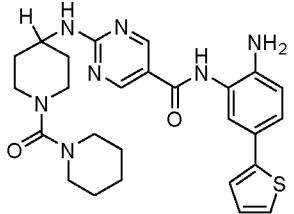
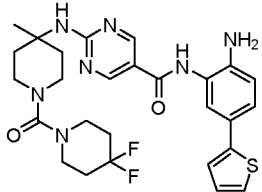
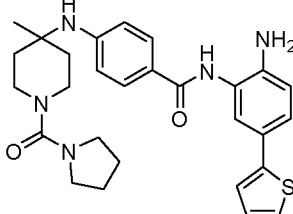
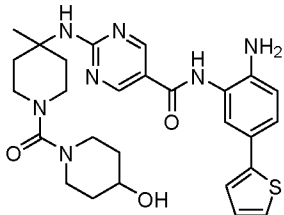
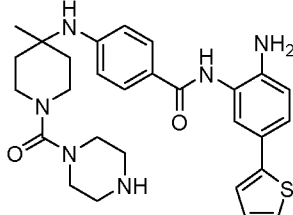
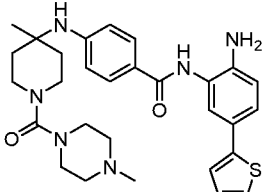
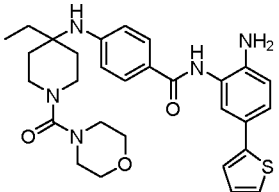
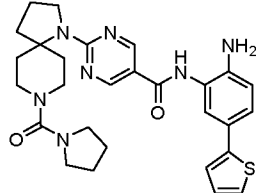
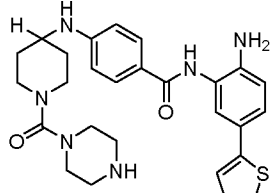
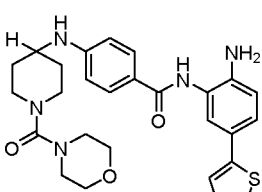
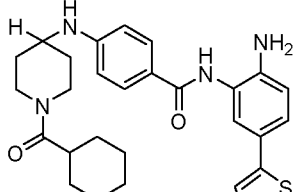
040		8	39	277
041		14	26	252
042		210	714	более 2000

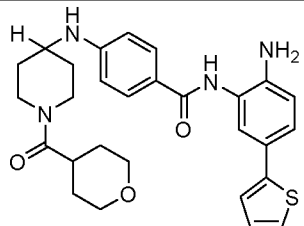
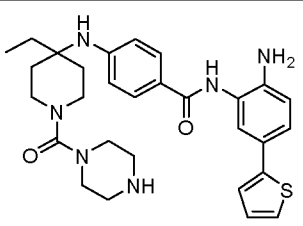
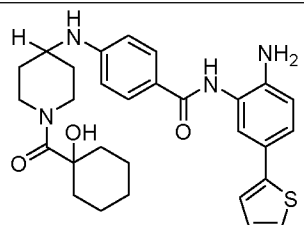
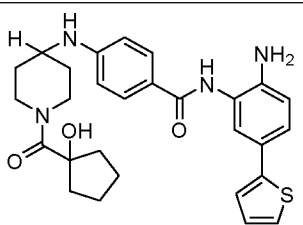
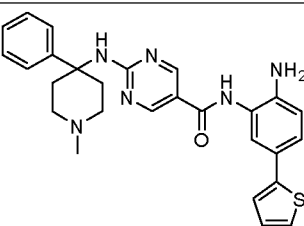
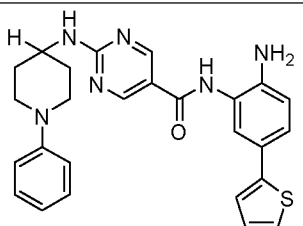
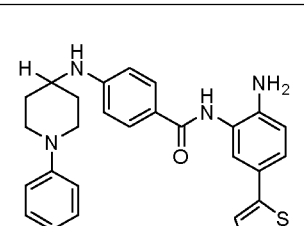
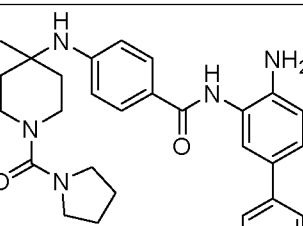
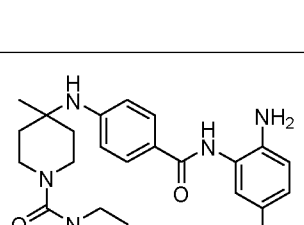
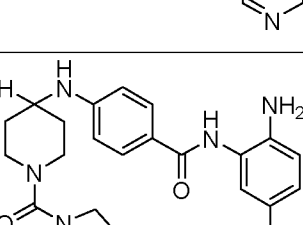
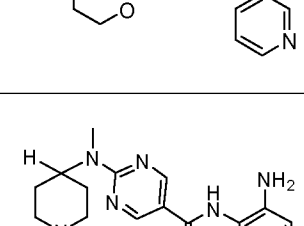
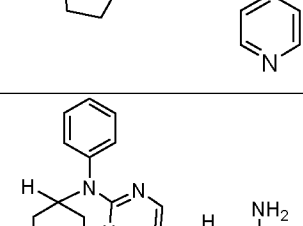
или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение, выбранное из любого из соединений, представленных в Таблице 1а:

Таблица 1а

Номер	Структура	Номер	Структура
001		002	
004		005	

006		007	
008		009	
012		013	
014		015	
016		017	
018		019	
020		021	

022		023	
024		025	
026		027	
028		030	
031		032	
033		034	

035		036	
037		038	
039		040	
041		042	

или его фармацевтически приемлемую соль.

В предпочтительных воплощениях соединения по настоящему изобретению обладают одним или более из следующих свойств: соединение способно к ингибированию по меньшей мере одной гистондеацетилазы (HDAC); соединение способно к ингибированию HDAC1 и/или HDAC2; соединение селективно ингибирует HDAC1 и/или HDAC2 по сравнению с другими HDAC.

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящем документе (например, любой из формул, приведенных в настоящем документе), при получении лекарственного средства для применения при лечении расстройства или заболевания, описанного в настоящем документе. Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения, как описано в настоящем документе (например, любой

из формул, приведенных в настоящем документе), для применения при лечении расстройства или заболевания, описанного в настоящем документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ синтеза соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1a, или их фармацевтически приемлемых солей. Синтез соединений по изобретению можно найти в приведенных ниже примерах. В одном воплощении изобретения, таким образом, представлен способ получения соединения любой из формул, приведенных в настоящем документе, с использованием любой одной или комбинации реакций, определенных в настоящем документе. Способ может включать использование одного или более промежуточных соединений или химических реагентов, определенных в настоящем документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предложено меченое изотопом соединение любой из формул, определенных в настоящем документе. Такие соединения имеют один или более введенных в соединение изотопов, которые могут быть радиоактивными (например, ^3H , ^2H , ^{14}C , ^{13}C , ^{35}S , ^{32}P , ^{125}I и ^{131}I). Такие соединения полезны для исследований метаболизма лекарственного средства и для диагностики, а также для применения в терапевтических областях.

Защищенные производные соединений по изобретению могут быть получены способами, известными обычным специалистам в данной области техники. Подробное описание применимых методов создания защитных групп и их удаления можно найти в T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999, и ее последующих изданиях.

Соединения по настоящему изобретению могут быть предпочтительно получены или образованы способом по изобретению в виде сольватов (например, гидратов). Гидраты соединений по настоящему изобретению могут быть предпочтительно получены путем перекристаллизации из смеси водного/органического растворителя с использованием таких органических растворителей, как диоксан, тетрагидрофуран или метанол.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут иметь одну или более двойных связей или один или более асимметрических центров. Такие соединения могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей, отдельных энантиомеров, индивидуальных диастереомеров, диастереомерных смесей и цис- или транс- или E- или Z-двойных изомерных форм и других

стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стехиометрии как (R)- или (S)- или как (D)- или (L)- для аминокислот. Все такие изомерные формы этих соединений явным образом включены в настоящее изобретение. Оптические изомеры могут быть получены из их соответствующих оптически активных предшественников с помощью описанных выше методик или путем разделения рацемических смесей. Разделение можно осуществлять в присутствии разделяющего агента, с помощью хроматографии или с помощью повторной кристаллизации, либо любой комбинации этих методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Дополнительные подробности, касающиеся разделения, можно найти в Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions" (John Wiley & Sons, 1981). Соединения по данному изобретению могут быть также представлены в множественных таутомерных формах, в таких случаях в изобретение явным образом включены все таутомерные формы соединений, описанных в настоящем документе. Когда описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если не указано иное, подразумевают, что соединения включают оба геометрических изомера E и Z. Аналогичным образом подразумевают, что также включены все таутомерные формы. Конфигурация любой углерод-углеродной двойной связи, встречающаяся в настоящем документе, выбрана только для удобства и не предназначена для обозначения конкретной конфигурации, если это не указано в тексте; таким образом, углерод-углеродная двойная связь, произвольно изображенная в настоящем документе как транс, может представлять собой цис, транс или смесь двух изомеров в любом соотношении. Все такие изомерные формы таких соединений явным образом включены в настоящее изобретение.

Синтезированные соединения могут быть выделены из реакционной смеси и дополнительно очищены способом, таким как колоночная хроматография, жидкостная хроматография высокого давления или перекристаллизация. Как может быть понятно специалисту в данной области техники, дополнительные способы синтеза соединений приведенных в настоящем документе формул будут очевидны специалистам в данной области техники. Кроме того, различные стадии синтеза могут быть выполнены в альтернативной последовательности или в альтернативном порядке с получением желаемых соединений. Кроме того, растворители, значения температуры, продолжительность реакции и т. д.,

представленные в настоящем документе, предназначены только для целей иллюстрации, и обычному специалисту в данной области техники понятно, что при изменении условий реакции можно получить целевые соединения по настоящему изобретению. Методологии синтетических химических преобразований и защиты групп (защиты и удаления защиты), полезные при синтезе описанных в настоящем документе соединений, известны в данной области техники.

Перечисление списка химических групп в любом определении переменной в данном документе включает определения данной переменной в качестве любой отдельной группы или комбинации групп, включенных в список. Перечисление воплощения изобретения для приведенной в настоящем документе переменной включает данное воплощение в качестве любого отдельного воплощения или в комбинации с любыми другими воплощениями или их частями.

Фармацевтические композиции

В настоящем документе также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая любое из соединений по настоящему изобретению (т. е. соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединение, представленное в Таблице 1, соединение, представленное в Таблице 1a, или их фармацевтически приемлемые соли) вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы IIa или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы IIIa или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемые соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное в Таблице 1a, или его фармацевтически приемлемые соли вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение 005, или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Эти фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению, приготовленного вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает нетоксичный, инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, инкапсулирующий материал или вспомогательное вещество для лекарственной формы любого типа. Фармацевтические композиции можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, интраперитонеально, местно (например, посредством порошков, мазей или капель), трансбуккально или в виде перорального или назального спрея.

Соединения по изобретению можно вводить в виде фармацевтических композиций любым традиционным путем, в частности, энтерально, например, перорально, например, в форме таблеток или капсул, или парентерально, например, в форме инъекционных растворов или суспензий, местно, например, в форме лосьонов, гелей, мазей или кремов, или в назальной форме или в форме суппозитория.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли в сочетании с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, можно изготовить традиционным путем способами смешивания, грануляции или покрытия. Например, пероральные композиции могут представлять собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с а) разбавителями, например, лактозой, декстрозой, сахарозой, маннитом, сорбитом, целлюлозой и/или глицином; b) смазывающими веществами, например, кремнеземом, тальком, стеариновой кислотой, ее магниевой или кальциевой солью и/или полиэтиленгликолем; для таблеток также с) связующими веществами, например, алюмосиликатом магния, крахмальной пастой, желатином, трагакантом, метилцеллюлозой, натриевой солью карбоксиметилцеллюлозы и/или поливинилпирролидоном; при желании d) разрыхлителями, например, крахмалами, агаром, альгиновой кислотой или ее натриевой солью, или шипучими смесями; и/или e) адсорбентами, красителями, корригентами и подсластителями. Инъекционные композиции могут представлять собой водные изотонические растворы или суспензии, и суппозитории могут быть изготовлены из жирных эмульсий или суспензий. Композиции могут быть стерилизованными и/или содержать адъюванты, такие как консервирующие, стабилизирующие, увлажняющие или эмульгирующие агенты, стимуляторы растворения, соли для регулирования осмотического давления и/или буферные растворы. Кроме того, они также могут содержать другие терапевтически ценные вещества. Подходящие лекарственные формы для трансдермального применения включают эффективное количество соединения по настоящему изобретению с носителем. Носитель может включать абсорбируемые фармакологически приемлемые растворители, способствующие проникновению через кожу организма-хозяина. Например, трансдермальные устройства принимают форму повязки, содержащей элемент подложки, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно барьер, контролирующий скорость, для доставки соединения в кожу организма-хозяина с контролируемой и заданной скоростью в течение пролонгированного периода времени, и средства закрепления устройства на коже. Можно также использовать матричные трансдермальные лекарственные формы. Приемлемые лекарственные формы для местного применения, например, на коже или глазах, предпочтительно

представляют собой водные растворы, мази, кремы или гели, хорошо известные в данной области техники. Такие формы могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, агенты, усиливающие тонические свойства, буферные растворы и консерванты.

Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пиллюль и гранул могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия контролируемого высвобождения и другие покрытия, хорошо известные в области изготовления фармацевтических лекарственных форм. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие твердые дозированные формы могут также содержать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, кроме инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие добавки для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пиллюль дозированные формы могут также содержать буферные агенты.

Способы лечения

В настоящем изобретении предложены способы лечения или профилактики расстройств у субъекта, такого как человек или другое животное, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению в таких количествах и в течение такого времени, которые необходимы для достижения желаемого результата. Термин «терапевтически эффективное количество» соединения по изобретению означает достаточное количество соединения, чтобы уменьшить симптомы расстройства у субъекта. Как хорошо понятно в области медицины, терапевтически эффективное количество соединения по данному изобретению будет находиться в рациональном соотношении пользы и риска, применимом к любому медикаментозному лечению.

Термин «лечащий» или «лечение» при использовании в настоящем документе включает облегчение, уменьшение или ослабление по меньшей мере одного симптома у субъекта или замедление прогрессирования заболевания. Например, лечение может представлять собой уменьшение одного или нескольких симптомов расстройства или полное устранение расстройства, такого

как рак. В рамках значения настоящего описания термин «лечить» также обозначает остановку, задержку начала (т. е. период до клинической манифестации заболевания) и/или снижение риска развития или ухудшения течения заболевания. Термин «защищать» используют в настоящем документе для обозначения профилактики, замедления или лечения или всего вместе, если целесообразно, развития, продолжительности или обострения заболевания у субъекта, например, млекопитающего или человека. Термин «осуществлять профилактику», «осуществляющий профилактику» или «профилактика» при использовании в настоящем документе включает профилактику по меньшей мере одного симптома, связанного с состоянием, заболеванием или расстройством, профилактику которого осуществляют, или обусловленного им.

Как правило, соединения по изобретению будут вводить в терапевтически эффективных количествах посредством любого из обычных и приемлемых способов, известных в данной области техники, либо отдельно, либо в комбинации с одним или более терапевтических средств. Терапевтически эффективное количество может широко варьировать в зависимости от тяжести заболевания, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, активности применяемого соединения и других факторов.

В некоторых воплощениях изобретения терапевтическое количество или доза соединений по настоящему изобретению может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг (от приблизительно 0,18 мг/м² до приблизительно 900 мг/м²), альтернативно, от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг/кг (от приблизительно 1,8 до приблизительно 90 мг/м²). Как правило, схемы лечения в соответствии с настоящим изобретением включают введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, от приблизительно 10 мг до приблизительно 1000 мг соединения (-й) по данному изобретению в сутки в однократной или многократных дозах. Терапевтические количества или дозы будут также варьировать в зависимости от пути введения, а также от возможности совместного применения с другими средствами.

После улучшения состояния субъекта при необходимости может быть введена поддерживающая доза соединения, композиции или комбинации по данному изобретению. Впоследствии дозировка и/или частота введения может быть снижена в зависимости от симптомов до уровня, на котором сохраняется улучшение состояния; после облегчения симптомов до желаемого уровня лечение

следует прекратить. Однако субъекту может потребоваться периодическое лечение на долгосрочной основе после какого-либо рецидива симптомов заболевания.

Однако следует понимать, что суммарное суточное применение соединений и композиций по настоящему изобретению должно определяться лечащим врачом в рамках тщательной медицинской оценки. Конкретная ингибиторная доза для каждого конкретного пациента будет зависеть от различных факторов, включая расстройство, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, применяемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением; и подобных факторов, хорошо известных в области медицины.

В одном аспекте изобретения предложен способ селективного ингибирования активности каждого из HDAC1 и/или HDAC2, по сравнению с другими HDAC, у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1a или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном воплощении изобретения соединение обладает от приблизительно 2- до 1000- (включая диапазоны, такие как, например, от 5- до 1000-, от 10- до 1000-, от 5- до 100- и т. д.) кратно увеличенной селективностью по отношению к каждому из HDAC1 и/или HDAC2 по сравнению с другими HDAC. В другом воплощении изобретения соединение обладает от приблизительно 2- до 1000- (включая диапазоны, такие как, например, от 5- до 1000-, от 10- до 1000-, от 5- до 100- и т. д.) кратно увеличенной селективностью к каждому из HDAC1 и/или HDAC2 при исследовании в анализе фермента HDAC по сравнению с другими HDAC.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC, в частности, HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1a, или их фармацевтически

приемлемых солей. Селективные ингибиторы HDAC1 и HDAC2 по настоящему изобретению обладают благоприятными фармакокинетическими профилями (см., например, Пример 44).

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы IIa или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы IIIa или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемых солей.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, представленного в Таблице 1a, или его фармацевтически приемлемых солей.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий

введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения 005 или его фармацевтически приемлемой соли.

Ингибирование HDAC1 и HDAC2 является достаточным для осуществления дерепрессии фетального глобина. В культивированных клетках CD34+ костного мозга человека, претерпевающих эритроидную дифференцировку, эти соединения могут вызвать дозозависимое увеличение экспрессии фетального гемоглобина (см., например, Пример 45).

Таким образом, эти соединения способны к дерепрессии фетального глобина посредством ингибирования HDAC. Соответственно, в одном воплощении изобретения соединения способны осуществлять лечение субъекта, страдающего гемоглобинопатией или подверженного ей. В предпочтительном воплощении изобретения соединения способны осуществлять лечение серповидноклеточной анемии или бета-талассемии.

В другом воплощении изобретения соединения по изобретению полезны при лечении миелодиспластических синдромов.

В некоторых воплощениях изобретения соединения по настоящему изобретению полезны в качестве противораковых средств. Соединения по изобретению способны к индукции апоптоза в раковых клетках, таким образом, они способны осуществлять лечение заболевания, такого как рак или пролиферативное заболевание. В одном воплощении изобретения соединения по изобретению могут быть полезны при лечении рака посредством уничтожения опухолевых клеток или ингибирования роста опухолевых клеток.

В некоторых воплощениях изобретения рак представляет собой рак легкого, рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак почки, рак яичника, рак желудка, рак кожи, рак кости, рак ЖКТ, глиому, глиобластому, нейробластому, печеночно-клеточную карциному, папиллярную почечную карциному, плоскоклеточную карциному головы и шеи, лейкоз, лимфомы, миеломы, ретинобластому, рак шейки матки, меланому и/или рак кожи, рак мочевого пузыря, рак матки, рак яичка, рак пищевода и солидные опухоли. В некоторых воплощениях изобретения рак представляет собой рак легкого, рак толстой кишки, рак молочной железы, нейробластому, лейкоз или лимфомы. В других воплощениях изобретения рак представляет собой рак легкого, рак толстой кишки, рак молочной железы, нейробластому, лейкоз или лимфому. В следующем

воплощении изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) или мелкоклеточный рак легкого. В другом воплощении изобретения рак представляет собой нейробластому.

В следующих воплощениях изобретения рак представляет собой гемобластоз, такой как лейкоз или лимфома. В некоторых воплощениях изобретения лимфома представляет собой ходжкинскую лимфому или неходжкинскую лимфому. В некоторых воплощениях изобретения лейкоз представляет собой миелоидный, лимфоцитарный, миелоцитарный, лимфобластный или мегакариоцитарный лейкоз. В конкретном воплощении изобретения лейкоз представляет собой острый миелогенный лейкоз и мегакариоцитарный лейкоз.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения серповидноклеточной анемии, бета-талассемии, миелодиспластического синдрома, острого миелогенного лейкоза, нейробластомы или мегакариоцитарного лейкоза у субъекта, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II, формулы IIa, формулы III или формулы IIIa, соединения, представленного в Таблице 1, соединения, представленного в Таблице 1a, или их фармацевтически приемлемых солей.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения серповидноклеточной анемии, бета-талассемии, миелодиспластического синдрома, острого миелогенного лейкоза, нейробластомы или мегакариоцитарного лейкоза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения серповидноклеточной анемии, бета-талассемии, миелодиспластического синдрома, острого миелогенного лейкоза, нейробластомы или мегакариоцитарного лейкоза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения серповидноклеточной анемии, бета-талассемии, миелодиспластического синдрома, острого миелогенного лейкоза, нейробластомы или

мегакариоцитарного лейкоза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы IIa или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения серповидноклеточной анемии, бета-талассемии, миелодиспластического синдрома, острого миелогенного лейкоза, нейробластомы или мегакариоцитарного лейкоза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения серповидноклеточной анемии, бета-талассемии, миелодиспластического синдрома, острого миелогенного лейкоза, нейробластомы или мегакариоцитарного лейкоза у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы IIIa или его фармацевтически приемлемой соли.

Способы, описанные в настоящем изобретении, включают способы, где субъекта определяют как нуждающегося в конкретном указанном лечении. Определение субъекта, нуждающегося в таком лечении, может быть основано на суждении субъекта или медицинского работника и может быть субъективным (например, мнение) или объективным (например, измеримым с помощью теста или способа диагностики).

Также, как обсуждалось выше, соединения по изобретению являются селективными ингибиторами HDAC1 и/или HDAC2 и, как таковые, полезны при лечении расстройств, модулируемых этими гистондеацетилазами (HDAC). Например, соединения по изобретению могут быть полезны при лечении рака (например, рака легкого, рака толстой кишки, рака молочной железы, нейробластомы, лейкоза или лимфом и т. д.). Соответственно, еще в одном аспекте в соответствии со способами лечения по настоящему изобретению происходит уничтожение опухолевых клеток или ингибирование их роста в результате приведения в контакт указанных опухолевых клеток с соединением или композицией по изобретению, как описано в настоящем документе.

Таким образом, в другом аспекте изобретения предложены способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению (т. е.

соединения любой из формул, описанных в настоящем документе), как описано в настоящем документе. В некоторых воплощениях изобретения субъекта определяют как нуждающегося в таком лечении. В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению, в таких количествах и в течение такого времени, которые необходимы для достижения желаемого результата. В некоторых воплощениях настоящего изобретения «терапевтически эффективное количество» соединения или фармацевтической композиции по изобретению представляет собой количество, эффективное для уничтожения или ингибирования роста опухолевых клеток. Соединения и композиции в соответствии со способом по настоящему изобретению можно вводить, используя любое количество и любой путь введения, которые эффективны для уничтожения или ингибирования роста опухолевых клеток. Таким образом, выражение «количество, эффективное для уничтожения или ингибирования роста опухолевых клеток», используемое в настоящем документе, относится к достаточному количеству агента для уничтожения или ингибирования роста опухолевых клеток. Точное требуемое количество будет варьировать от субъекта к субъекту в зависимости от биологического вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного противоракового средства, способа его применения и т. п.

В некоторых воплощениях изобретения способ включает введение субъекту (включая без ограничений человека или животное), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемого производного. В некоторых воплощениях изобретения соединения по изобретению полезны для лечения рака и других пролиферативных расстройств, включающих без ограничений рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого), рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак печени, рак поджелудочной железы, рак головного мозга, рак почки, рак яичника, рак желудка, рак кожи, рак кости, рак ЖКТ, глиому, глиобластому, нейробластому, печеночно-клеточную карциному, папиллярную почечную карциному, плоскоклеточную карциному головы и шеи, лейкоз (например, ХМЛ, ОМЛ, ХЛЛ, ОЛЛ), лимфомы (неходжкинскую и ходжкинскую), миеломы, ретинобластому, рак шейки матки, меланому и/или рак

кожи, рак мочевого пузыря, рак матки, рак яичка, рак пищевода и солидные опухоли.

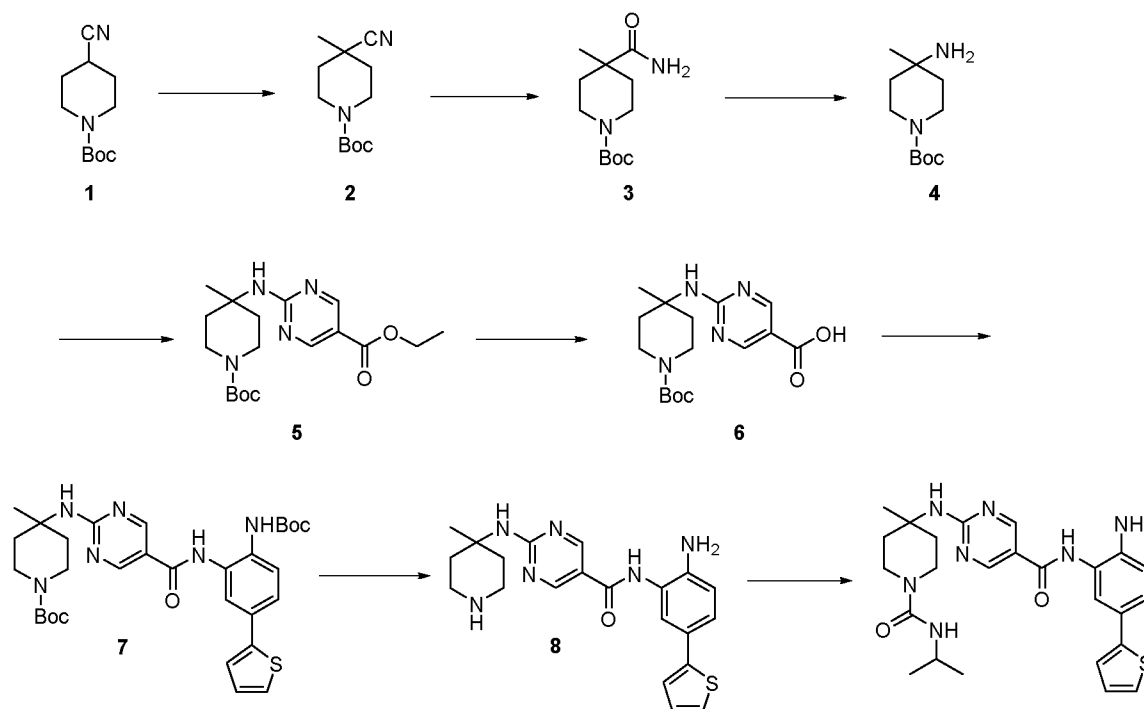
В некоторых воплощениях изобретения предложен способ лечения любого из расстройств, описанных в настоящем документе, где субъект представляет собой человека.

В соответствии с вышеописанным в настоящем изобретении дополнительно предложен способ профилактики или лечения любого из описанных выше заболеваний или расстройств у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Для любого из описанных выше видов применения необходимая дозировка будет варьировать в зависимости от способа применения, конкретного состояния, подлежащего лечению, и желаемого эффекта.

ПРИМЕРЫ

Ниже приведены примеры с целью иллюстрации и описания некоторых конкретных воплощений изобретения. Однако объем формулы изобретения никоим образом не ограничен приведенными в настоящем документе примерами. Специалистам в данной области техники будут очевидны различные изменения и модификации, и такие изменения и модификации, включающие без ограничений относящиеся к химическим структурам, заместителям, производным, лекарственным формам и/или способам по изобретению, могут быть выполнены без отклонения от сущности изобретения и объема его прилагаемой формулы. Определения переменных в структурах схем настоящего документа сопоставимы с соответствующими позициями представленных в настоящем документе формул.

Пример 1. Синтез соединения 001



Стадия 1: Бис(триметилсилил)амид лития (1,0 М раствор в ТГФ, 240 мл, 240 ммоль) медленно добавляли в круглодонную колбу с соединением 1 (25 г, 120 ммоль) при $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего в систему вводили йодметан (15 мл, 240 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, а затем подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили 150 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (этилацетатом, или ЭА). Органические слои промывали водой и соляным раствором и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 2 (25 г, 93 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: K_2CO_3 (31 г, 224 ммоль) добавляли в раствор соединения 2 (25 г, 111 ммоль) в ДМСО (120 мл). В систему медленно добавляли H_2O_2 (100 мл) при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем систему вводили в холодную воду и экстрагировали ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 3 (26 г, 96 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Соединение 3 (26 г, 107 ммоль) растворяли в ACN (ацетонитриле) (200 мл) и 5 N KOH (100 мл). Затем в систему добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (15 г, 54 ммоль). Смесь перемешивали в течение

ночи и концентрировали для удаления ACN. pH водной фазы доводили до приблизительно 5 2 N HCl в ледяной бане, экстрагировали ЭА и отделяли. Затем pH водной фазы доводили до 10. Осадок собирали с получением соединения 4 в виде белого твердого вещества (16 г, 69 %).

Стадия 4: Раствор соединения 4 (2 г, 9,34 ммоль), 2-хлорпиримидина (2,6 г, 14,02 ммоль) и диизопропилэтиламина (DIPEA) (5,3 г, 28,03 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) нагревали при 95 °C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колонки силикагеля с ЭА:петролевым эфиром (ПЭ) (1:5) с получением соединения 5 (1,8 г, 53 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5: Раствор соединения 5 (465 мг, 1,28 ммоль), 2 N NaOH (10 мл, 20 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) и EtOH (10 мл) нагревали при 55 °C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали, и pH водной фазы доводили до значения приблизительно 5~6. Полученный в результате раствор экстрагировали ЭА, органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 6 (400 мг, 93 %) в виде белого твердого вещества.

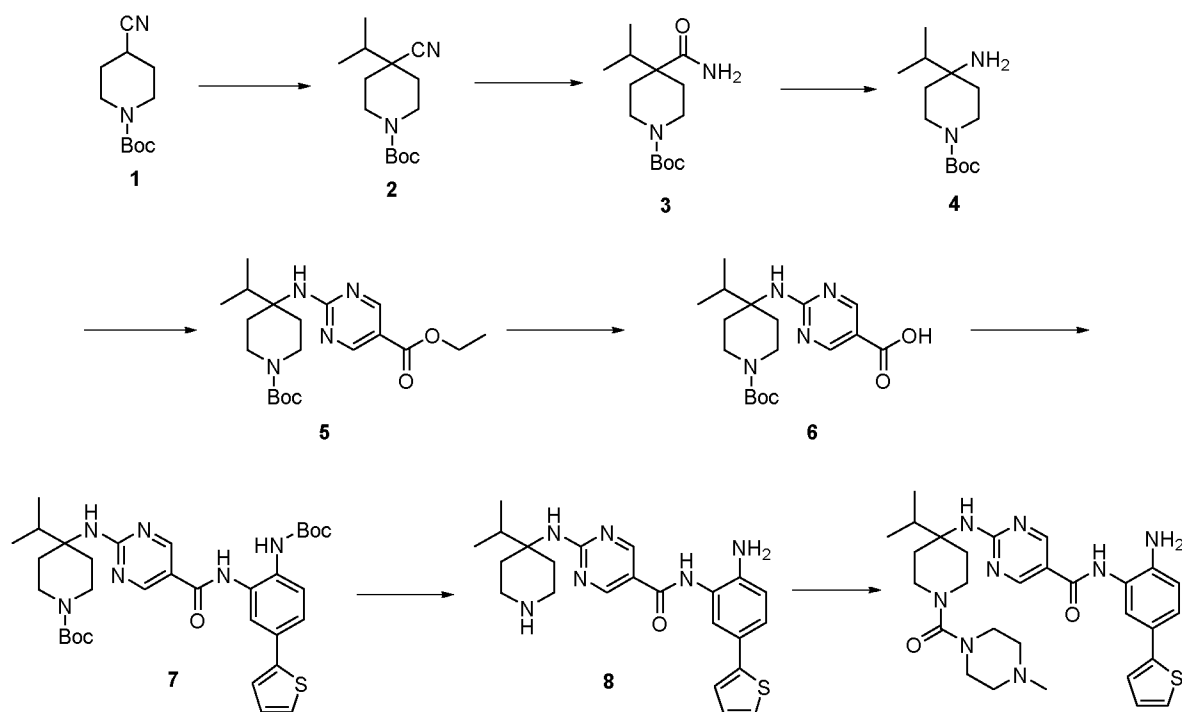
Стадия 6: Смесь соединения 6 (400 мг, 1,19 ммоль), амина (345 мг, 1,19 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) (307 мг, 2,38 ммоль) и диметиламинопиридина (DMAP) (290 мг, 2,38 ммоль) в диметилформамиде (ДМФ) (10 мл) нагревали при 55 °C в течение ночи. Смесь смешивали с водой и экстрагировали ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученную в результате композицию очищали с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:2) с получением соединения 7 (400 мг, 55 %) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

Стадия 7: Раствор соединения 7 (400 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) с HCl/1,4-диоксаном (5 мл, 20 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали и промывали ПЭ с получением целевого соединения 8 (350 мг, 100 %) в виде серого твердого вещества.

Стадия 8: Соединение 8 (162 мг, 0,4 ммоль) и Et₃N (80 мг, 0,8 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл). В систему добавляли изопропилизоцианат

(регистрационный номер CAS: 1795-48-8, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с получением соединения 001 (35 мг, 16 %). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,51 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J = 5,0, 3,6$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,09 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,53 (d, $J = 13,6$ Гц, 2H), 3,05 (t, $J = 10,7$ Гц, 2H), 2,25 (d, $J = 13,8$ Гц, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,08 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 1,04 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H). ЖХМС: $m/z = 494$ (M+H).

Пример 2. Синтез соединения 002



Стадия 1: К раствору соединения 1 (3 г, 14,28 ммоль), кипящему в 3-горлой колбе с продуванием N_2 добавляли LHDMS (1 М, 21,4 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч, а затем медленно добавляли 2-йодпропан (3,6 г, 21,43 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при -78°C и подогревали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь гасили H_2O (2 мл) и концентрировали, растворяли в ЭА (200 мл) и промывали водой (100 мл*2), а затем насыщенным водным раствором NaCl (100 мл). Органический слой концентрировали с получением соединения 2 в виде коричневого твердого вещества (4 г, 100 %).

Стадия 2: К раствору соединения 2 (1 г, 3,97 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляли K_2CO_3 (1,6 г, 11,9 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 60 °С. Затем добавляли по каплям H_2O_2 (30 % водный раствор, 5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли ЭА (100 мл), а затем смесь промывали водой (50 мл*2) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). В результате высушивания безводным Na_2SO_4 и концентрирования получали соединение 3 в виде белого твердого вещества (1 г, 90 %).

Стадия 3: К раствору соединения 3 (2,7 г, 10 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли KOH (4 N, водный раствор, 50 мл) и 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин (DBDMH) (2,81 г, 5 ммоль) при 0 °С. Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и добавляли 1 N HCl до доведения pH до приблизительно 6. Затем смесь экстрагировали ЭА (50 мл), а затем водную фазу доводили приблизительно до pH 9 добавлением KOH. Полученную в результате водную фазу экстрагировали ЭА (50 мл*3). Фазу ЭА высушивали безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения 4 в виде бесцветной жидкости (1 г, 40 %).

Стадия 4: Раствор соединения 4 (500 мг, 2,06 ммоль) и этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (384 мг, 2,06 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (NMP) (10 мл) продували N_2 и перемешивали при 140 °С в течение 1 часа. К смеси добавляли ЭА (100 мл), после чего ее промывали водой (50 мл*2) и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). В результате концентрирования и очистки колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА (5:1)) получали соединение 5 в виде белого твердого вещества (120 мг, 15 %).

Стадия 5: К смеси соединения 5 (400 мг) в EtOH (водный 95 % раствор, 5 мл) добавляли NaOH (2 M, 5 мл), и реакцию смесь перемешивали при 55 °С в течение 2 часов. К смеси добавляли воду (50 мл), и pH доводили до приблизительно 7 лимонной кислотой. Полученную в результате водную смесь экстрагировали ЭА (50 мл*3). Фазу ЭА высушивали безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения 6 в виде белого твердого вещества (340 мг, неочищенное).

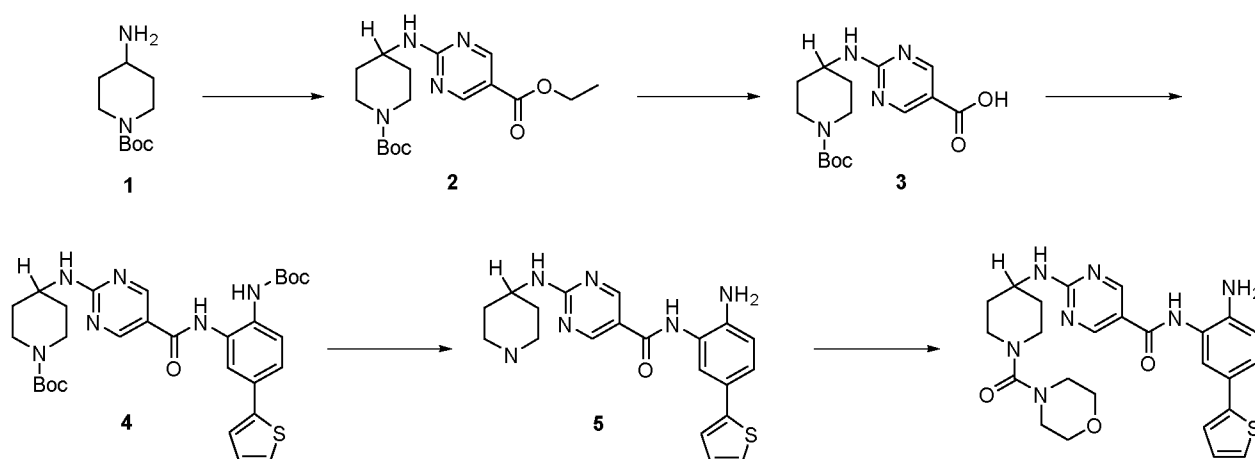
Стадия 6: Раствор соединения 6 (100 мг, неочищенное), амина (79,6 мг, 0,274 ммоль), EDCI (71 мг, 0,549 ммоль), 1-гидрокси-7-азабензотриазола (HOAT) (75 мг, 0,549 ммоль), DMAP (3,4 мг, 0,027 ммоль), DIPEA (142 мг, 1,1 ммоль) в

ДМФ (5 мл) перемешивали при 55 °С в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл), после чего ее промывали водой (50 мл×3) и концентрировали с получением соединения 7 в виде коричневого масла (200 мг, неочищенное).

Стадия 7: К раствору соединения 7 (200 мг, неочищенное) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (ТФУ) (2 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением соединения 8 в виде коричневого масла (200 мг, 20 %).

Стадия 8: К раствору соединения 8 (100 мг, неочищенное) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (88,8 мг, 0,688 ммоль) и (44,6 мг, 0,275 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 002 в виде белого твердого вещества (34 мг, 35 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,75 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,64 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 3,50 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 3,37 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 2,98 (dd, J = 30,8, 11,3 Гц, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,61 – 2,55 (m, 1H), 2,38 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 1,51 (t, J = 11,1 Гц, 2H), 0,86 (d, J = 6,9 Гц, 6H). ЖХМС: m/z = 563 (M+H).

Пример 3. Синтез соединения 003



Стадия 1: Смесь 2-Cl-пиримидина (1,86 г, 10 ммоль), амина (3,00, 15 ммоль) и NEt₃ (3,0 г, 30 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 95 °С в течение ночи. Смесь концентрировали, добавляли ЭА (60 мл) и водный раствор лимонной кислоты (60 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением соединения 2 (3,4 г, выход: 97 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

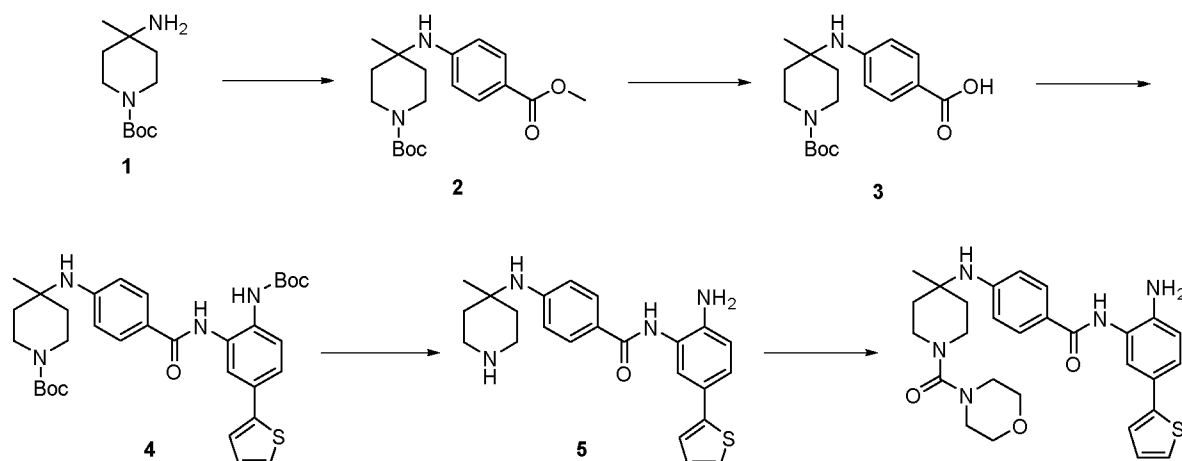
Стадия 2: Смесь соединения 2 (3,5 г, 10 ммоль) и NaOH (2 М, 15 мл) в EtOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и добавляли водный раствор лимонной кислоты до pH менее 7. Полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали с получением соединения 3 (2,8 г, выход: 90 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3: Смесь соединения 3 (3,2 г, 10 ммоль), соединения амина (2,9 г, 10 ммоль), HOAT (2,0 г, 15 ммоль), EDCI (3,8 г, 20 ммоль) в ДМФ (25 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и полученную в результате смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением остатка, который промывали CH₃CN (10~20 мл) с получением соединения 4 (2,9 г, 50 %) в виде серого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 4 (2,9 г, 5 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением соединения 5 (2,9 г, 100 %) без дополнительной очистки.

Стадия 5: К раствору соединения 4 (197 мг, 0,5 ммоль) и NEt₃ (250 мг, 2,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли морфолин-4-карбонилхлорид (194 мг, 0,65 ммоль) при 0 °С. Для отслеживания хода реакции до завершения использовали жидкостную хроматографию с масс-спектрометрией (ЖХМС). К реакционной смеси добавляли NH₃-H₂O (0,5 мл), которую затем перемешивали в течение 30 мин и концентрировали с получением остатка. В результате очистки на колонке силикагеля получали соединение 003 (114 мг, 45 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,54 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,88 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 4,9, 3,7 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,01 (dd, J = 7,2, 3,3 Гц, 1H), 3,68 – 3,51 (m, 7H), 3,18 – 3,04 (m, 5H), 2,88 (t, J = 11,7 Гц, 2H), 1,86 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,45 (dd, J = 20,5, 11,3 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 508 (M+H)

Пример 4. Синтез соединения 004



Стадия 1: Раствор амина 1 (1 г, 4,67 ммоль), метил-4-бромбензоата (1 г, 4,67 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (428 мг, 0,47 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-ди-и-пропокси-1,1'-бифенил (RuPhos) (218 мг, 0,47 ммоль), Cs_2CO_3 (4,5 г, 14,0 ммоль) в толуоле (50 мл) продували N_2 и перемешивали при 98 °С в течение ночи. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА (5:1 – 1:1)) с получением соединения 2 в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 65 %).

Стадия 2: К смеси соединения 2 (1,1 г) в EtOH (водный 95 % раствор, 5 мл) добавляли NaOH (2 М, 5 мл), и полученный в результате раствор перемешивали при 55 °С в течение 2 часов. К смеси добавляли воду (50 мл), и pH доводили до 7 лимонной кислотой. Полученную в результате смесь экстрагировали ЭА (50 мл×3). Фазу ЭА высушивали безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением соединения 3 в виде белого твердого вещества (1 г, неочищенное).

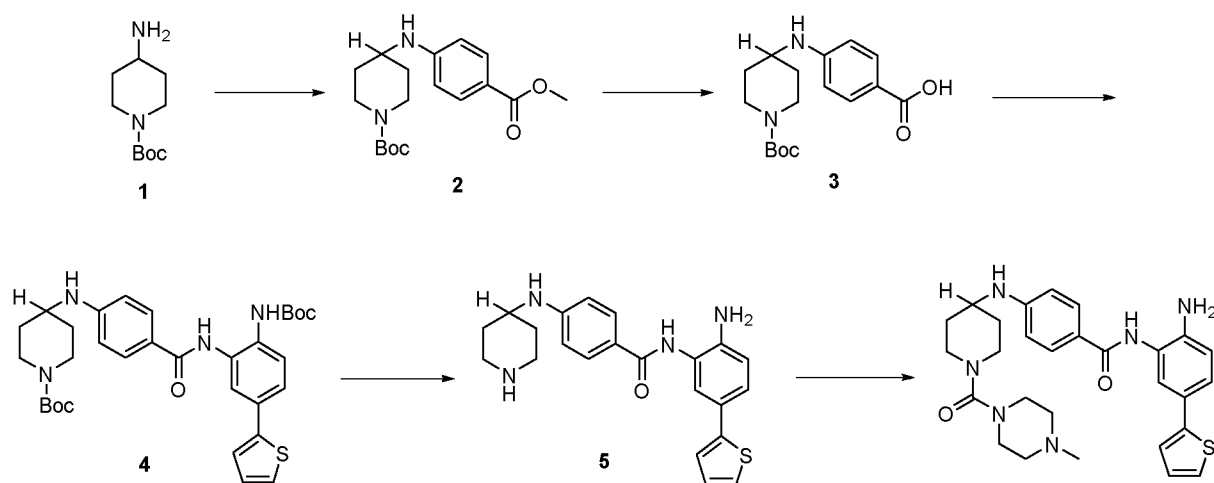
Стадия 3: Раствор соединения 3 (800 мг, неочищенное), амина (694 мг, 2,395 ммоль), EDCI (618 мг, 4,790 ммоль), HOAT (651 мг, 4,790 ммоль), DMAP (29 мг, 0,239 ммоль) и DIPEA (927 мг, 7,186 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при 55 °С в течение 3 дней. К смеси добавляли ЭА (100 мл), и полученный в результате раствор промывали водой (50 мл×3), концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА (6:1 – 1:1)) с получением соединения 4 в виде коричневого твердого вещества (650 мг, 45 %).

Стадия 4: К раствору соединения 4 (300 мг) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (2 мл), и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением соединения 5 в виде коричневого масла (400 мг, неочищенное).

Стадия 5: К раствору соединения 5 (200 мг, неочищенное) в ДХМ (20 мл) добавляли DIPEA (190 мг, 1,478 ммоль) и морфолин-4-карбонилхлорид (110 мг,

0,739 ммоль). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 004 в виде белого твердого вещества (67,4 мг). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,85 (s, 1H), 7,81 (t, J = 21,9 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 2H), 7,40 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,11 (dd, J = 5,0, 3,6 Гц, 2H), 6,92 (s, 2H), 3,63 – 3,47 (m, 4H), 3,31 – 3,01 (m, 8H), 1,98 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,63 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 1,37 (s, 3H). ЖХМС: m/z = 520 (M+H).

Пример 5. Синтез соединения 005



Стадия 1: К раствору соединения 1 (1 г, 5 ммоль) и метил-4-бромбензоата (1,1 г, 5 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (230 мг, 0,25 ммоль), RuPhos (290 мг, 0,5 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,9 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение ночи в атмосфере N_2 . После того как исходное вещество было полностью израсходовано, гетерогенную смесь фильтровали через диатомит и концентрировали в вакууме с получением вязкого масла, которое очищали на колонке силикагеля с получением соединения 2 (1 г, 60 %).

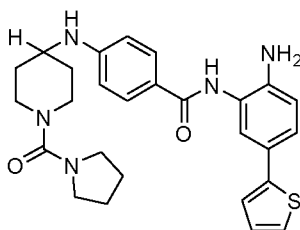
Стадия 2: Соединение 2 (1 г, 3 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл). Затем в раствор добавляли 2 N NaOH (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение 1 часа. Затем реакционную смесь концентрировали, чтобы удалить растворитель, и pH доводили до значения приблизительно 4~5 и экстрагировали ЭА. Органическую фазу промывали соляным раствором и высушивали над Na₂SO₄. В результате концентрирования органической фазы получали соединение 3 (800 мг, 82 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: К раствору соединения 3 (500 мг, 1,56 ммоль) и амина (453 мг, 1,56 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли HOAT (421 мг, 3,1 ммоль), EDCI (592 мг, 3,1 ммоль) и DIPEA (400 мг, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ЭА. Органическую фазу промывали соляным раствором и высушивали над Na₂SO₄. В результате очистки на колонке силикагеля получали соединение 4 (800 мг, 80 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 4 (800 мг, 1,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В результате концентрирования раствора получали соединение 5 (600 мг, 100 %) в виде серого твердого вещества.

Стадия 5: К раствору соединения 5 (80 мг, 0,20 ммоль) и 4-метилпиперазин-1-карбонилхлорида гидрохлорида (40 мг, 0,20 ммоль) добавляли триэтиламин (100 мг, 1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, а затем фильтровали через силикагель. В результате концентрирования и очистки препаративной ВЭЖХ получали соединение 004 (15 мг, 15 %) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,37 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 5,1, 1,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 3,5, 1,1 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 5,1, 3,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,20 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,57 (d, J = 13,0 Гц, 3H), 3,15 (s, 4H), 2,91 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,91 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 1,41 – 1,24 (m, 2H), ЖХМС: m/z = 519 (M+H).

Пример 6. Синтез соединения 006

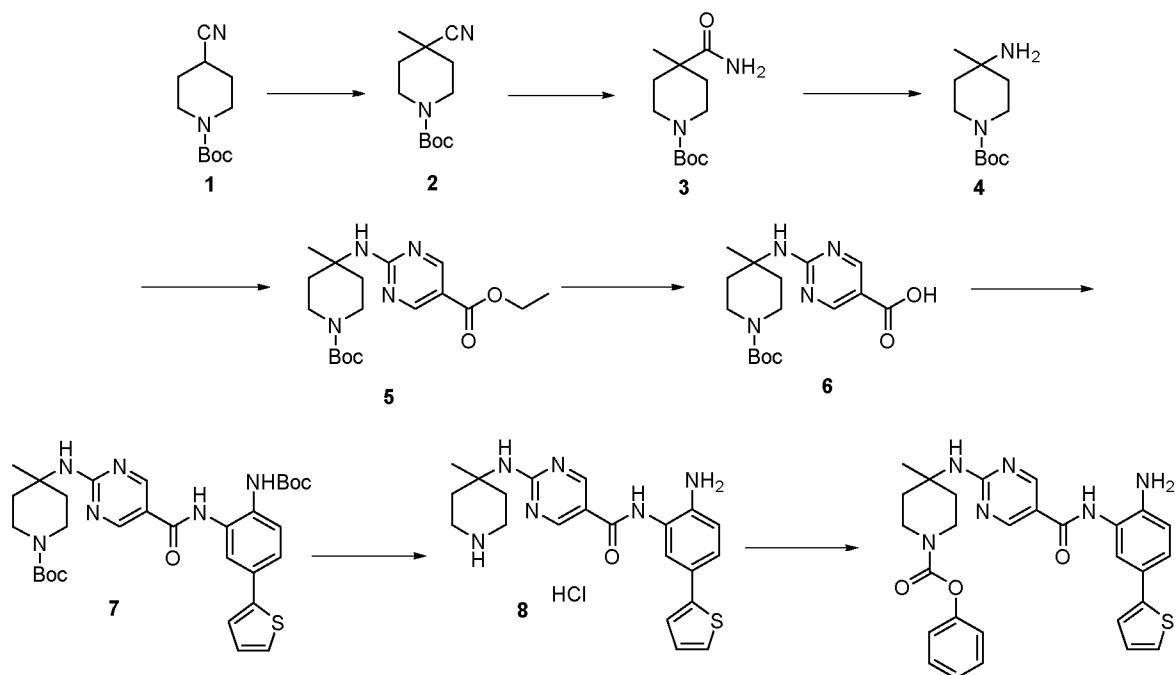


Стадии 1 – 4: См. стадии 1 – 4 Примера 5 для получения соединения 5.

Стадия 5: К раствору соединения 5 (100 мг, 0,25 ммоль) и пирролидин-1-карбонилхлорида (34 мг, 0,25 ммоль) добавляли триэтиламин (100 мг, 1 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, а затем фильтровали через силикагель. В результате концентрирования и очистки препаративной ВЭЖХ получали соединение 006 (10 мг, 8 %) в виде белого

твёрдого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,50 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 5,1, 3,6 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,63 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,53 (s, 1H), 3,26 (t, J = 6,5 Гц, 4H), 2,87 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 1,91 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 1,75 (t, J = 6,5 Гц, 5H), 1,34 (dd, J = 20,6, 10,1 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 490 (M+H).

Пример 7. Синтез соединения 007



Стадия 1: Раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,0 М раствор в ТГФ, 240 мл, 240 ммоль) медленно добавляли в круглодонную колбу с соединением 1 (25 г, 120 ммоль) при $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 4 ч при $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем в систему добавляли йодметан (15 мл, 240 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, а затем подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи.

Реакционную смесь гасили 150 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 2 (25 г, 93 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: В раствор соединения 2 (25 г, 111 ммоль) в ДМСО (120 мл) добавляли K_2CO_3 (31 г, 224 ммоль). В систему медленно добавляли H_2O_2 (100 мл)

при 60 °С, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. После завершения реакции систему гасили холодной водой и экстрагировали ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 3 (26 г, 96 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: К раствору соединения 3 (26 г, 107 ммоль) в 200 мл CH_3CN добавляли 5 N KOH (100 мл). Затем в систему добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (15 г, 54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения смесь концентрировали, чтобы удалить CH_3CN , и pH водной фазы доводили до 5 2 N HCl в ледяной бане, экстрагировали ЭА и отделяли. Затем pH водной фазы доводили до 10. Осадок собирали с получением соединения 4 (16,1 г, 69 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 4 (2 г, 9,34 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (2,6 г, 14,02 ммоль) и DIPEA (5,3 г, 28,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение ночи. В результате концентрирования и очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:5) получали соединение 5 (1,8 г, 53 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

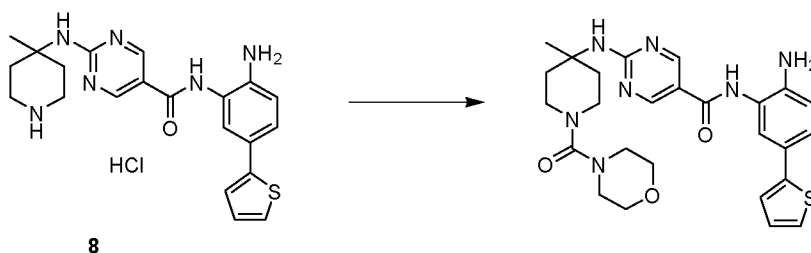
Стадия 5: Раствор соединения 5 (465 мг, 1,28 ммоль) и 2 N NaOH (10 мл, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл) и EtOH (10 мл) нагревали при 55 °С в течение 2 ч. После концентрирования и доведения pH водной фазы до 5–6 проводили экстракцию ЭА (2*15 мл). Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 6 (400 мг, 93 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 6: Готовили раствор соединения 6 (400 мг, 1,19 ммоль), *трет*-бутил-2-амино-4-(тиофен-2-ил)фенилкарбамата (345 мг, 1,19 ммоль), EDCI (307 мг, 2,38 ммоль) и DMAP (290 мг, 2,38 ммоль) в ДМФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 55 °С в течение ночи. После завершения в смесь добавляли воду и экстрагировали ЭА (2*15 мл). Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:2) получали соединение 7 (400 мг, 55 %) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

Стадия 7: К раствору соединения 7 (400 мг, 0,65 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (5 мл, 20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В результате концентрирования и промывания ПЭ получали соединение 8 (350 мг, 100 %) в виде серого твердого вещества.

Стадия 8: К раствору соединения 8 (200 мг, 0,45 ммоль) и Et₃N (101 мг, 2,2 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли фенилкарбонхлоридат (78 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 007 (66 мг, 28 %). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,71 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 4H), 7,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 60,0 Гц, 2H), 3,32 (d, J = 79,9 Гц, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,65 (s, 2H), 1,48 (s, 3H). ЖХМС: m/z = 529 (M+H)⁺.

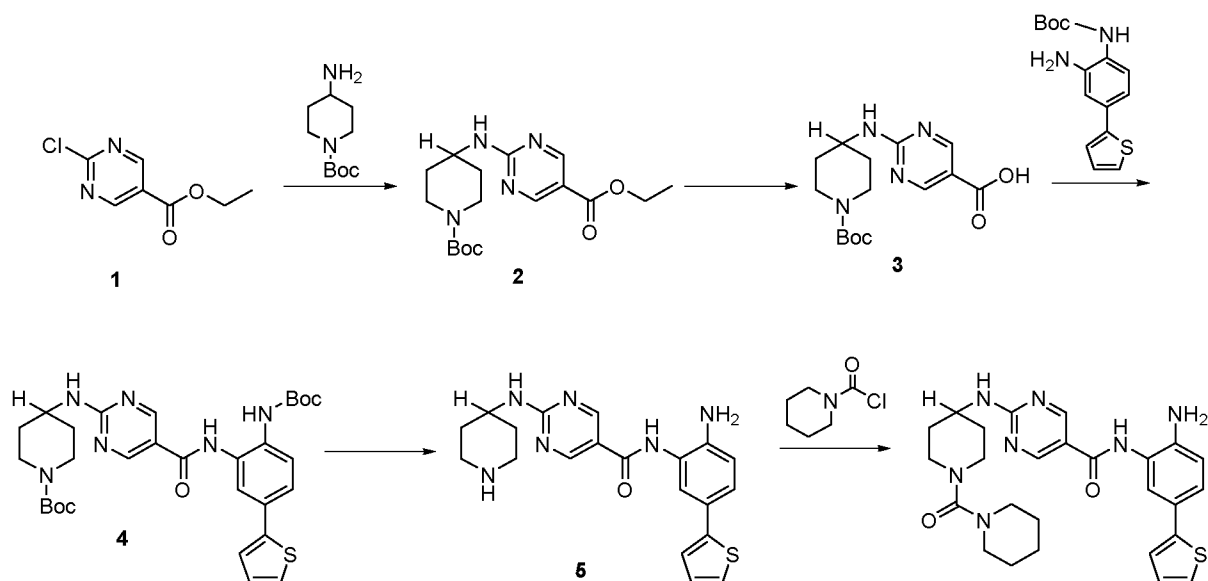
Пример 8. Синтез соединения 008



Стадии 1 – 7: См. стадии 1 – 7 Примера 7 для получения соединения 8.

Стадия 8: К раствору соединения 8 (100 мг, 0,22 ммоль) и Et₃N (44 мг, 0,44 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли морфолин-1-карбонилхлорид (36 мг, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 008 (50 мг, 44 %). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,52 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,07 – 7,03 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,56 (s, 4H), 3,08 (d, J = 22,9 Гц, 6H), 2,31 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 1,56 (t, J = 10,1 Гц, 2H), 1,42 (s, 3H). ЖХМС: m/z = 522 (M+H)⁺

Пример 9. Синтез соединения 009



Стадия 1: Смесь соединения 1 (1,86 г, 10 ммоль), соединения Вос-амин (3,00 г, 15 ммоль) и NEt_3 (3,0 г, 30 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 95 °С в течение ночи. Смесь концентрировали, и после добавления ЭА (60 мл) и водного раствора лимонной кислоты (60 мл) смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением соединения 2 (3,4 г, 97 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

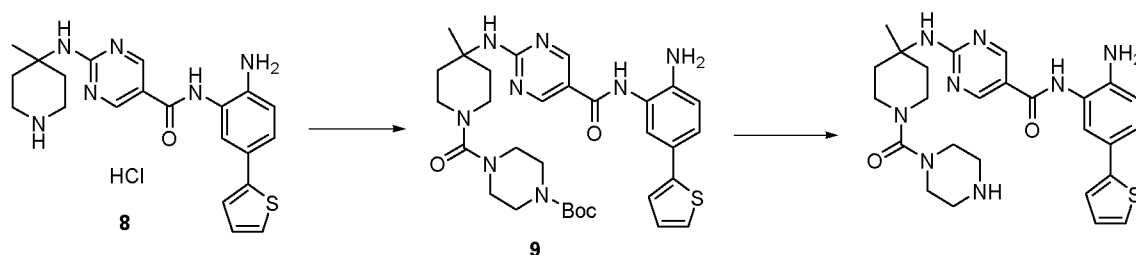
Стадия 2: Смесь соединения 2 (3,5 г, 10 ммоль) и NaOH (2 М, 15 мл) в EtOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали, и после добавления водного раствора лимонной кислоты для доведения до pH менее 7 смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали с получением соединения 3 (2,8 г, 90 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 3: Смесь соединения 3 (3,2 г, 10 ммоль), соединения Вос-амин (2,9 г, 10 ммоль), HOAT (2,0 г, 15 ммоль) и EDCI (3,8 г, 20 ммоль) в ДМФ (25 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением остатка, который промывали CH_3CN (10 – 20 мл) с получением соединения 4 (2,9 г, 50 %) в виде серого твердого вещества.

Стадия 3: К раствору соединения 4 (2,9 г, 5 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 5 (2,9 г, 100 %) без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 4: К раствору соединения 5 (197 мг, 0,5 ммоль) и NEt₃ (250 мг, 2,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли пиперидин-1-карбонилхлорид (96 мг, 0,65 ммоль) при 0 °С. За реакцией следили с помощью ЖХМС до завершения. К смеси добавляли NH₃H₂O (0,5 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колонки силикагеля с получением соединения 009 (114 мг, 45 %) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,89 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 5,0, 3,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,56 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,84 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 1,85 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 1,52 (s, 2H), 1,46 (d, J = 8,3 Гц, 6H). ЖХМС: m/z = 506 (M+H)⁺.

Пример 10. Синтез соединения 010

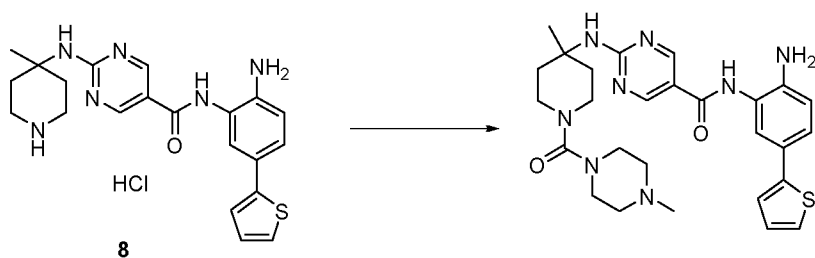


Стадии 1 – 7: См. стадии 1 – 7 Примера 7 для получения соединения 8.

Стадия 8: К раствору соединения 8 (100 мг, 0,22 ммоль) и Et₃N (44 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли пиперазин-1-карбонилхлорид (60 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали с получением неочищенного соединения 9 в виде масла (110 мг, неочищенное).

Стадия 9: К раствору соединения 9 (100 мг) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре в течение 40 мин. После завершения смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 010 (35 мг, 30 %, 2 стадии) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,70 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,79 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,29 (s, 4H), 3,09 (s, 6H), 2,32 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 1,56 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 1,43 (s, 3H). ЖХМС: m/z = 521 (M+H)⁺.

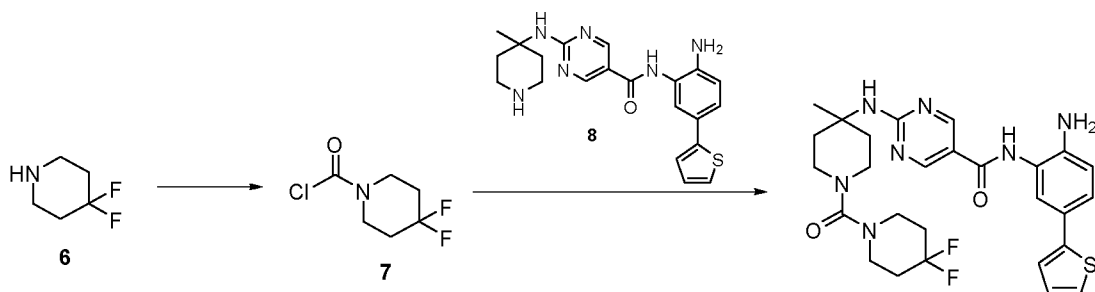
Пример 11. Синтез соединения 011



Стадии 1 – 7: См. стадии 1 – 7 Примера 7 для получения соединения 8.

Стадия 8: К раствору соединения 8 (100 мг, 0,22 ммоль) и Et_3N (45 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 4-метилпиперазин-1-карбонилхлорид (40 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь фильтровали через силикагель и промывали ЭА. В результате концентрирования и очистки препаративной ВЭЖХ получали соединение 011 (42 мг, 36 %). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,88 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,08 (dd, J = 4,9, 3,7 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,63 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,38 (d, J = 8,2 Гц, 3H), 3,15 – 2,97 (m, 6H), 2,81 (s, 3H), 2,33 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 1,57 (t, J = 10,1 Гц, 2H), 1,43 (s, 3H). ЖХМС: m/z = 535 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 12. Синтез соединения 012

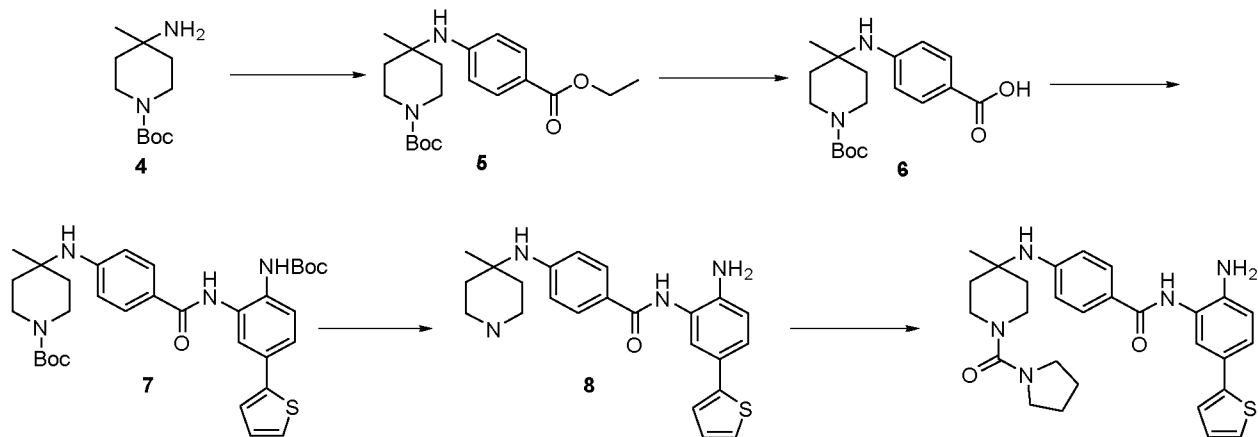


Стадия 1: К раствору соединения 6 (95 мг, 0,79 ммоль) и Et_3N (159 мг, 1,6 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (119 мг, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и использовали непосредственно в следующей стадии (стадия 2).

Стадия 2: См. стадии 1 – 7 Примера 7 для получения соединения 8. Раствор соединения 8 (162 мг, 0,4 ммоль) и Et_3N (80 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к раствору реакционной смеси стадии 1, содержащему соединение 7. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали и очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с получением соединения 012 (35 мг, 16 %). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,73 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42

(d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J = 5,0$, 3,7 Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,23 (d, $J = 5,6$ Гц, 4H), 3,08 (t, $J = 10,8$ Гц, 2H), 2,31 (d, $J = 13,7$ Гц, 2H), 1,94 (d, $J = 13,9$ Гц, 4H), 1,57 (t, $J = 10,0$ Гц, 2H), 1,43 (s, 3H). ЖХМС: $m/z = 556$ ($M+H$)⁺.

Пример 13. Синтез соединения 013



Стадия 1: Смесь метил-4-йодбензоата (2,6 г, 10 ммоль), соединения 4 (6,4 г, 30 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (915 мг, 1 ммоль), RuPhos (467 мг, 1 ммоль) и Cs_2CO_3 (9,75 г, 30 ммоль, 3 экв.) в толуоле (30 мл) перемешивали при 95 °С в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали, и добавляли ЭА (100 мл). Смесь фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колонки силикагеля с получением соединения 5 (2,2 г, 60 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору соединения 5 (500 мг, 1,4 ммоль) в EtOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 М, 15 мл), и смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, и добавляли воду (100 мл), после чего добавляли водный раствор лимонной кислоты, чтобы довести до pH менее 7, при 0 °С, затем после фильтрования получали соединение 6 (369 мг, 80 %) в виде белого твердого вещества.

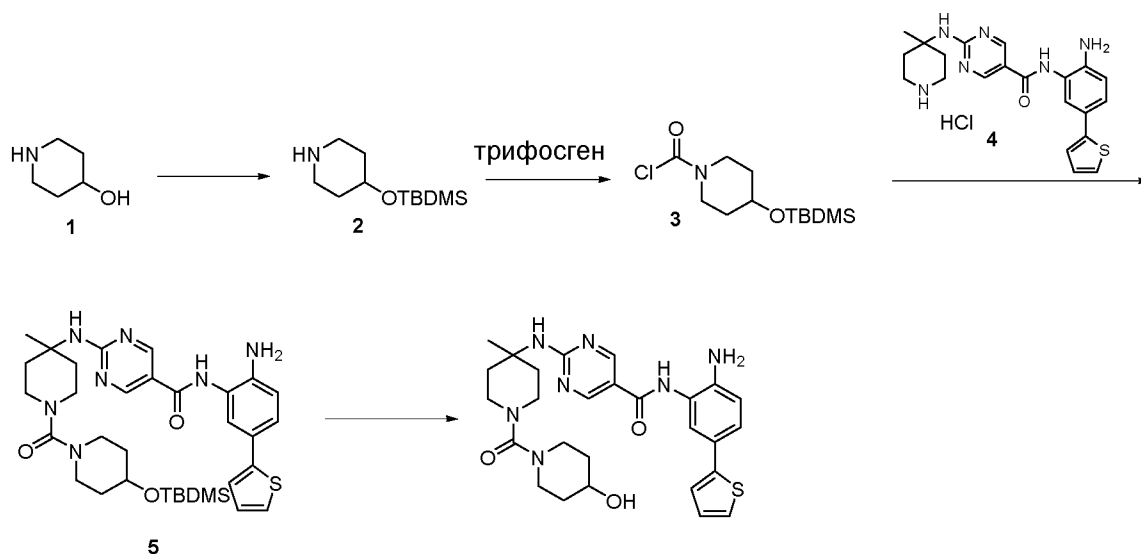
Стадия 3: Смесь соединения 6 (150 мг, 0,45 ммоль), соединения Вос-амина (130 мг, 0,45 ммоль), HOAT (103 мг, 0,76 ммоль), EDCI (145 мг, 0,76 ммоль) и NEt_3 (154 мг, 1,52 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной тонкослойной

хроматографией (ТСХ) с получением соединения 7 (123 мг, 45 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 7 (120 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 8 (80 мг, 100 %), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: К раствору соединения 8 (80 мг, 0,20 ммоль) и Et₃N (106 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли соединение пирролдин-1-карбонилхлорид (74 мг, 0,30 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли ЭА (50 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (50 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ с получением соединения 013 (99 мг, 80 %) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,35 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 5,0, 3,6 Гц, 1H), 6,79 (dd, J = 8,5, 3,5 Гц, 3H), 5,89 (s, 1H), 5,07 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,31 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3,25 (t, J = 6,4 Гц, 5H), 3,10 (t, J = 10,5 Гц, 2H), 1,97 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,59 (t, J = 9,9 Гц, 2H), 1,37 (s, 3H). ЖХМС: m/z = 504 (M+H)⁺.

Пример 14. Синтез соединения 014



Стадия 1: Готовили раствор 4-гидроксипиперидина (соединения 1, 0,8 г, 7,9 ммоль), пиридина (1,3 г, 16 ммоль) и *трет*-бутилдиметилсилилхлорида (1,4 г, 9,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (25 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 3 ч. После

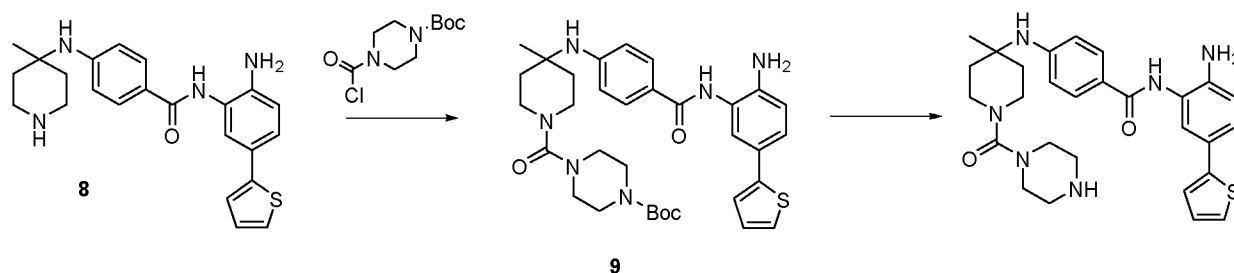
завершения смесь концентрировали и очищали с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:5) с получением соединения 2 (1,5 г, 88 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору соединения 2 (95 мг, 0,44 ммоль) и Et₃N (89 мг, 0,9 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли трифосген (74 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: К раствору соединения 4 (162 мг, 0,4 ммоль) и Et₃N (80 мг, 0,8 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли описанный выше раствор со стадии 2, содержащий соединение 3. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

Стадия 4: К раствору соединения 5 (неочищенной смеси) в ТГФ (5 мл) добавляли TBAF (5 капель) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 014 (29 мг, 15 %, 3 стадии). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,67 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,28 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,25 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 3,03 (t, J = 11,0 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 10,6 Гц, 2H), 2,29 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 1,70 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 1,57 (t, J = 10,3 Гц, 2H), 1,44 (d, J = 10,4 Гц, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 2H). ЖХМС: m/z = 536 (M+H)⁺.

Пример 15. Синтез соединения 015



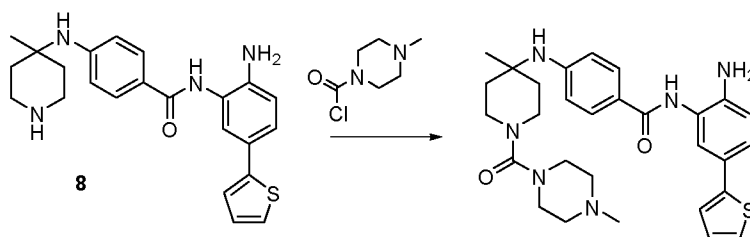
Стадии 1 – 4: См. стадии 1 – 4 Примера 13 для получения соединения 8.

Стадия 5: К раствору соединения 8 (80 мг, 0,20 ммоль) и Et₃N (106 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилат (74 мг, 0,30 ммоль) при 0 °С, и смесь перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли ЭА (20 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (20 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали

насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ с получением соединения 9 (99 мг, 80 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6: К раствору соединения 9 (90 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (5 мл) медленно добавляли ТФУ (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 015 (45 мг, 60 %) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,58 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,78 (t, $J = 9,6$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J = 5,0, 3,6$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,97 (s, 6H), 3,18 (t, $J = 10,6$ Гц, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,60 (t, $J = 9,7$ Гц, 2H), 1,37 (s, 3H). ЖХМС: $m/z = 519$ (M+H) $^+$.

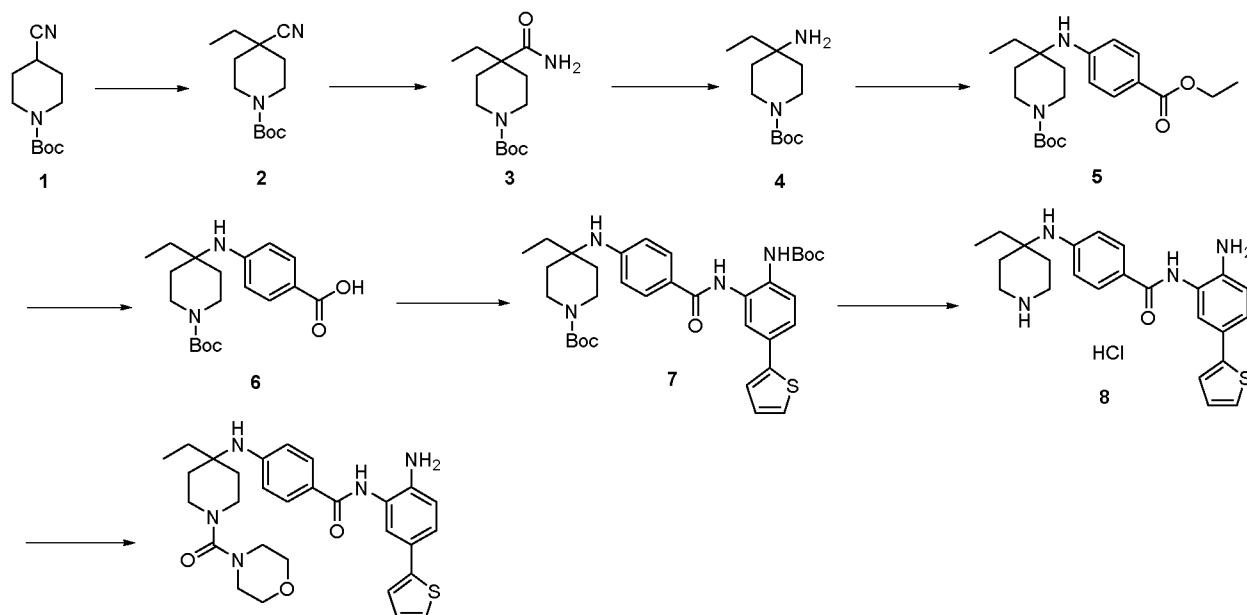
Пример 16. Синтез соединения 016



Стадии 1 – 4: См. стадии 1 – 4 Примера 13 для получения соединения 8.

Стадия 5: К раствору соединения 8 (80 мг, 0,20 ммоль) и Et₃N (106 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 4-метилпиперазин-1-карбонилхлорид (49 мг, 0,30 ммоль) при 0 °С, и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь очищали препаративной ТСХ с получением соединения 016 (49 мг, 46 %) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,79 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J = 4,2$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J = 5,0, 3,6$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 3,64 (d, $J = 11,6$ Гц, 2H), 3,43 – 3,28 (m, 4H), 3,18 (t, $J = 10,3$ Гц, 2H), 3,10 – 2,96 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 1,99 (d, $J = 13,4$ Гц, 2H), 1,60 (t, $J = 9,7$ Гц, 2H), 1,37 (s, 3H). ЖХМС: $m/z = 533$ (M+H) $^+$.

Пример 17. Синтез соединения 017



Стадия 1: К раствору бис(триметилсилил)амида лития (1,0 М раствор в ТГФ, 240 мл, 240 ммоль) в круглодонной колбе медленно добавляли соединение 1 (25 г, 120 ммоль) при $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. После перемешивания смеси в течение 4 ч при $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ в систему добавляли по каплям йодэтан (17 мл, 240 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 30 минут, а затем подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Остаток гасили 150 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 2 (20 г, 70 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору соединения 2 (20 г, 84 ммоль) добавляли K_2CO_3 (23 г, 168 ммоль) в ДМСО (120 мл). В систему очень медленно добавляли H_2O_2 (100 мл) при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Добавляли холодную воду, и смесь экстрагировали ЭА (3*100 мл). Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 3 (21 г, 99 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: К раствору соединения 3 (20,5 г, 80 ммоль) в CH_3CN (200 мл) и 5 N KOH (100 мл) добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (11,1 г, 40 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения смесь концентрировали, чтобы удалить CH_3CN . Доведение pH

водной фазы до 5 выполнял с 2 N HCl в ледяной бане, смесь экстрагировали ЭА и отделяли. Затем доводили pH водной фазы до 10. Осадок собирали с получением соединения 4 (10 г, 55 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: Раствор соединения 4 (1,0 г, 4,4 ммоль), этил-4-бромбензоата (943 мг, 4,4 ммоль), Pd₂(dba)₃ (202 мг, 0,22 ммоль), RuPhos (103 мг, 0,22 ммоль) и Cs₂CO₃ (2,9 г, 8,8 ммоль) в толуоле (25 мл) перемешивали при 100 °C в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:5) с получением соединения 5 (1,0 г, 59 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5: Раствор соединения 5 (233 мг, 0,65 ммоль) и 2 N NaOH (10 мл, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл) и EtOH (10 мл) перемешивали при 55 °C в течение 2 ч. После концентрирования и доведения pH водной фазы до 5–6 проводили экстракцию ЭА (3*15 мл). Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения 6 (200 мг, 93 %) в виде белого твердого вещества.

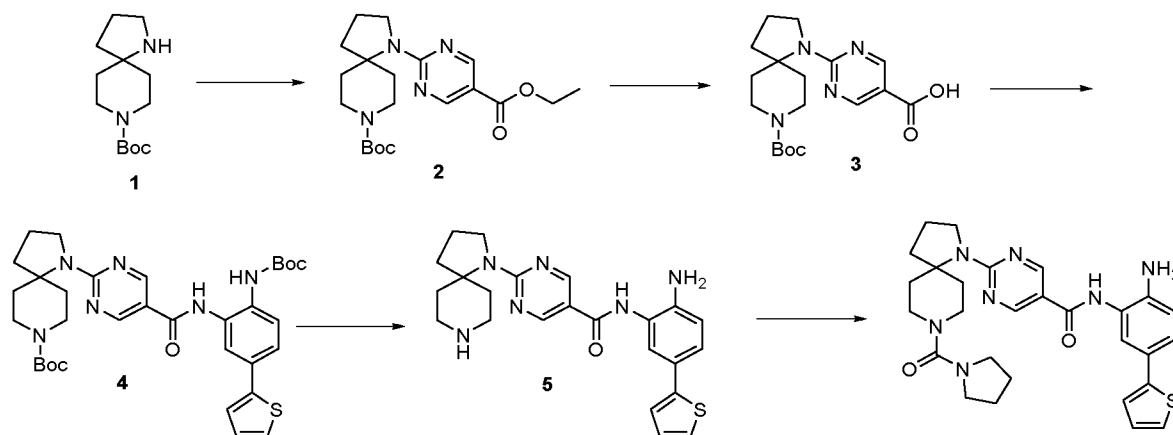
Стадия 6: Смесь соединения 6 (200 мг, 0,6 ммоль), *трет*-бутил-2-амино-4-(тиофен-2-ил)фенилкарбамата (173 мг, 0,6 ммоль), EDCI (154 мг, 1,2 ммоль) и DMAP (145 мг, 1,2 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 55 °C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:2) получали соединение 7 (200 мг, 55 %) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

Стадия 7: К раствору соединения 7 (200 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (5 мл, 20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В результате концентрирования и промывания ПЭ получали соединение 8 (175 мг, 100 %) в виде серого твердого вещества.

Стадия 8: К раствору соединения 8 (95 мг, 0,21 ммоль) и Et₃N (106 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли морфолин-4-карбонилхлорид (50 мг, 0,3 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали через силикагель и промывали ЭА. В результате концентрирования и очистки препаративной ВЭЖХ получали соединение 017 (10 мг, 9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,56 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 4,8

Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,55 (s, 8H), 3,11 (s, 4H), 2,02 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 1,76 (d, J = 6,6 Гц, 2H), 1,50 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 0,75 (t, J = 7,3 Гц, 3H). ЖХМС: m/z = 534 (M+H)⁺.

Пример 18. Синтез соединения 018



Стадия 1: К раствору соединения 1 (1,2 г, 5 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли DIPEA (1, 3 г, 10 ммоль) и этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (5,5 ммоль, 1,0 г). Смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи. После завершения, концентрирования и прямой очистки препаративной ТСХ с ПЭ:ЭА (2:1) получали соединение 2 (1,37 г, 70 %) в виде белого твердого вещества.

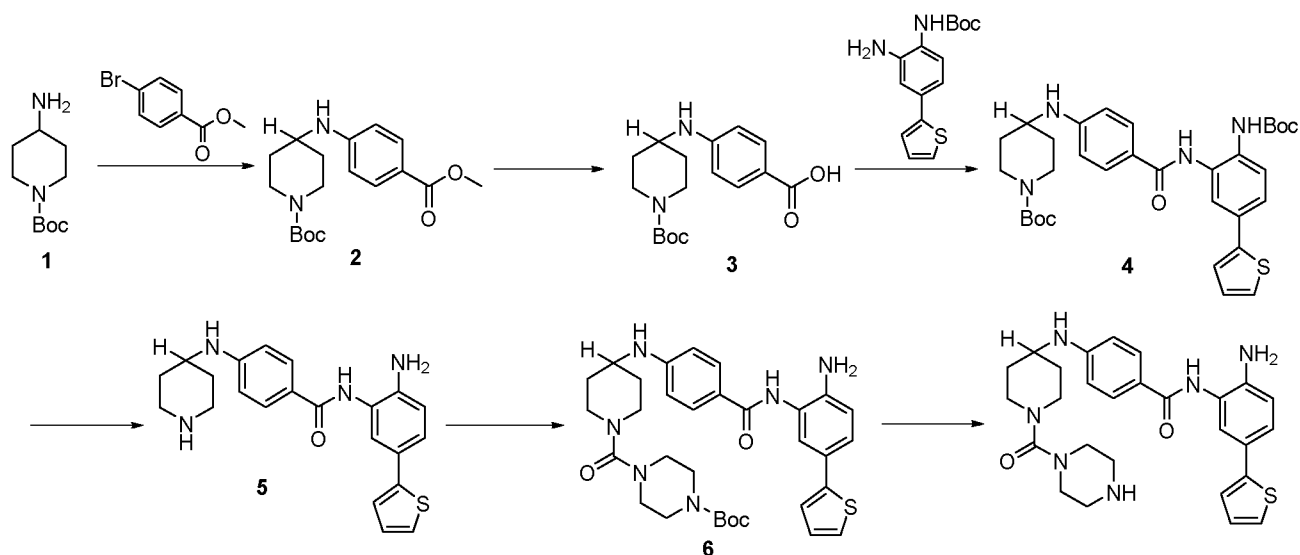
Стадия 2: К раствору соединения 2 (220 мг, 0,56 ммоль) в EtOH (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. К остатку добавляли воду (10 мл) и добавляли водный раствор лимонной кислоты для достижения pH менее 7 при 0 °С, и смесь фильтровали с получением соединения 3 (200 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Смесь соединения 3 (200 мг, неочищенное), соединения *трет*-бутил-2-амино-4-(тиофен-2-ил)фенилкарбамата (160 мг, 0,55 ммоль), EDCI (154 мг, 1,2 ммоль) и DMAP (145 мг, 1,2 ммоль) в ДМФ (10 мл) перемешивали при 67 °С в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали ЭА с получением соединения 4 (200 мг, 55 %) в виде желтого масла.

Стадия 4: К раствору соединения 4 (200 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В результате концентрирования и промывания ПЭ получали соединение 5 (250 мг, неочищенное) в виде коричневого масла.

Стадия 5: К раствору соединения 5 (250 мг, неочищенное) и Et₃N (106 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли пирролидин-1-карбонилхлорид (70 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали через силикагель и промывали ЭА. В результате концентрирования и очистки препаративной ВЭЖХ получали соединение 018 (61 мг, 60 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,72 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,85 – 6,13 (m, 1H), 3,70 (dd, J = 13,5, 7,5 Гц, 4H), 3,29 (s, 4H), 3,07 (t, J = 10,5 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 12,8 Гц, 2H), 2,11 (dd, J = 14,5, 7,9 Гц, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,76 (s, 4H), 1,32 (d, J = 12,1 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 532 (M+H)⁺.

Пример 19. Синтез соединения 019



Стадия 1: Смесь метил-4-бромбензоата (2,1 г, 10 ммоль, 1 экв.), соединения 1 (6,0 г, 30 ммоль, 3 экв.), Pd₂(dba)₃ (915 мг, 1 ммоль, 0,1 экв.), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (Ксантфос) (478 мг, 1 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (9,75 г, 30 ммоль, 3 экв.) в толуоле (30 мл) перемешивали при 95 °С в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали, и в результате добавления ЭА (100 мл), фильтрования и концентрирования получали остаток, который очищали с помощью колонки силикагеля с получением соединения 2 (1,97 г, 59 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору соединения 2 (3,34 г, 10 ммоль) в EtOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 М, 15 мл) и перемешивали при 60 °С в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. Смесь разбавляли водой (100 мл), и в результате добавления водного раствора лимонной кислоты и

доведения до pH менее 7 при 0 °C и фильтрования получали соединение 3 (3,07 г, 96 %) в виде белого твердого вещества.

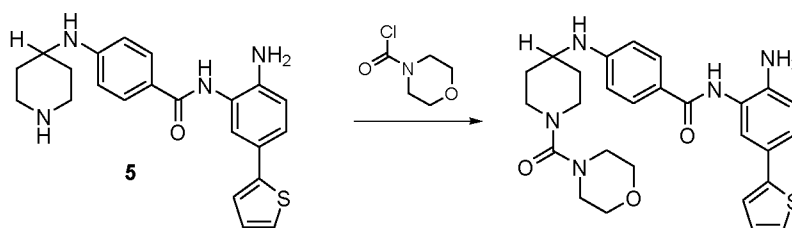
Стадия 3: Смесь соединения 3 (3,2 г, 10 ммоль, 1 экв.), Вос-амина (2,6 г, 9 ммоль, 0,9 экв.), EDCI (5,7 г, 30 ммоль, 3 экв.) в пиридине (Py) (15 мл) перемешивали при 25 °C в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и водный раствор лимонной кислоты (50 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью колонки силикагеля с получением соединения 4 (3,7 г, 70 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 4 (2,96 г, 5 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (20 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. К смеси добавляли воду (100 мл) и NaOH (2 М раствор), чтобы довести до pH менее 7, и смесь фильтровали с получением соединения 5 (1,86 г, 95 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5: К раствору соединения 5 (100 мг, 0,25 ммоль) и Et₃N (50 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилат (68 мг, 0,275 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения смесь концентрировали с получением неочищенного соединения 6 (110 мг) для следующей стадии.

Стадия 6: К раствору соединения 6 (110 мг, неочищенное) в ДХМ (5 мл) медленно добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 019 (40 мг, 32 %, 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,37 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 7,79 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 7,05 (dd, J = 5,1, 3,6 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 3,63 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 3,48 – 3,42 (m, 1H), 3,30 (s, 4H), 3,11 (s, 4H), 2,96 (t, J = 11,9 Гц, 2H), 1,92 (d, J = 9,8 Гц, 2H), 1,34 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 1,05 (t, J = 7,0 Гц, 1H). ЖХМС: m/z = 505 (M+H)⁺.

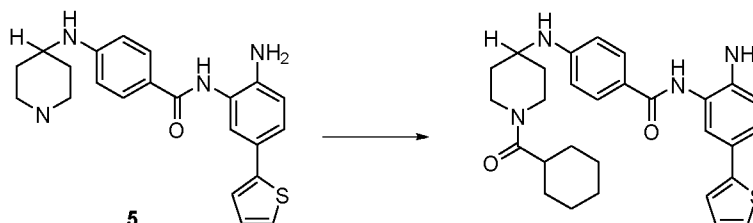
Пример 20. Синтез соединения 020



Стадии 1 – 4: См. стадии 1 – 4 Примера 19 для получения соединения 5.

Стадия 5: К раствору соединения 5 (100 мг, 0,25 ммоль) и Et₃N (50 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилат (41 мг, 0,275 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 020 (32 мг, 25 %) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,37 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 5,0, 3,7 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,65 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,20 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,60 – 3,52 (m, 6H), 3,18 – 3,06 (m, 4H), 2,92 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 2,08 (s, 1H), 1,91 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 1,33 (dd, J = 20,7, 9,8 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 506 (M+H)⁺.

Пример 21. Синтез соединения 021

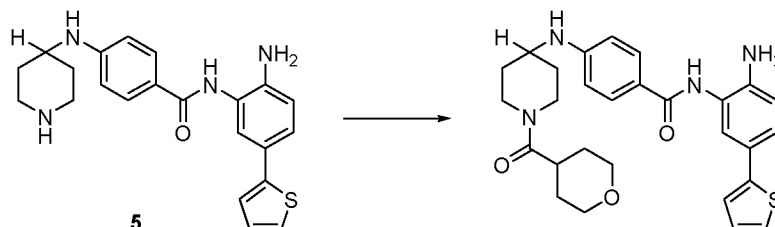


Стадии 1 – 4: См. стадии 1 – 4 Примера 19 для получения соединения 5.

Стадия 5: К раствору соединения 5 (100 мг, 0,25 ммоль) и Et₃N (50 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли циклогексанкарбонилхлорид (41 мг, 0,275 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 021 (30 мг, 24 %) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,61 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,53 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,29 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,92 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,85 – 2,73

(m, 1H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,03 – 1,88 (m, 2H), 1,75 – 1,58 (m, 5H), 1,37 – 1,12 (m, 7H). ЖХМС: $m/z = 503 (M+H)^+$.

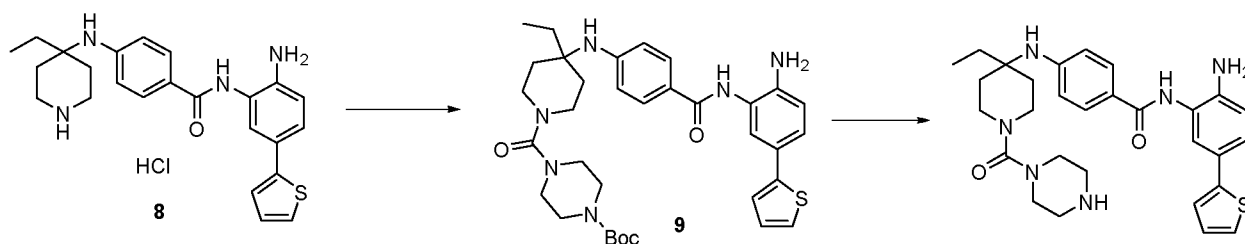
Пример 22. Синтез соединения 022



Стадии 1 – 4: См. стадии 1 – 4 Примера 19 для получения соединения 5.

Стадия 5: К раствору соединения 5 (100 мг, 0,25 ммоль) и Et_3N (50 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли тетрагидро-2H-пиран-4-карбонилхлорид (41 мг, 0,275 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 022 (20 мг, 16 %) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO$) δ 9,57 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 3H), 7,1 – 7,06 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,68 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,29 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 3,97 (d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3,85 (d, $J = 9,7$ Гц, 2H), 3,71 – 3,55 (m, 1H), 3,39 (t, $J = 11,5$ Гц, 2H), 3,22 (t, $J = 11,6$ Гц, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,81 (t, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 2H), 1,68 – 1,43 (m, 4H), 1,39 – 1,13 (m, 2H). ЖХМС: $m/z = 505 (M+H)^+$.

Пример 23. Синтез соединения 023

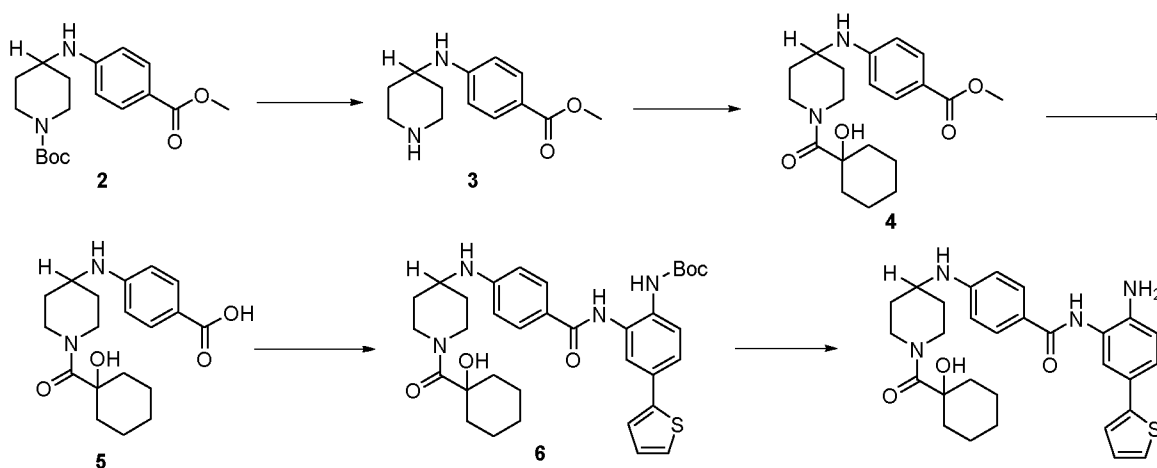


Стадии 1 – 7: См. стадии 1 – 7 Примера 17 для получения соединения 8.

Стадия 8: К раствору соединения 8 (175 мг, 0,4 ммоль) и Et_3N (106 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(хлоркарбонил)пиперазин-1-карбоксилат (125 мг, 0,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В результате фильтрования через силикагель и промывания ЭА получали соединение 9 (175 мг, 67 %) в виде желтого масла.

Стадия 9: К раствору соединения 9 (175 мг, 0,28 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (5 мл, 20 ммоль) при комнатной температуре с последующим перемешиванием в течение ночи. В результате концентрирования и промывания ПЭ получали целевое соединение 023 (92 мг, 63 %) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,21 (s, 1H), 9,30 (s, 3H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,48 – 3,41 (m, 1H), 3,33 (s, 4H), 3,18 – 3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,04 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 1,77 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 1,59 – 1,48 (m, 2H), 1,08 – 1,02 (m, 2H), 0,78 (t, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС: m/z = 533 (M+H) $^+$.

Пример 24. Синтез соединения 024



Стадия 1: Раствор соединения 2 (300 мг, 0,90 ммоль) в ТФУ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем в результате концентрирования и промывания ПЭ получали целевое соединение 3 (200 мг, 95 %) в виде серого твердого вещества.

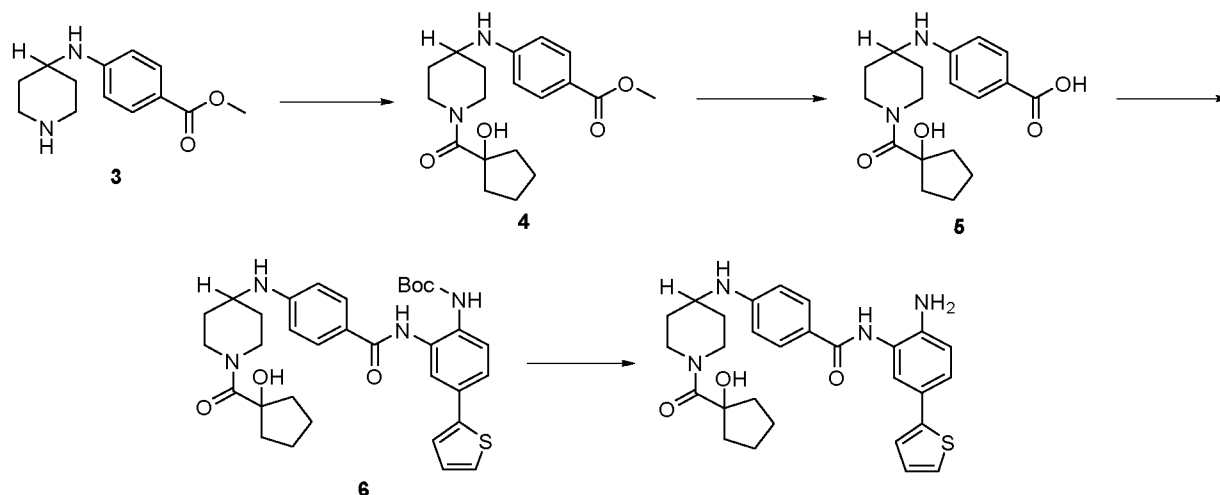
Стадия 2: Готовили раствор соединения 3 (180 мг, 0,77 ммоль), 1-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (111 мг, 0,77 ммоль), гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия (НАТУ) (351 мг, 0,92 ммоль) и DIPEA (199 мг, 1,5 ммоль) в ДМФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь растворяли в воде и экстрагировали ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем в результате очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:2) получали соединение 4 (150 мг, 54 %) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

Стадия 3: Раствор соединения 4 (150 мг, 0,42 ммоль) и 2 N NaOH (10 мл, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл) и EtOH (10 мл) перемешивали при 60 °С в течение 6 ч. Затем смесь концентрировали, и pH водной фазы доводили до 5–6 с последующей экстракцией ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 5 (130 г, 90 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: Готовили смесь соединения 5 (70 мг, 0,2 ммоль), *трет*-бутил-2-амино-4-(тиофен-2-ил)фенилкарбамата (59,0 мг, 0,2 ммоль), EDCI (39,0 мг, 0,3 ммоль), HOAT (41 мг, 0,3 ммоль) и DIPEA (52 мг, 0,4 ммоль) в ДМФ (10 мл). Смесь перемешивали при 65 °С в течение ночи. Затем смесь растворяли в воде и экстрагировали ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем в результате очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:2) получали соединение 6 (20 мг, 16 %) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

Стадия 5: К раствору соединения 6 (20 мг, 0,03 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (2 мл, 8,0 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение ночи. В результате концентрирования и промывания ПЭ получали целевое соединение 024 (12 мг, 71 %) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,41 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,26 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,04 – 1,87 (m, 3H), 1,76 – 1,39 (m, 10H), 1,35 – 1,14 (m, 6H). ЖХМС: m/z = 519 (M+H) $^+$.

Пример 25. Синтез соединения 025



Стадия 1: См. стадии 1 – 4 Примера 24 для получения соединения 3.

Стадия 2: Готовили смесь соединения 3 (400 мг, 1,7 ммоль), 1-гидроксициклопентанкарбоновой кислоты (222 мг, 1,7 ммоль), HATU (969 мг, 2,6 ммоль) и DIPEA (439 мг, 3,4 ммоль) в ДМФ (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь растворяли в воде и экстрагировали ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем в результате очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:2) получали соединение 4 (300 мг, 51 %) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

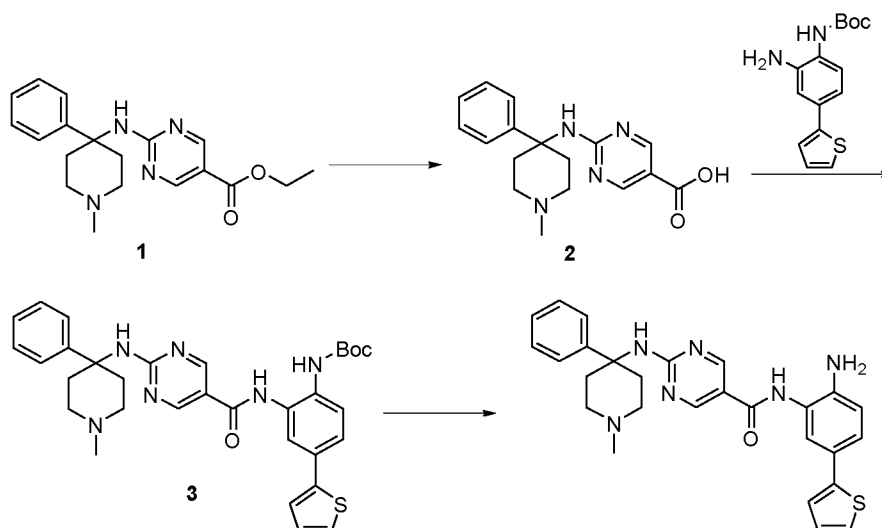
Стадия 3: К раствору соединения 4 (300 мг, 0,87 ммоль) в ТГФ (10 мл) и EtOH (10 мл) добавляли 2 N NaOH (10 мл, 20 ммоль) при 60 °С, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 6 часов. После концентрирования и доведения pH водной фазы до 5 – 6 проводили экстракцию ЭА (2*15 мл). Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 5 (250 г, 87 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 4: Готовили смесь соединения 5 (250 мг, 0,75 ммоль), *трет*-бутил-2-амино-4-(тиофен-2-ил)фенилкарбамата (218 мг, 0,75 ммоль), EDCI (143,0 мг, 1,1 ммоль), HOAT (147 мг, 1,1 ммоль) и DIPEA (194 мг, 1,5 ммоль) в ДМФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение ночи. Затем смесь растворяли в воде и экстрагировали ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали. Затем в результате очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:2) получали соединение 6 (50 мг, 11 %) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

Стадия 5: К раствору соединения 6 (50 мг, 0,08 ммоль) в ДХМ добавляли HCl/1,4-диоксан (2 мл, 8,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В результате концентрирования и промывания ПЭ получали целевое соединение 025 (13 мг, 32 %) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,61 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,46 – 7,30 (m, 3H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 4,36 – 4,19 (m, 1H), 3,24 – 3,17 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,39 – 2,25 (m, 1H), 2,08 – 1,91 (m, 4H), 1,74 – 1,63 (m, 4H), 1,57 – 1,52 (m, 2H), 1,38 – 1,22 (m, 2H). ЖХМС: m/z = 505 (M+H) $^+$.

Пример 26. Синтез соединения 026



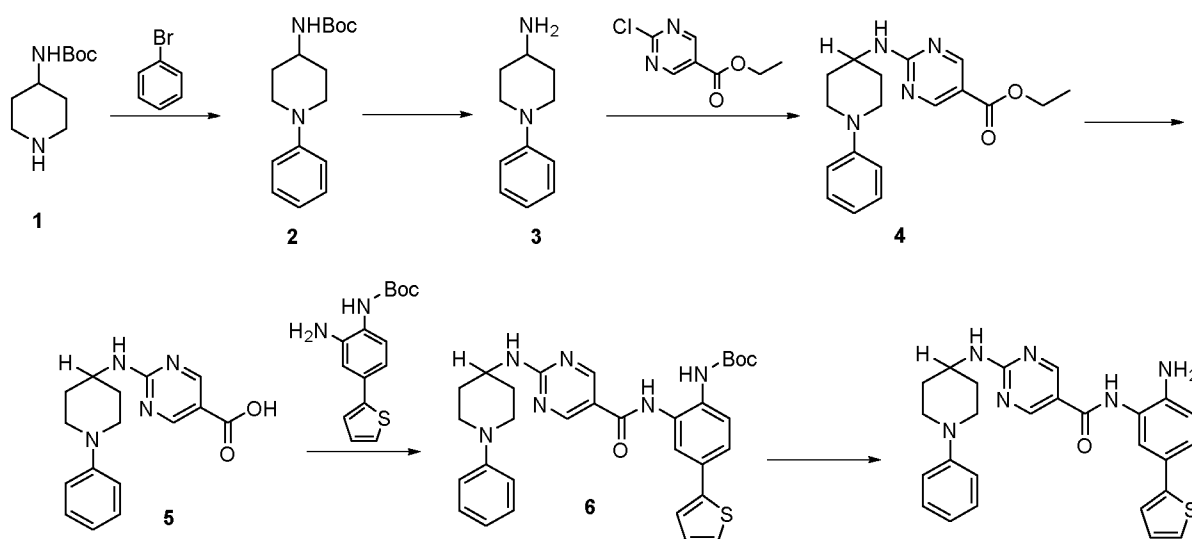
Стадия 1: К смеси соединения 1 (300 мг, 0,88 ммоль) в ТГФ (5 мл) и EtOH (5 мл) добавляли 2 М NaOH (более 5 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 60 °С в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью флэш-колонки с получением соединения 2 (180 мг, выход: 65 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Смесь соединения 2 (150 мг, 0,48 ммоль), соединения Boc-амина (139 мг, 0,48 ммоль), HOAT (131 мг, 0,96 ммоль) и EDCI (183 мг, 0,96 ммоль) в ДМФ (4 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (30 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой

отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ с получением соединения 3 (100 мг, 35 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: К раствору соединения 3 (100 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (3 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 026 (20 мг, 24 %) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,53 (s, 1H), 8,76 (d, J = 86,5 Гц, 2H), 8,41 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 3H), 7,37 – 7,31 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 7,7, 4,2 Гц, 2H), 7,04 (dd, J = 5,1, 3,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 3,46 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 3,34 – 3,20 (m, 2H), 2,96 – 2,90 (m, 2H), 2,86 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,26 – 2,08 (m, 2H). ЖХМС: m/z = 485 ($M+H$) $^+$.

Пример 27. Синтез соединения 027



Стадия 1: Смесь соединения 1 (3,0 г, 15 ммоль), бромбензола (7,0 г, 45 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,4 г, 1,5 ммоль), RuPhos (700 мг, 1,5 ммоль) и Cs_2CO_3 (14,6 г, 45 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 95 °С в атмосфере азота в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали последующим промыванием ПЭ (30 мл) с получением соединения 2 (3,5 г, выход: 85 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору соединения 2 (3,5 г, 12,6 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (9,45 мл, 37,8 ммоль) при комнатной

температуре, и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали с получением соединения 3 (2,0 г, 90 %) в виде белого твердого вещества.

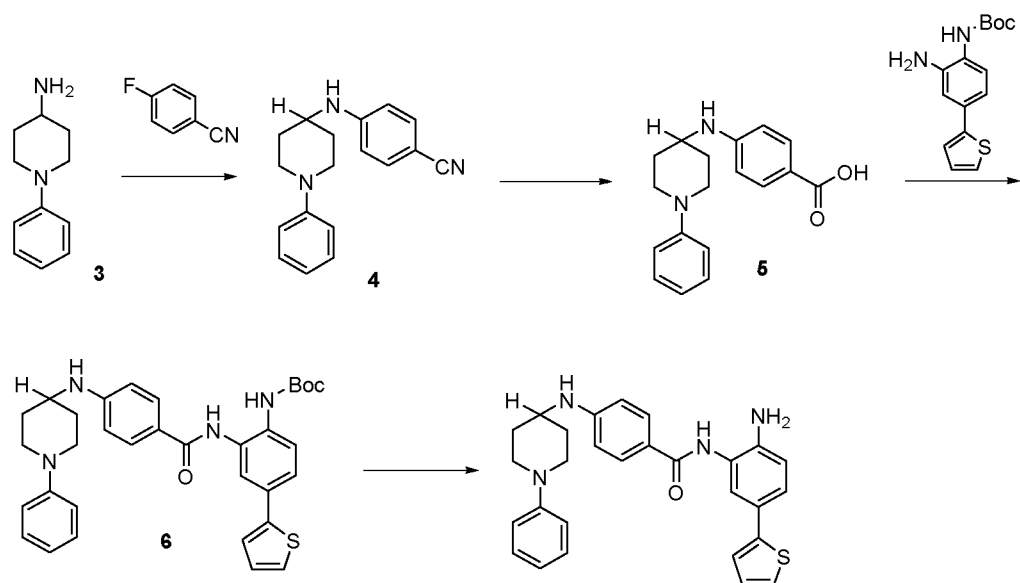
Стадия 3: Смесь соединения 3 (500 мг, 2,8 ммоль), этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (352 мг, 1,9 ммоль) и NEt_3 (576 мг, 5,7 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (30 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали и промывали ПЭ (30 мл) с получением соединения 4 (500 мг, 81 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 4 (500 мг, 1,5 ммоль) в EtOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 М, 15 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 60 °C в течение 5 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор лимонной кислоты для доведения до pH менее 7, с последующим фильтрованием с получением соединения 5 (400 мг, 87 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Смесь соединения 5 (150 мг, 0,5 ммоль), соединения Вос-амин (145 мг, 0,5 ммоль), HOAT (136 мг, 1 ммоль), EDCI (191 мг, 1 ммоль) и NEt_3 (202 мг, 2 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали и промывали CH_3CN (10–20 мл) с получением соединения 6 (140 мг, 49 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6: К раствору соединения 6 (140 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 027 (110 мг, 95 %) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,87 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,83 – 6,73 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,72 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 2,82 (t, J = 11,7 Гц, 2H), 1,99 (s, 1H), 1,96 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 1,69 – 1,58 (m, 2H). ЖХМС: m/z = 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 28. Синтез соединения 028



Стадии 1 – 2: См. стадии 1 – 2 Примера 27 для получения соединения 3.

Стадия 3: Смесь соединения 3 (300 мг, 1,7 ммоль), 4-фторбензонитрила (181 мг, 1,5 ммоль) и K_2CO_3 (414 мг, 3 ммоль) в ДМСО (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор лимонной кислоты (30 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали с помощью колонки силикагеля с получением соединения 4 (300 мг, 72 %) в виде желтого твердого вещества.

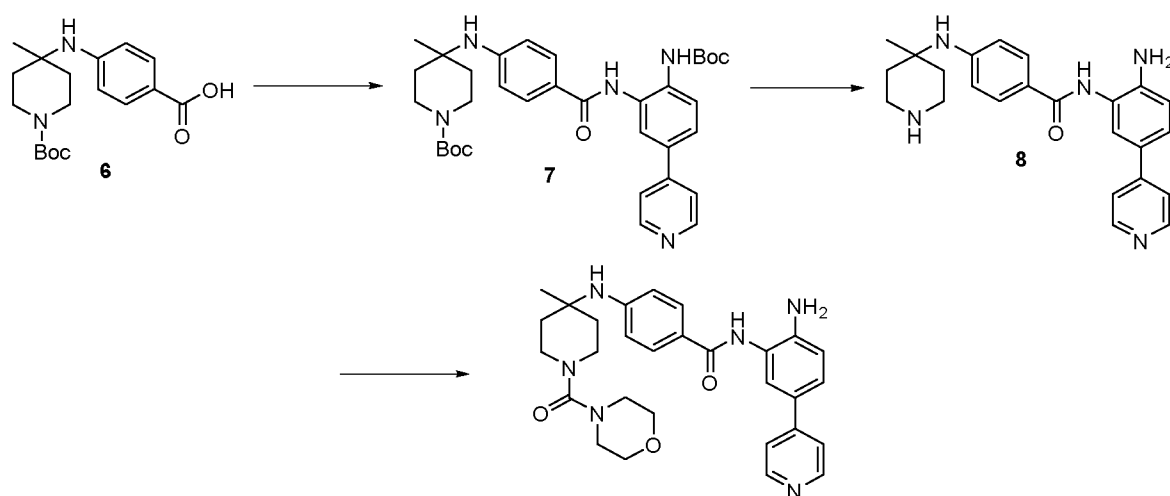
Стадия 4: Раствор соединения 4 (300 мг, 1,1 ммоль) в 6 М HCl (20 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3 суток. Смесь фильтровали с получением соединения 5 (250 мг, 78 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Смесь соединения 5 (150 мг, 0,5 ммоль), соединения Boc-амина (145 мг, 0,5 ммоль), HOAT (136 мг, 1 ммоль), EDCI (191 мг, 1 ммоль) и NEt_3 (202 мг, 2 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (80 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (80 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (30 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали препаративной ТСХ с получением соединения 6 (50 мг, 18 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6: К раствору соединения 6 (50 мг, 0,09 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате

реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 028 (5 мг, 12 %) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 9,36 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 8,3, 2,0 Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,80 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,75 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,70 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,53 (s, 1H), 2,89 (t, J = 11,0 Гц, 2H), 2,01 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 1,51 (dd, J = 20,6, 10,5 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 469 ($M+H$) $^+$.

Пример 29. Синтез соединения 029



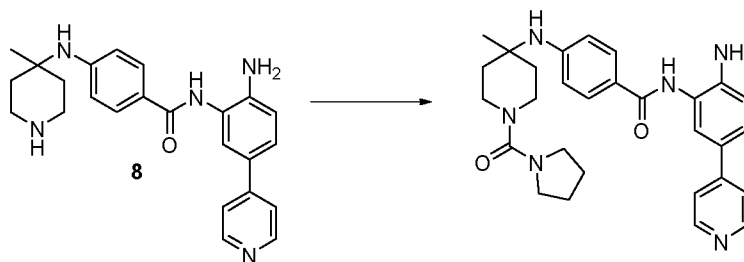
Стадии 1 – 2: См. стадии 1 – 2 Примера 13 для получения соединения 6.

Стадия 3: Смесь соединения 6 (630 мг, 0,5 ммоль), соединения Вос-амина (484 мг, 1,7 ммоль), HOAT (510 мг, 3,78 ммоль), EDCI (721 мг, 3,78 ммоль), DIPEA (487 мг, 3,78 ммоль) и DMAP (461 мг, 3,78 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 67 °С в течение 3 дней. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали с помощью колонки силикагеля с получением соединения 7 (473 мг, 46 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 7 (250 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 8 (300 мг, неочищенное) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: К раствору соединения 8 (150 мг, неочищенное) и Et₃N (50 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли соединение морфолин-4-карбонилхлорид (37 мг, 0,25 ммоль) при 0 °С, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли ЭА (10 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (10 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 029 (44 мг, 35 %) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,36 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 4,7, 1,5 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 7,66 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 2H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,2 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,60 – 3,51 (m, 4H), 3,32 – 3,24 (m, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 6H), 1,98 (d, J = 13,8 Гц, 2H), 1,64 – 1,55 (m, 2H), 1,36 (s, 3H). ЖХМС: m/z = 515 (M+H)⁺.

Пример 30. Синтез соединения 030

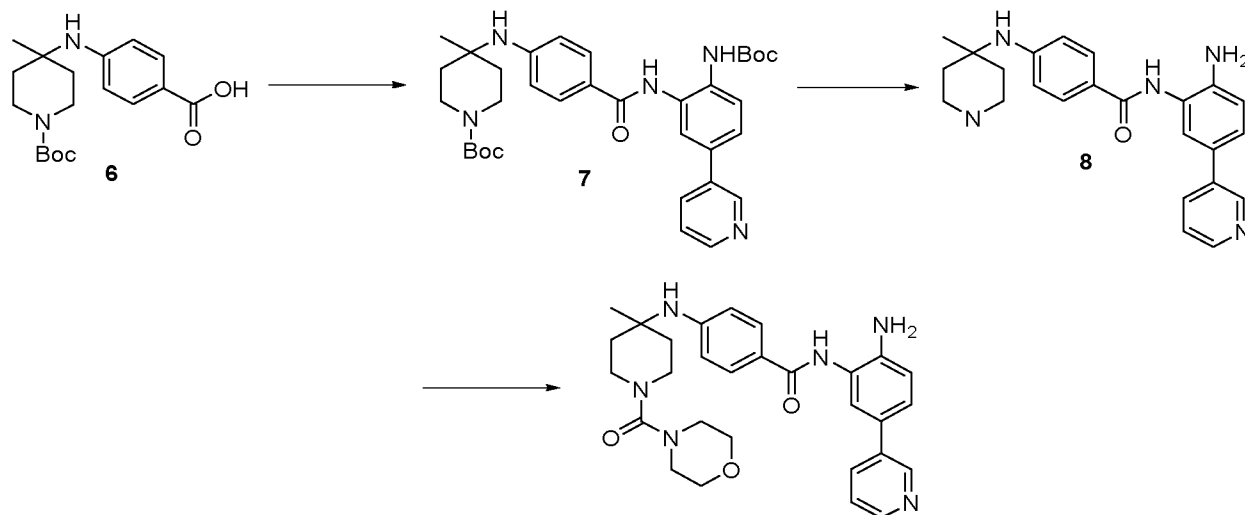


Стадии 1 – 3: См. стадии 1 – 3 Примера 29 для получения соединения 8.

Стадия 3: К раствору соединения 8 (150 мг, неочищенное) и Et₃N (50 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли соединение пирролидин-1-карбонилхлорид (33 мг, 0,25 ммоль) при 0 °С, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли ЭА (10 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (10 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 030 (17 мг, 14 %) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,34 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 5,5 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,67 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 7,48 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,31 – 3,20 (m, 6H), 3,10 (t, J = 10,5 Гц, 2H), 1,98 (d, J

= 13,5 Гц, 2H), 1,74 (s, 4H), 1,59 (t, J = 10,1 Гц, 2H), 1,37 (s, 3H). ЖХМС: m/z = 499 (M+H)⁺.

Пример 31. Синтез соединения 031



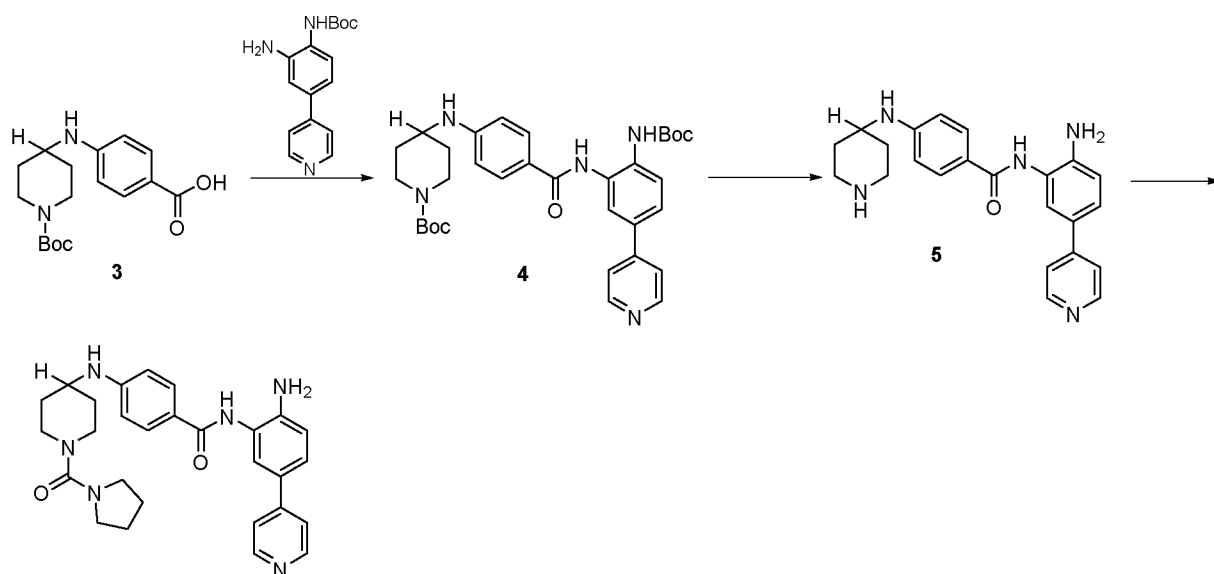
Стадия 1: Смесь соединения 6 (270 мг, 0,8 ммоль), соединения Вос-амина (205 мг, 0,72 ммоль), HOAT (216 мг, 1,6 ммоль), EDCI (305 мг, 1,6 ммоль), DIPEA (206 мг, 1,6 ммоль) и DMAP (195 мг, 1,6 ммоль) в ДМФ (25 мл) перемешивали при 67 °С в течение 3 дней. К смеси добавляли ЭА (60 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (60 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали с помощью колонки силикагеля с получением соединения 7 (400 мг, 83 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору соединения 7 (200 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (3 мл), и полученную в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 8 (250 мг, неочищенное) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: К раствору соединения 8 (150 мг, неочищенное) и Et₃N (50 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли соединение морфолин-4-карбонилхлорид (37 мг, 0,25 ммоль) при 0 °С, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли ЭА (10 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (10 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали

насыщенным водным раствором NaCl (10 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 031 (55 мг, 60 %) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,57 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,76 – 8,58 (m, 2H), 8,01 – 7,69 (m, 4H), 7,56 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,05-6,87 (m, 3H), 3,56 (s, 4H), 3,17 (d, J = 39,8 Гц, 8H), 1,96 (s, 2H), 1,61 (s, 2H), 1,37 (s, 3H). ЖХМС: m/z = 515 ($M+H$) $^+$.

Пример 32. Синтез соединения 032



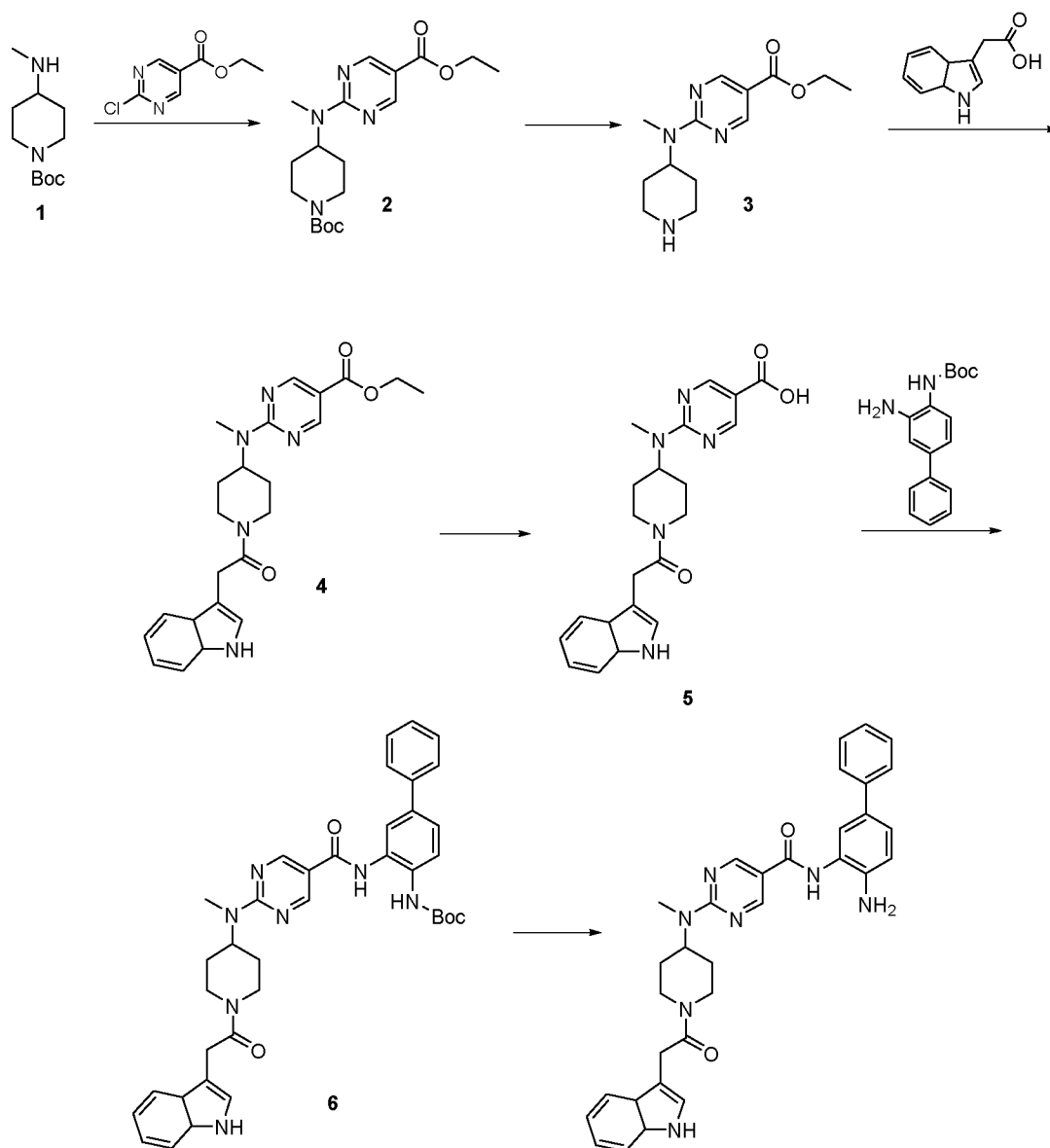
Стадии 1 – 2: См. стадии 1 – 2 Примера 19 для получения соединения 3.

Стадия 3: Смесь соединения 3 (150 мг, 0,45 ммоль), соединения Boc-амин (130 мг, 0,45 ммоль), HOAT (103 мг, 0,76 ммоль), EDCI (145 мг, 0,76 ммоль) и NEt_3 (154 мг, 1,52 ммоль) в CH_3CN (5 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (10 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (10 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали с помощью колонки силикагеля с получением соединения 4 (90 мг, 30 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 4 (90 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 5 (58 мг, неочищенное) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: К раствору соединения 5 (58 мг, 0,15 ммоль) и Et₃N (33 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли соединение пирролидин-1-карбонилхлорид (20 мг, 0,15 ммоль) при 0 °С, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 032 (12 мг, 17 %) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,37 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 4H), 7,76 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 8,5, 2,2 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,66 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6,22 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 3,63 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,26 (t, J = 6,4 Гц, 4H), 2,87 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 1,91 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,75 (t, J = 6,5 Гц, 4H), 1,34 (dd, J = 20,2, 10,4 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 485 (M+H)⁺.

Пример 33. Синтез соединения 033



Стадия 1: Смесь соединения 1 (2,1 г, 9,6 ммоль), этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (600 мг, 3,2 ммоль) и NEt_3 (970 мг, 9,6 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 95 °C в течение ночи. Смесь концентрировали с последующим добавлением ЭА (60 мл) и водного раствора лимонной кислоты (60 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением соединения 2 (880 мг, выход: 75 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору соединения 2 (880 мг, 2,4 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (5 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 3 (630 мг, 99 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Смесь соединения 3 (630 мг, 2,4 ммоль), 2-индолуксусной кислоты (531 мг, 3 ммоль), HOAT (816 мг, 6 ммоль), EDCI (1,1 г, 6 ммоль) и NEt_3 (1,2 г, 12 ммоль) в ДМФ (15 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ с получением соединения 4 (600 мг, 60 %) в виде желтого твердого вещества.

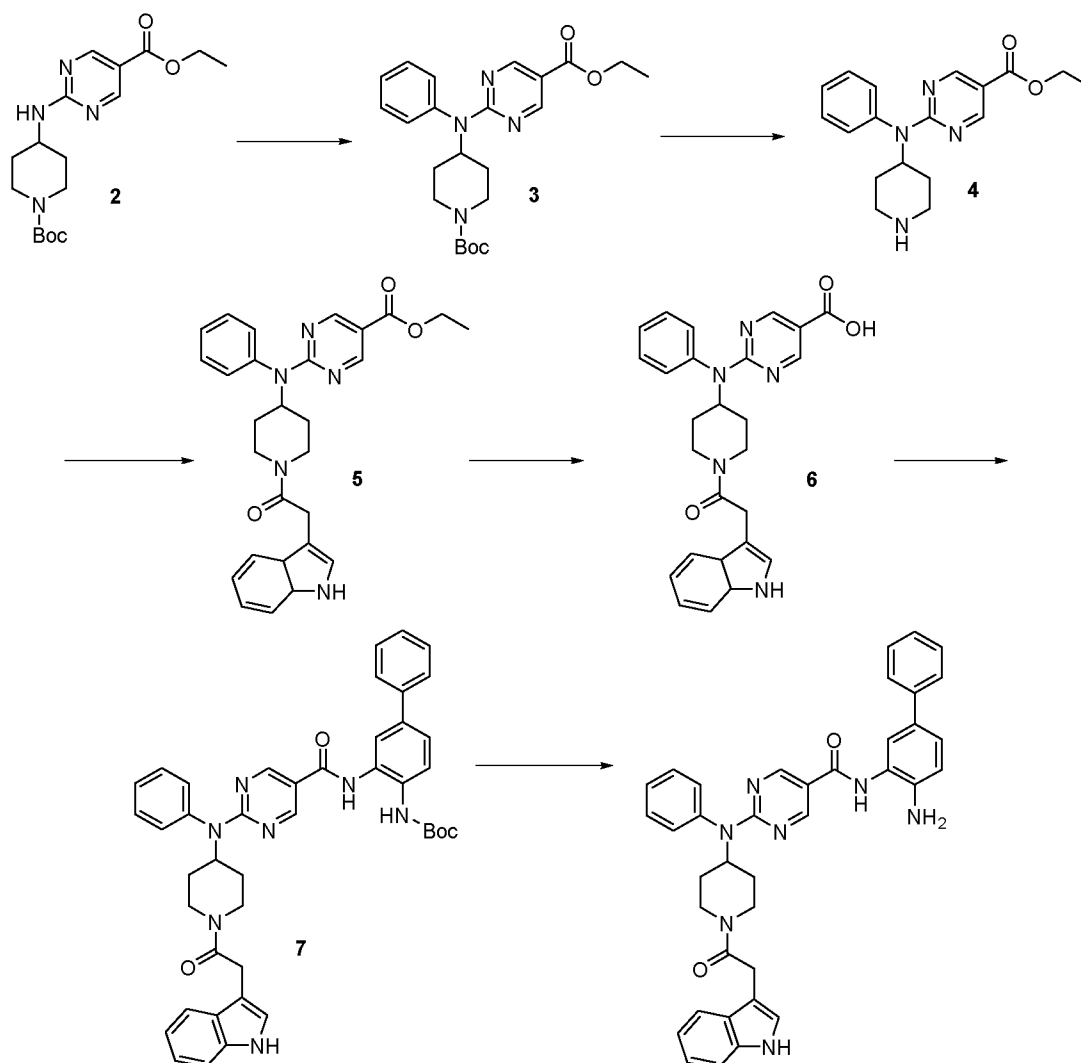
Стадия 4: К раствору соединения 4 (600 мг, 1,4 ммоль) в EtOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 М, 15 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 60 °C в течение 5 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. К смеси добавляли воду (100 мл) и водный раствор лимонной кислоты до доведения pH менее 7 при 0 °C с последующим фильтрованием с получением соединения 5 (400 мг, 72 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Смесь соединения 5 (150 мг, 0,38 ммоль), соединения Вос-амин (108 мг, 0,38 ммоль), HOAT (103 мг, 0,76 ммоль), EDCI (145 мг, 0,76 ммоль) и NEt_3 (154 мг, 1,52 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (20 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (20 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl

(20 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали препаративной ТСХ с получением соединения 6 (150 мг, 59 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6: К раствору соединения 6 (150 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 033 (28 мг, 22 %) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,94 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,91 (s, 2H), 7,58 (dd, J = 15,8, 7,9 Гц, 5H), 7,41 (t, J = 7,6 Гц, 4H), 7,36 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 3H), 7,08 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,01 – 6,97 (m, 2H), 4,84 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 4,58 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 4,14 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,82 (q, J = 15,1 Гц, 3H), 3,09 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,63 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 1,63 – 1,44 (m, 5H), 1,31 (d, J = 8,2 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 562 ($M+H$) $^+$.

Пример 34. Синтез соединения 034



Стадия 1: См. стадии 1 – 4 Примера 3 для получения соединения 2.

Стадия 2: К раствору соединения 2 (5,25 г, 15 ммоль) в ДМСО (50 мл) добавляли K_2CO_3 (4,14 г, 30 ммоль) и Cu (960 мг, 15 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 145 °C в течение ночи. Смесь фильтровали, и фильтрат собирали с последующей очисткой на колонке с получением соединения 3 (2,4, 38 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: К раствору соединения 3 (600 мг, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали с получением соединения 4 (437 мг, 95 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: Смесь соединения 4 (437 мг, 1,75 ммоль), EDCI (543 мг, 3,5 ммоль), HOAT (476 мг, 3,5 ммоль), DIPEA (903 мг, 7 ммоль) и 2-индолуксусной кислоты (307 мг, 1,75 ммоль) в 5 мл ДМФ перемешивали при 60 °C в течение ночи. После экстракции ЭА было получено целевое соединение 5 (600 мг, 84 %) после очистки на колонке с ЭА.

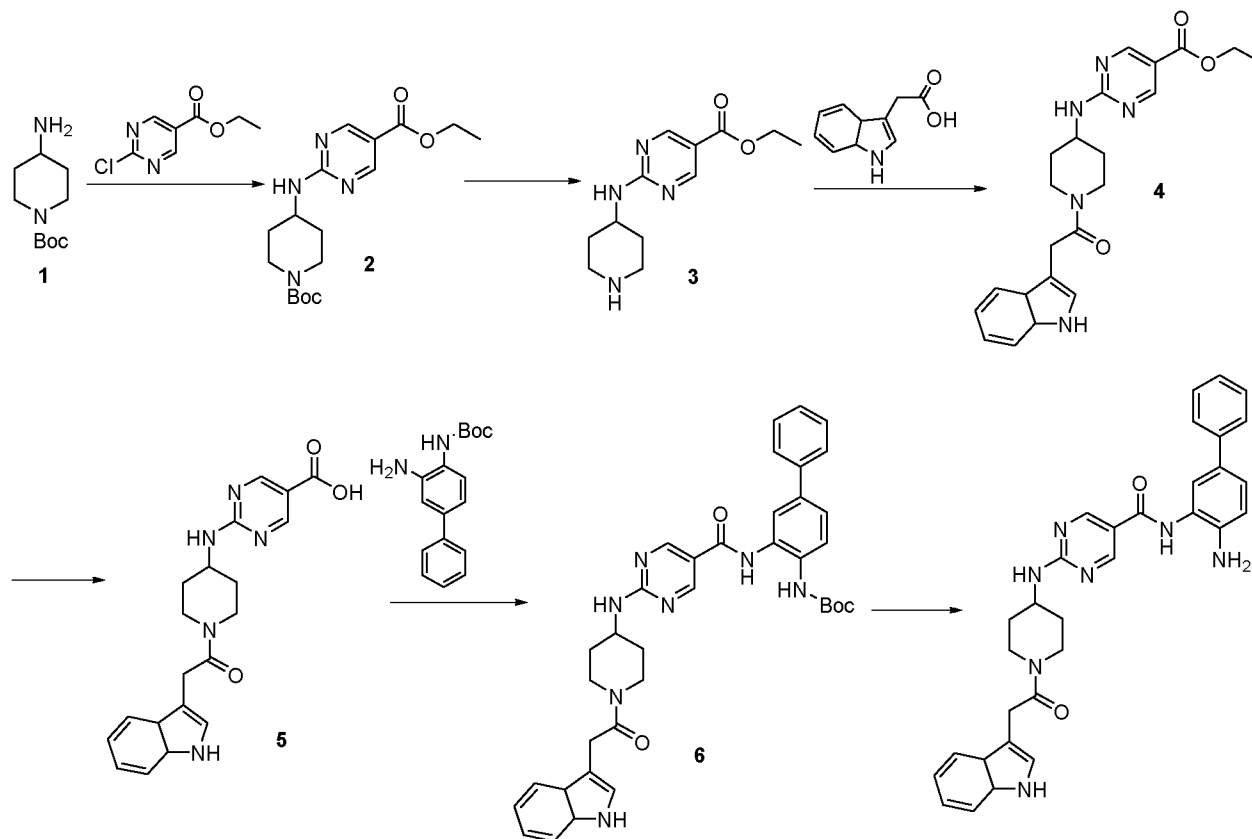
Стадия 5: К раствору соединения 5 (600 мг, 1,47 ммоль) в EtOH/ТГФ добавляли 2 N водный раствор NaOH (5 мл), затем полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 60 °C в течение ночи. После выпаривания растворителя смесь экстрагировали ЭА, а затем объединенный органический слой высушивали с получением желаемого соединения 6 в виде белого твердого вещества (140 мг, 25 %).

Стадия 6: Смесь соединения 6 (200 мг, 0,33 ммоль), EDCI (102 мг, 0,66 ммоль), HOAT (88 мг, 0,66 ммоль), DIPEA (170 мг, 1,32 ммоль) и амина (102 мг, 0,33 ммоль) в 5 мл ДМФ перемешивали при 60 °C в течение ночи. После экстракции ЭА было получено целевое соединение 7 (200 мг, 20 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 7: К смеси соединения 7 (200 мг, 0,28 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 2 мл ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После экстракции ЭА целевое соединение 034 (10 мг, 6 %) очищали препаративной ВЭЖХ. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,86 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 2H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,40 – 7,35 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,26 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,07 – 7,04 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,49 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,71 (q, J = 15,0 Гц, 2H), 3,44 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,10 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2,64 (t,

J = 12,2 Гц, 1H), 2,09 (s, 2H), 1,87 (dd, J = 26,7, 12,8 Гц, 2H), 1,16 – 1,08 (m, 1H), 1,05 (t, J = 7,0 Гц, 3H). ЖХМС: m/z = 622 (M+H)⁺.

Пример 35. Синтез соединения 035



Стадия 1: Смесь этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (1,86 г, 10 ммоль), соединения 1 (3,00 г, 15 ммоль) и NEt₃ (3,0 г, 30 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 95 °С в течение ночи. Смесь концентрировали и добавляли ЭА (60 мл) и водный раствор лимонной кислоты (60 мл). Полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, высушивали и концентрировали с получением соединения 2 (3,4 г, выход: 97 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору соединения 2 (600 мг, 1,7 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли 4 М HCl в 1,4-диоксане (10 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали с получением соединения 3 (427 мг, 100 %) в виде желтого твердого вещества.

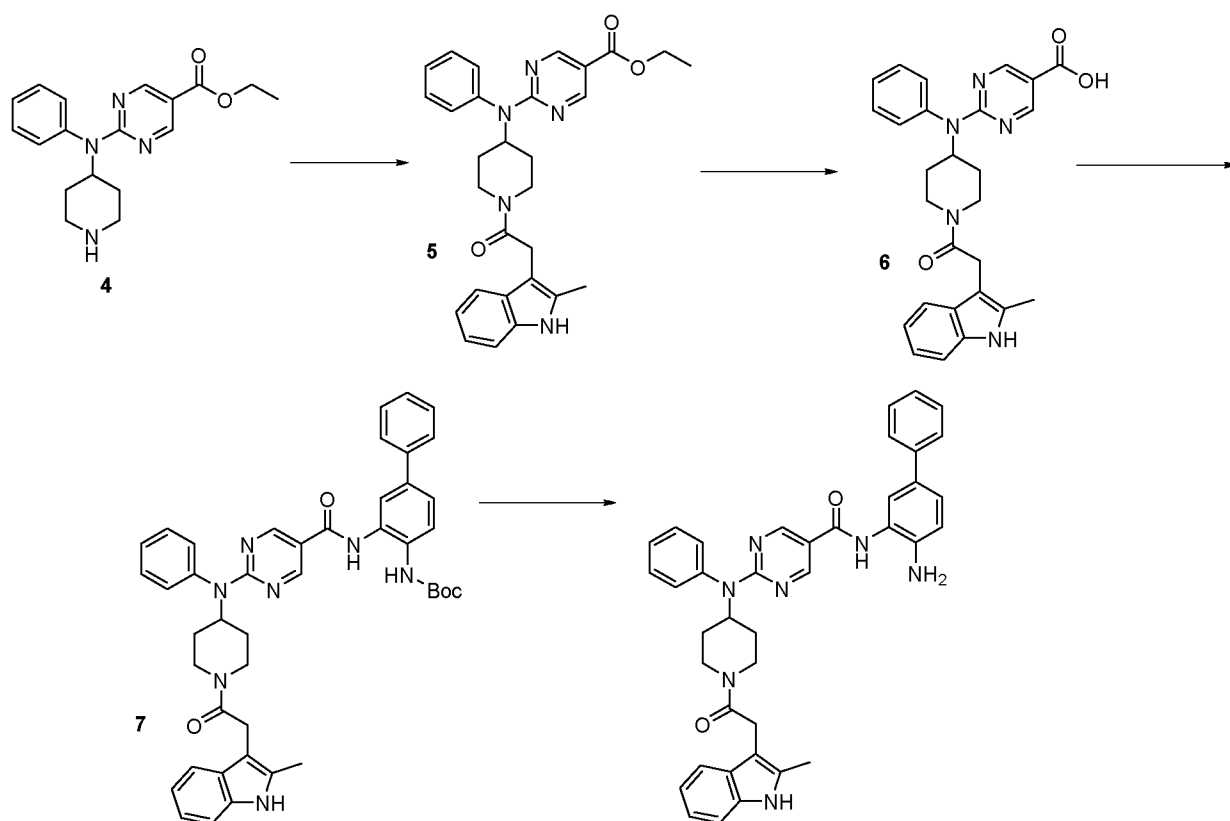
Стадия 3: Смесь соединения 3 (427 мг, 1,7 ммоль), соединения 2-индолуксусной кислоты (301 мг, 1,7 ммоль), HOAT (462 мг, 3,4 ммоль), EDCI (649 мг, 3,4 ммоль) и NEt₃ (687 мг, 6,8 ммоль) в ДМФ (15 мл) перемешивали при 60 °С в

течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ с получением соединения 4 (584 мг, 84 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 4 (500 мг, 1,2 ммоль) в EtOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 М, 15 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка. К смеси добавляли воду (100 мл) и водный раствор лимонной кислоты до доведения pH менее 7 при 0 °С с последующим фильтрованием с получением соединения 5 (342 мг, 75 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Смесь соединения 5 (150 мг, 0,39 ммоль), соединения Вос-амина (113 мг, 0,39 ммоль), HOAT (103 мг, 0,76 ммоль), EDCI (145 мг, 0,76 ммоль) и NEt₃ (154 мг, 1,52 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ТСХ с получением соединения 6 (150 мг, 59 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6: К раствору соединения 6 (150 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 035 (2 мг, 1,5 %) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,92 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,84 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 12,6, 7,9 Гц, 4H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (dt, J = 17,7, 8,5 Гц, 5H), 7,27 – 7,19 (m, 3H), 7,07 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,33 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 3,78 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 3,15 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,77 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 1,84 (s, 2H), 1,32 (d, J = 10,9 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 548 (M+H)⁺.



Стадии 1 – 3: См. стадии 1 – 3 Примера 34 для получения соединения 4.

Стадия 4: Смесь соединения 4 (500 мг, 1,53 ммоль), EDCI (573 мг, 3 ммоль), HOAT (405 мг, 3 ммоль), DIPEA (390 мг, 3 ммоль) и 2-метил-3-индолуксусной кислоты (289 мг, 1,53 ммоль) в 10 мл ДМФ перемешивали при 60 °С в течение ночи. После гашения ледяной водой целевое соединение 5 (508 мг, 69 %) осаждали и собирали в виде белого твердого вещества.

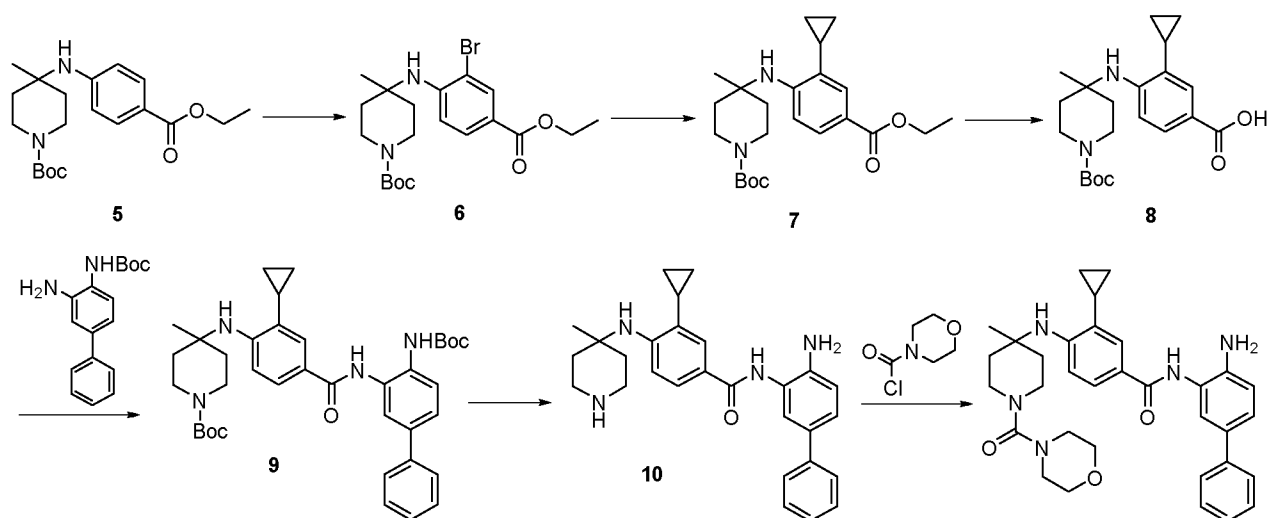
Стадия 5: К раствору соединения 5 (508 мг, 1 ммоль) в EtOH/ТГФ (10 мл) добавляли 2 N NaOH (5 мл), затем полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи. После выпаривания растворителя pH смеси доводили до 4 – 5. Осадок собирали с получением желаемого соединения 6 в виде белого твердого вещества (460 мг, 96 %).

Стадия 6: Смесь соединения 6 (200 мг, 0,42 ммоль), EDCI (160 мг, 0,84 ммоль), HOAT (113 мг, 0,84 ммоль), DIPEA (108 мг, 0,84 ммоль) и амина (120 мг, 0,42 ммоль) в 5 мл ДМФ перемешивали при 60 °С в течение ночи. После экстракции ЭА было получено целевое соединение 7 (200 мг, неочищенное) в виде масла.

Стадия 7: К смеси соединения 7 (200 мг, неочищенное) в 5 мл CH₂Cl₂ добавляли 2 мл ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После экстракции ЭА целевое соединение 036 (94 мг, 46 %) очищали

препаративной ВЭЖХ. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,74 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,61 – 7,54 (m, 3H), 7,48 – 7,36 (m, 6H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 – 6,94 (m, 4H), 6,86 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 4,93 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 4,48 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,64 (dd, J = 45,6, 15,4 Гц, 2H), 3,07 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 2,62 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,85 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 1,75 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 1,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 0,94 (d, J = 8,5 Гц, 1H). ЖХМС: m/z = 636 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 37. Синтез соединения 037



Стадия 1: См. стадии 1 – 4 Примера 13 для получения соединения 5.

Стадия 2: Смесь соединения 5 (250 мг, 0,69 ммоль) и N-бромсукцинамида (БСИ) (123 мг, 0,69 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. К смеси добавляли ЭА (20 мл) и насыщенный водный раствор Na_2SO_3 (20 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали препаративной ТСХ с получением соединения 6 (258 мг, 85 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 3: Смесь соединения 6 (240 мг, 0,55 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (232 мг, 2,7 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11 мг, 0,05 ммоль), трициклогексилфосфина (14 мг, 0,05 ммоль) и K_3PO_4 (360 мг, 1,7 ммоль) в толуоле (30 мл) и H_2O (5 мл) перемешивали при 95 °С в атмосфере азота в течение ночи. Смесь охлаждали, и к смеси добавляли ЭА (100 мл). В результате фильтрования, концентрирования и очистки на колонке силикагеля получали соединение 7 (200 мг, 90 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

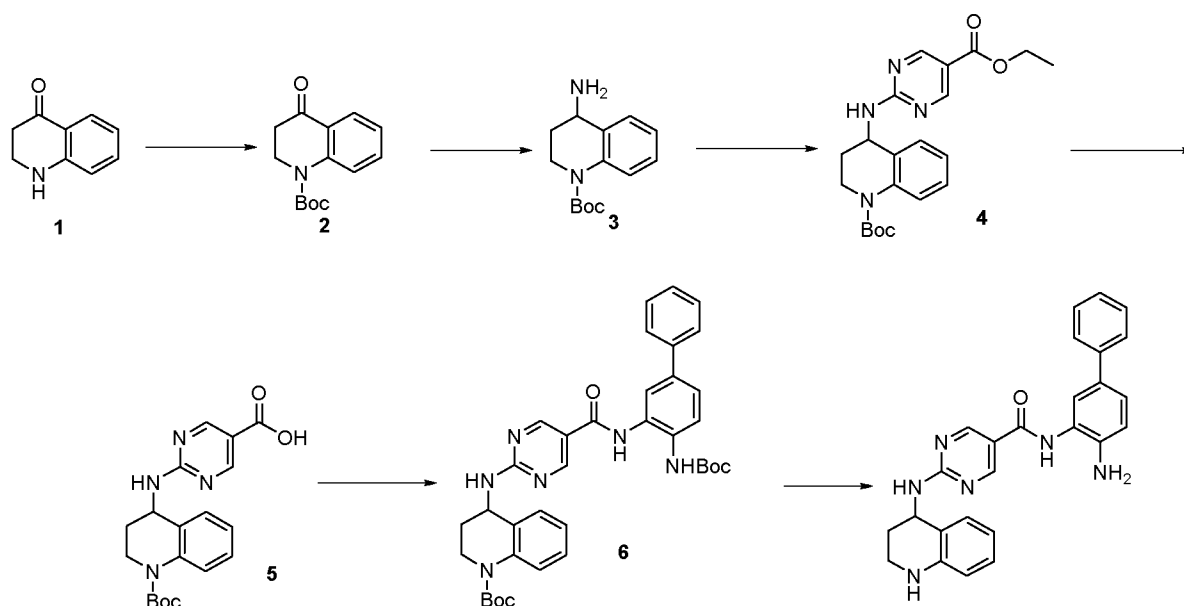
Стадия 4: К раствору соединения 7 (200 мг, 0,5 ммоль) в EtOH (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 М, 15 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали, а затем к смеси добавляли воду (20 мл) и водный раствор лимонной кислоты до доведения pH менее 7 при 0 °С с последующим фильтрованием с получением соединения 8 (168 мг, 90 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Смесь соединения 8 (150 мг, 0,40 ммоль), соединения Вос-амина (114 мг, 0,40 ммоль), HOAT (103 мг, 0,76 ммоль), EDCI (145 мг, 0,76 ммоль) и NEt₃ (154 мг, 1,52 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 60 °С в течение ночи. Смесь экстрагировали ЭА (10 мл*2), высушивали и концентрировали и очищали препаративной ТСХ с получением соединения 9 (120 мг, 50 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6: К раствору соединения 9 (120 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (3 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением соединения 10 (80 мг, 100 %) и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7: К раствору соединения 10 (80 мг, 0,20 ммоль) и Et₃N (106 мг, 1,05 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли морфолин-4-карбонилхлорид (45 мг, 0,30 ммоль) при 0 °С, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли ЭА (10 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (10 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения 037 (3 мг, 3 %) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 7,6 Гц, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Гц, 3H), 7,26 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 3,71 – 3,66 (m, 4H), 3,50 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 6H), 2,19 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,84 – 1,67 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,33 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 1,06 – 0,99 (m, 2H), 0,67 (d, J = 4,4 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 554 (M+H)⁺.

Пример 38. Синтез соединения 038



Стадия 1: Смесь соединения 1 (1,5 г, 10,2 ммоль), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2,2 г, 10,2 ммоль) и триэтиламина (TEA) (2,06 г, 20,4 ммоль) в CH_2Cl_2 (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В результате концентрирования и очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:5) получали соединение 2 (1,5 г, 60 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Смесь соединения 2 (1,4 г, 5,7 ммоль), NaBH_3CN (539 мг, 8,6 ммоль) и ацетата аммония (3,1 г, 40,0 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при 70 °C в течение 2 часов. В результате концентрирования и очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:1) получали соединение 3 (1,2 г, 85 %) в виде желтого твердого вещества.

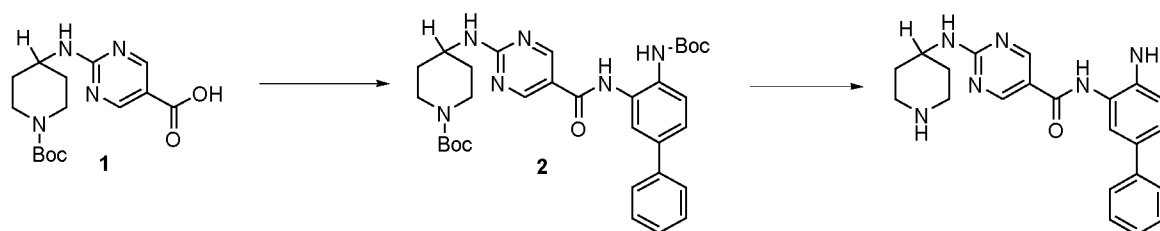
Стадия 3: Готовили раствор соединения 3 (800 мг, 3,2 ммоль), этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (603 мг, 3,2 ммоль) и DIPEA (826 мг, 6,4 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл). Смесь нагревали до 95 °C и перемешивали в течение ночи. В результате концентрирования и очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:10) получали соединение 4 (1,0 г, 79 %) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 4: Готовили раствор соединения 4 (1,0 г, 2,5 ммоль) и 2 N NaOH (10 мл, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл) и EtOH (10 мл). Смесь нагревали до 60 °C и перемешивали в течение 6 часов. После концентрирования и доведения pH водной фазы до 5 – 6 проводили экстракцию ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением целевого соединения 5 (600 мг, 65 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Готовили смесь соединения 5 (100 мг, 0,27 ммоль), *трет*-бутил-2-аминодифенил-4-илкарбамата (77 мг, 0,27 ммоль), EDCI (53,0 мг, 0,41 ммоль), HOAT (55,0 мг, 0,41 ммоль) и DIEA (70 мг, 0,54 ммоль) в ДМФ (10 мл). Смесь нагревали до 65 °С и перемешивали в течение ночи. Затем смесь растворяли в воде и экстрагировали ЭА. Органические слои промывали водой и соляным раствором, затем высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем в результате очистки с помощью колонки силикагеля с ЭА:ПЭ (1:1) получали соединение 6 (130 мг, 76 %) в виде твердого вещества пурпурного цвета.

Стадия 6: К перемешанному раствору соединения 6 (130 мг, 0,2 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (2 мл, 8,0 ммоль), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В результате концентрирования и промывания ПЭ получали целевое соединение 038 (55 мг, 62 %) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,58 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,10 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,6 – 7,47 (m, 3H), 7,45 – 7,29 (m, 3H), 7,24 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 – 6,81 (m, 3H), 6,54 – 6,40 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 1H), 1,94 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 1,18 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 0,85 (s, 1H). ЖХМС: m/z = 437 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 39. Синтез соединения 039

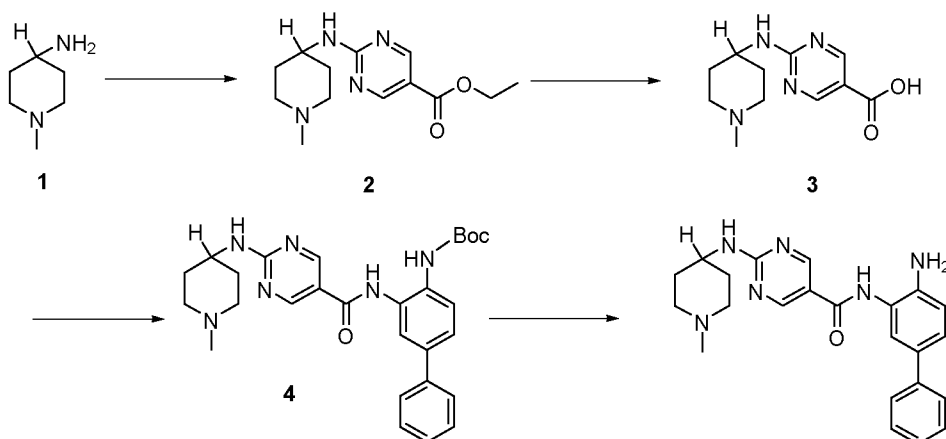


Стадия 1: Смесь соединения 1 (200 мг, 0,62 ммоль), EDCI (192 мг, 1,24 ммоль), HOAT (170 мг, 1,24 ммоль), DIPEA (400 мг, 2,5 ммоль) и амина (177 мг, 0,62 ммоль) в 5 мл ДМФ перемешивали при 60 °С в течение ночи. После экстракции ЭА было получено целевое соединение 2 (220 мг, 59 %) в виде неочищенного масла.

Стадия 2: К смеси соединения 2 (220 г, 0,4 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 1 мл ТФУ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После экстракции ЭА (10 мл) и водой (10 мл*2) целевое соединение 039 (120 мг, 67 %) очищали препаративной ВЭЖХ. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,65 (s, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,62 – 7,49 (m, 3H), 7,39 (dd, J

= 17,1, 9,2 Гц, 3H), 7,26 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,33 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,05 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 2,05 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 1,77 – 1,63 (m, 2H). ЖХМС: m/z = 389 (M+H)⁺.

Пример 40. Синтез соединения 040



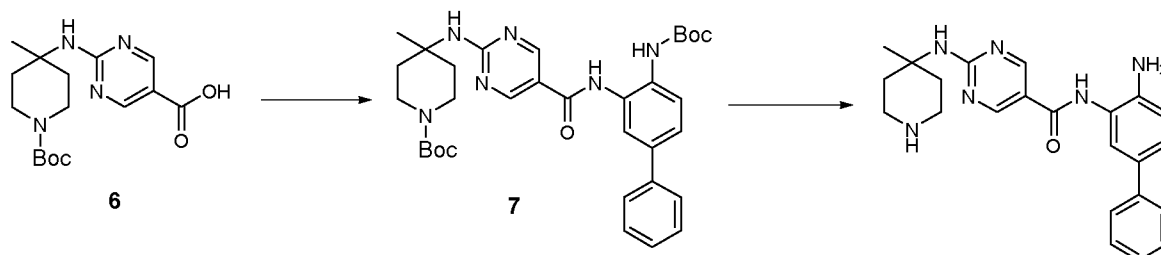
Стадия 1: Смесь соединения 1 (2,0 г, 17,5 ммоль), этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (3,2 г, 17,5 ммоль) и DIPEA (4,5 мг, 35,0 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После экстракции ЭА (2*50 мл) объединенный органический слой высушивали с получением целевого соединения 2 (2,0 г, 43 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Раствор соединения 2 (400 мг, 1,5 ммоль) в 6 М HCl перемешивали при 100 °С в течение ночи, и целевое соединение 3 высушивали с помощью сублимационной сушилки (300 мг, 85 %).

Стадия 3: Смесь соединения 3 (150 мг, 0,63 ммоль), EDCI (197 мг, 1,26 ммоль), HOAT (171 мг, 1,26 ммоль), DIPEA (325 мг, 2,5 ммоль) и амина (179 мг, 0,63 ммоль) в 5 мл ДМФ перемешивали при 60 °С в течение ночи. После экстракции ЭА целевое соединение (200 мг, 63 %) очищали на колонке с CH₂Cl₂:CH₃OH (10:1).

Стадия 4: К смеси соединения 4 (100 г, 0,2 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После экстракции ЭА (10 мл) и водой (10 мл*2) целевое соединение 040 (20 мг, 25 %) очищали препаративной ВЭЖХ. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,52 (s, 1H), 8,84 (s, 2H), 7,78 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,59 – 7,46 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 7,32 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,77 (s, 1H), 2,75 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 1,83 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,55 (d, J = 9,5 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 403 (M+H)⁺.

Пример 41. Синтез соединения 041

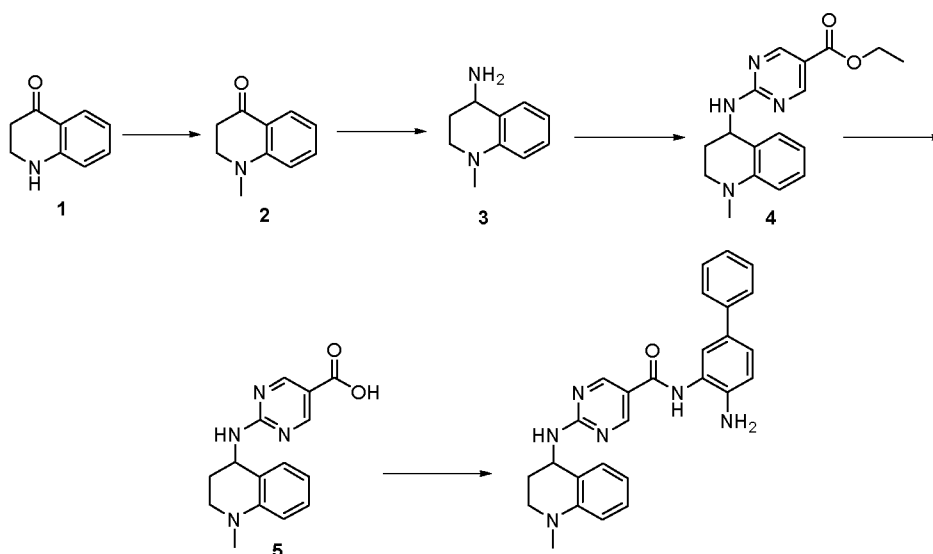


Стадии 1 – 5: См. стадии 1 – 5 Примера 7 для получения соединения 6.

Стадия 6: Смесь соединения 6 (200 мг, 0,62 ммоль), EDCI (192 мг, 1,24 ммоль), HOAT (170 мг, 1,24 ммоль), DIPEA (400 мг, 2,5 ммоль) и амина (177 мг, 0,62 ммоль) в 5 мл ДМФ перемешивали при 60 °С в течение ночи. После экстракции ЭА было получено целевое соединение 7 (187 мг, 50 %) в виде неочищенного масла.

Стадия 7: К смеси соединения 7 (186 мг, 0,31 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 1 мл ТФУ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После экстракции ЭА (10 мл) и водой (10 мл*2) целевое соединение 041 (90 мг, 70 %) очищали препаративной ВЭЖХ. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,57 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,24 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,85 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,04 (d, $J = 13,0$ Гц, 2H), 2,96 (t, $J = 10,8$ Гц, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,68 (t, $J = 10,7$ Гц, 2H), 1,44 (s, 3H). ЖХМС: $m/z = 402$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 42. Синтез соединения 042



Стадия 1: Смесь соединения 1 (2,0 г, 13,6 ммоль), йодметана (5,8 г, 40,8 ммоль) и K_2CO_3 (5,5 г, 40,8 ммоль) в ДМФ (30 мл) перемешивали при 80 °C в течение ночи. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали, очищали с помощью колонки силикагеля с получением соединения 2 (1,5 г, 68 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2: Смесь соединения 2 (1,5 г, 9,3 ммоль), $NaBH_3CN$ (1,8 г, 27,9 ммоль) и $AcONH_4$ (3,6 г, 46,5 ммоль) в MeOH (30 мл) перемешивали при 70 °C в течение 5 ч. К смеси добавляли ЭА (100 мл) и насыщенный водный раствор NaCl (100 мл), и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл×2), высушивали и концентрировали с получением соединения 3 (1,4 г, 80 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Смесь соединения 3 (1,6 г, 10 ммоль), этил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (1,7 г, 9 ммоль) и DIPEA (3,9 г, 30 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали на колонке силикагеля с получением соединения 4 (800 мг, 29 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 4: К раствору соединения 4 (800 мг, 2,6 ммоль) в EtOH (20 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 М, 20 мл). Смесь перемешивали при 60 °C в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением остатка, и к смеси добавляли воду (100 мл) и водный раствор лимонной кислоты до доведения pH до менее 7 при 0 °C с последующим фильтрованием с получением соединения 5 (600 мг, 80 %) в виде белого твердого вещества.

Стадия 5: Смесь соединения 5 (150 мг, 0,53 ммоль), соединения Вос-амина (152 мг, 0,53 ммоль), HOAT (103 мг, 0,76 ммоль), EDCI (145 мг, 0,76 ммоль) и NEt_3 (154 мг, 1,52 ммоль) в ДМФ (5 мл) перемешивали при 60 °C в течение ночи. Смесь экстрагировали ЭА (910 мл) и водой (10 мл×2). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором NaCl (20 мл×2), высушивали и концентрировали и очищали препаративной ТСХ с получением соединения 6 (45 мг, 15 %) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 6: К раствору соединения 6 (45 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли HCl в 1,4-диоксане (0,5 мл) при комнатной температуре, и полученную в результате реакцию смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали с получением соединения 042 (15 мг, 41 %). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,00 (d, J = 29,0 Гц, 2H), 8,30 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Гц, 2H), 7,61 (dd, J = 8,3, 1,9 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 7,45 – 7,37 (m, 2H), 7,12 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,63 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 5,32 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,07 (dd, J = 22,1, 4,2 Гц, 2H). ЖХМС: m/z = 451 ($M+H$) $^+$.

Пример 43. Анализы фермента HDAC

Соединения для исследования разводили в ДМСО до 50-кратной конечной концентрации и проводили серию 10,3-кратных разведений. Соединения разводили в аналитическом буфере (50 mM 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазин этансульфоновая кислота (ГЭПЭС), pH 7,4, 100 mM KCl, 0,001 % Твин-20, 0,05 % БСА, 20 мкМ трис(2-карбоксиэтил)фосфин) до их 6-кратной конечной концентрации. Ферменты HDAC (приобретенные у компании BPS Biosciences) разводили до 1,5-кратной конечной концентрации в аналитическом буфере и предварительно инкубировали с соединениями в течение 24 часов перед добавлением субстрата.

Субстрат, представляющий собой трипептидный субстрат 3 (синтезированный в местной лаборатории) для каждого фермента, соответствовал K_m , определенной с помощью кривой титрования субстрата. Используемые концентрации фермента и субстрата приведены в Таблице 2. Субстраты разводили в аналитическом буфере до 6-кратной конечной концентрации с помощью 0,3 мкМ трипсина со степенью чистоты для секвенирования. Смесь субстрата и трипсина добавляли к смеси фермента и соединения, планшет встряхивали в течение 60 секунд и помещали в считывающее устройство для микротитрационных планшетов Spectramax M5. За проявлением флуоресценции следили в течение 30 мин и рассчитывали линейную скорость реакции. IC_{50} определяли с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism на основании соответствия четырехпараметрической кривой. Значения IC_{50} , полученные для соединений по

данному изобретению, приведены в Таблице 1. Примеры кривых приведены на Фиг. 1 и 4.

Таблица 2

	Концентрация фермента	Концентрация субстрата
HDAC1	3,5 нг/мкл	3,8 мкМ
HDAC2	0,2 нг/мкл	2,3 мкМ
HDAC3	0,08 нг/мкл	3,9 мкМ

Пример 44. Фармакокинетика

Самцов крыс линии Спрег-Дули (SD) не кормили в течение ночи. Соединения по изобретению растворяли в диметилацетамиде до 10-кратной конечной концентрации, затем добавляли реагент Solutol HS 15 (BASF) до конечной концентрации 10 %. Наконец, добавляли 80 % соляной раствор и перемешивали вихревым способом до получения прозрачного раствора. Для внутривенного (в/в) дозирования трем животным инъецировали 1 мг/кг соединения в дорзальную вену стопы. Для перорального (п/о) дозирования вводили 5 мг/кг соединения через пероральный зонд. Кровь брали из хвостовой вены в пробирки K₂-ЭДТА через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 8 часов и 24 часа после дозирования. Кровь центрифугировали при 2000 g в течение 5 минут при 4 °C с получением плазмы крови. Плазму крови экстрагировали ацетонитрилом и анализировали концентрацию соединения с помощью жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ/МС/МС). Концентрацию соединения в плазме крови рассчитывали на основании стандартной кривой в плазме крови крыс. Клиренс и площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени после в/в введения рассчитывали с использованием программного обеспечения WinNonLin. Для расчета пероральной биодоступности использовали площадь под кривой, скорректированную по дозе, для в/в и перорального дозирования.

Сводные результаты представлены в Таблице 3 и Таблице 4, а также на Фиг. 2.

Для соединения 005 определяли фармакокинетику у Яванского макака. Соединение 005 растворяли в 0,5 % гидроксипропилметилцеллюлозе и давали Яванским макакам в условиях кормления в дозе 20 мг/кг массы тела. Образцы

плазмы крови брали в зависимости от времени и подвергали анализу, как описано выше. Концентрации в плазме в каждый момент времени показаны на Фиг. 5.

Таблица 3

Соединение	Эффективность анализа на основании клеток	Кассетное дозирование крыс для исследования ФК (5 мг/кг п/о)				
		Клиренс в/в	C _{max} п/о	T _{1/2} п/о	AUC п/о	F %
Соединение 003	3 мкМ	0,12	2316	17	59876	118
Соединение 001	3 мкМ	0,53	988	3,8	5959	63
Соединение 002	3 мкМ	1,2	1011	5,9	6091	142
Соединение 005	1 мкМ	0,38	569	более 24	9162	79
Соединение 004	НО	0,57	1497	7,6	15941	209
Соединение 006	НО	0,15	1517	14,5	31640	76

Таблица 3: Соединения исследовали посредством анализа индукции фетального глобина, и самая низкая концентрация для достижения 2-кратного увеличения экспрессии гена фетального глобина по сравнению с исходным уровнем представлена в столбце «Эффективность анализа на основании клеток». Фармакокинетические свойства оценивали в эксперименте с использованием кассетного дозирования у крыс. Клиренс после в/в введения (Клиренс в/в) представлен в л/ч/кг. Максимальная концентрация в плазме крови после перорального введения (C_{max} п/о) представлена в нг/мл. Период полувыведения в плазме крови после перорального введения (T_{1/2} п/о) представлен в часах. Площадь под кривой после перорального введения (AUC п/о) представлена в

часах*нг/мл. Фракция, абсорбируемая при введении пероральным путем (F %), представляет собой процентную долю площади под кривой после перорального введения от площади под кривой после в/в введения, скорректированной по дозе.

Таблица 4

Соединение	Токсичность <i>in vitro</i>				APMB <i>in vitro</i> (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение)			
	hERG	Сур	Тест Эймса	Микроядерный анализ	Растворимость	Стабильность в плазме крови	Связывание белков	Микросомальная стабильность
Соединение 003	более 30 мкМ	более 10 мкМ	Отр.	Отр.	54 мкМ	НО	НО	4,7 мин
Соединение 001	более 30 мкМ	2С9	НО	НО	16,9 мкМ	НО	НО	11 мин
Соединение 002	более 30 мкМ	более 10 мкМ	НО	НО	42,7 мкМ	НО	НО	НО
Соединение 005	13,8 мкМ	более 10 мкМ	Отр.	Отр.	13,8 мкМ	НО	НО	НО
Соединение 004	12 мкМ	более 10 мкМ	НО	НО	12 мкМ	НО	НО	НО
Соединение 006	более 30 мкМ	более 10 мкМ	НО	НО	НО	НО	НО	НО

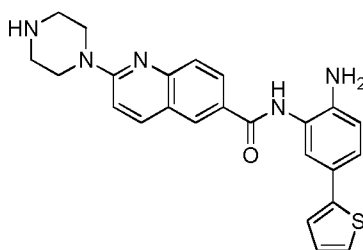
Пример 45. Индукция фетального глобина

Клетки CD34+, выделенные из костного мозга человека, культивировали *in vitro*, используя способ, описанный Bradner JE (Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Jul 13;107(28):12617 – 22), состоящий из 7-дневной фазы размножения в питательной среде, поддерживающей дифференцировку клеток в направлении эритроидной линии, с последующей фазой дифференцировки в течение 3 дней, на которой продолжается развитие эритроидных клеток. В конце периода дифференцировки эти клетки, главным образом, представляют собой поздние эритробласты. Уровни мРНК определяли с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, используя наборы праймеров/зондов,

сконструированные для основного компонента зрелого β -глобина (β), минорного компонента зрелого β -глобина (δ), фетального β -подобного глобина (HbG, γ) и эмбрионального β -подобного глобина (ϵ). Уровни белка определяли методом проточной цитометрии, используя флуоресцентные антитела к фетальному гемоглобину (HbF) или к зрелому гемоглобину (HbA).

В эксперименте, показанном на Фиг. 3, клетки претерпевали дифференцировку в присутствии растворителя (ДМСО), 0,3, 1 и 3 мкМ соединения А и 0,3, 1 и 3 мкМ соединения 003. В эксперименте, показанном на Фиг. 6, клетки претерпевали дифференцировку в присутствии растворителя (ДМСО), 0,3, 1 и 3 мкМ соединения А и 0,3, 1 и 3 мкМ соединения 005. Уровни мРНК глобина определяли на 3-й день дифференцировки.

Соединение А представляет собой ингибитор HDAC1/2 (IC_{50} составляет приблизительно 4, 15 и 114 нМ для HDAC1, HDAC2 и HDAC3, соответственно), имеющий структуру, показанную ниже. Характеризация и синтез соединения А описаны в публикации патента США № 2014-0128391.



Соединение А

Пример 46. Дополнительные исследования

Были проведены дополнительные эксперименты, в которых было показано, что соединение 003 не ингибирует hERG, CYP и не обладает генотоксичностью.

Для количественных определений hERG линию клеток яичника китайского хомячка (CHO), стабильно трансфицированную кДНК hERG и экспрессирующую ионные каналы hERG, высевали в планшет QPatch (Sophion) при плотности клеток $3 - 8 \times 10^6$ на мл. Клетки подвергали режиму фиксации потенциала при исходном потенциале -80 мВ. Ток hERG активировали путем деполяризации при $+20$ мВ в течение 5 сек, после чего ток возвращали к значению -50 мВ в течение 5 сек для устранения инактивации и регистрировали дезактивирующий остаточный ток. Для определения амплитуды тока hERG использовали максимальное количество силы остаточного тока. Для построения эмпирических кривых и определения IC_{50} было

выбрано шесть доз (30, 10, 3, 1, 0,3 и 0,1 мкМ) соединения 003. Анализ данных проводили с использованием аналитического программного обеспечения, предоставляемого компанией Sophion, и программного обеспечения Graphpad Prism. Соединение 003 не ингибировало активность канала hERG при самой высокой концентрации 30 мкМ.

Для определения ингибирования цитохрома P450 (Cyp) живые микросомы человека от компании BD Gentest инкубировали с соединением 003 (10, 3,33, 1,11, 0,37, 0,12, 0,04, 0,01 мкМ) и концентрациями субстратов (CYP1A2: фенацетин 30 мкМ; CYP2C9: диклофенак 10 мкМ; CYP2C9: S-мефенитоин 35 мкМ; CYP3A4: мидазолам 5 мкМ и тестостерон 80 мкМ; CYP2D6: буфуралол 10 мкМ) в течение следующих периодов инкубации: CYP1A2, 2C9, 2D6: 10 минут, 37 °C; CYP2C19: 45 минут, 37 °C; CYP3A4: 5 минут, 37 °C. Преобразование субстрата определяли количественно с помощью жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ/МС/МС). Ингибирование вычисляли путем подбора кривой в программе Graph Pad Prism. Соединение 003 не ингибировало активность ни одного из Cyp в концентрации вплоть до 10 мкМ.

Для определения генотоксичности бактериальные тестерные штаммы TA98, TA100, TA1535 и TA97a, как описано Ames et al. (1975), и тестерный штамм E. coli WP2 uvrA, как описано Green and Muriel (1976), инкубировали с соединением 003 при концентрациях 250, 75, 25, 7,5, 2,5, 0,75, 0,25 и 0,075 мкг/лунка в 24-луночных планшетах с гомогенатом печени (S9), приобретенным коммерческим путем (MolTox; Boone, NC), полученным от самцов крыс линии Спрег-Дули, которым вводили интраперитонеально Aroclor 1254 (200 мг/мл в кукурузном масле) в дозе 500 мг/кг за 5 дней до эвтаназии, либо в отсутствие гомогената печени. Мутагенность оценивали путем подсчета числа колоний, образующихся на непермиссивной среде. Соединение 003 не приводило к увеличению числа ревертантных колоний ни одного из штаммов как в присутствии, так и в отсутствие активации S9.

Дополнительную оценку генотоксичности проводили с помощью количественного определения образования микроядер в лимфоцитах периферической крови человека (HPBL). HPBL получали от здоровых доноров и подвергали воздействию соединения 003 при концентрациях 3500, 2450, 1715, 1200, 840, 588, 412, 288, 202, 141, 98,8, 69,2, 48,4 и 33,9 мкг/мл в течение 4 часов в присутствии или в отсутствие активации S9. Клетки промывали ФСБ и

инкубировали в полной питательной среде, содержащей 6 мкг/мл цитохалазина В, в течение 24 часов. Затем клетки подвергали лизису, фиксировали и готовили препараты на предметных стеклах для микроскопического исследования. Количество одноядерных, двухъядерных и микроядерных клеток считали слепым методом. Соединение 003 не приводило к увеличению количества микроядерных клеток ни при одной из концентраций.

Пример 47. Обработка эритроидных предшественников
различными ингибиторами HDAC1/2 приводит к индукции мРНК Gata2

Клетки CD34+, выделенные из костного мозга человека, размножали в течение 7 дней, как описано Sankaran et al., Science, vol. 322(5909), pp. 1839 – 42 (2008). Затем клетки подвергали дифференцировке в присутствии указанных концентраций соединения 005, соединения А (другого известного ингибитора HDAC1/2) или контрольного растворителя (ДМСО) в течение 3 дней в питательной среде, поддерживающей эритропоэз (Hu et al., "Isolation and functional characterization of human erythroblasts at distinct stages: implications for understanding of normal and disordered erythropoiesis in vivo", Blood, vol. 121(16), pp. 3246 – 53 (2005)). мРНК Gata2 определяли методом количественной ПЦР в реальном времени и выражали относительно уровня мРНК бета-актина. Обработка соединением 005 или соединением А первичных эритроидных предшественников приводит в результате к эквивалентной, зависимой от дозы и от времени индукции %HbG (Фиг. 6) и мРНК Gata2 (Фиг. 7).

Включение путем ссылки

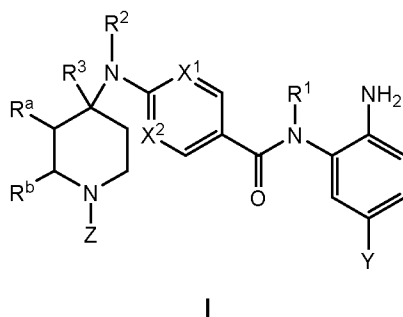
Содержание всех ссылочных документов (включая литературные ссылки, опубликованные патенты, опубликованные заявки на патенты и одновременно находящиеся на рассмотрении заявки на патенты), цитируемые во всем тексте данной заявки, явным образом полностью включены в настоящий документ. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, соответствуют значениям, общеизвестным специалистам в данной области техники.

Эквиваленты

Специалисты в данной области техники распознают или смогут определить с использованием не более чем стандартных экспериментов множество эквивалентов конкретных воплощений изобретения, описанных в настоящем документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охвачены следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



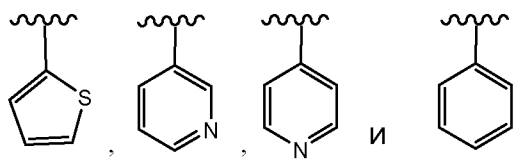
или его фармацевтически приемлемая соль,

где

X^1 представляет собой CR^7 или N;

X^2 представляет собой CH или N;

Y выбран из группы, состоящей из:



Z выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_6 -арила, $C(O)NR^4R^5$, $C(O)OR^6$, $C(O)C_1$ - C_6 -алкила, $C(O)C_0$ - C_6 -алкил- C_6 -арила, $C(O)$ - C_3 - C_6 -циклоалкила, $C(O)$ - C_2 - C_6 -гетероциклила и $C(O)C_0$ - C_6 -алкилгетероарила, где арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклические группы необязательно замещены 1 или 2 из C_1 - C_6 -алкила, галогено, C_1 - C_6 -галогеналкила, гидрокси или C_1 - C_6 -алкокси;

R^a и R^b представляют собой H или R^a и R^b вместе образуют конденсированный C_6 -арил;

R^1 выбран из группы, состоящей из H и C_1 - C_6 -алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила и C_6 -арила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила и C_6 -арила;

или R^2 и R^3 вместе образуют C_2 - C_6 -гетероцикл;

R^4 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 -алкил-ОН и C_1 - C_6 - NH_2 ;

R^5 представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

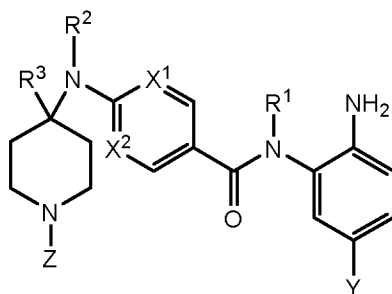
или R^4 и R^5 вместе образуют C_2 - C_6 -гетероцикл, где гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 из C_1 - C_6 -алкила, галогено, C_1 - C_6 -галогеналкила,

гидрокси или C_1 - C_6 -алкокси;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 -алкила и C_0 - C_6 -алкил- C_6 -арила, где арил необязательно замещен 1 или 2 из C_1 - C_6 -алкила, галогено или гидрокси; и

R^7 выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила.

2. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы II:



II

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где каждый из X^1 и X^2 представляет собой N или каждый из X^1 и X^2 представляет собой CH.

4. Соединение по любому из пп. 1–3, где Y представляет собой:



5. Соединение по любому из пп. 1–4, где Z выбран из группы, состоящей из $C(O)NR^4R^5$, $C(O)OR^6$, $C(O)$ - C_3 - C_6 -циклоалкила, $C(O)$ - C_2 - C_6 -гетероциклила и $C(O)C_0$ - C_6 -алкилгетероарила, где гетероарил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещены 1 или 2 из C_1 - C_6 -алкила, галогено или гидрокси; и

R^6 представляет собой C_6 -арил.

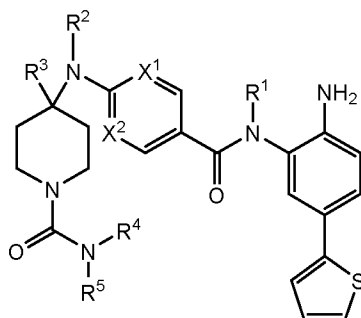
6. Соединение по любому из пп. 1–4, где Z выбран из группы, состоящей из H, C_1 - C_6 -алкила и C_6 -арила.

7. Соединение по любому из пп. 1–6, где R^1 представляет собой H.

8. Соединение по любому из пп. 1–7, где R^2 представляет собой H.

9. Соединение по любому из пп. 1–8, где R^3 представляет собой H, метил, этил, изопропил или фенил.

10. Соединение по п. 1, имеющее структуру формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 10, где каждый из X^1 и X^2 представляет собой N или каждый из X^1 и X^2 представляет собой CH.

12. Соединение по п. 10 или п. 11, где R^2 представляет собой H.

13. Соединение по любому из пп. 10–12, где R^3 представляет собой H, метил или изопропил.

14. Соединение по любому из пп. 10–13, где R^4 представляет собой H, и R^5 представляет собой C₁–C₆-алкил.

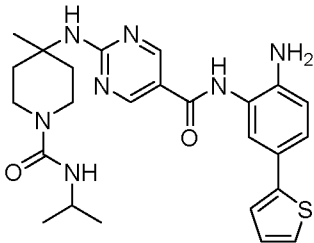
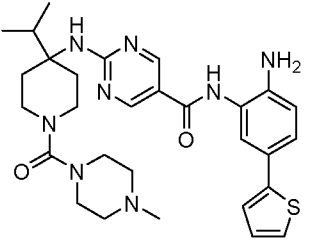
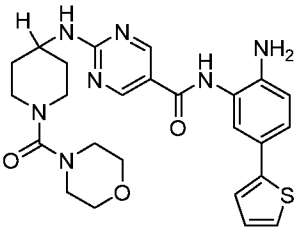
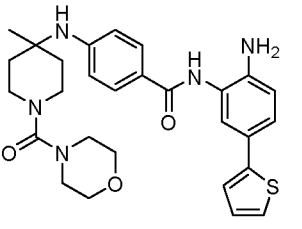
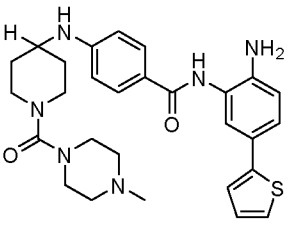
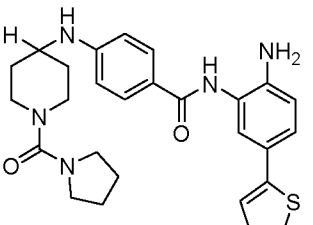
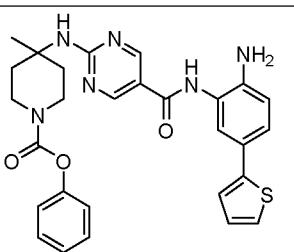
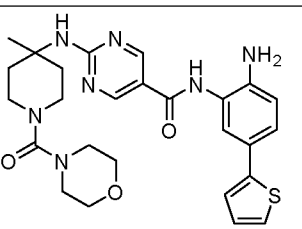
15. Соединение по любому из пп. 10–13, где R^4 и R^5 вместе образуют гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина и пирролидина, где морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин необязательно замещены 1 или 2 из C₁–C₆-алкила, галогено или гидрокси.

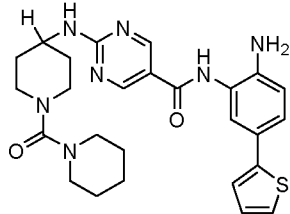
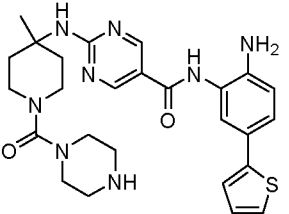
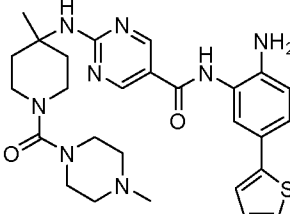
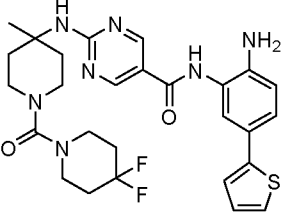
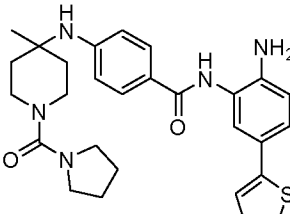
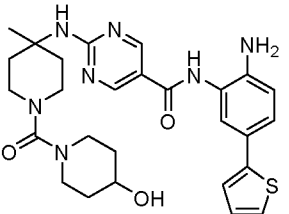
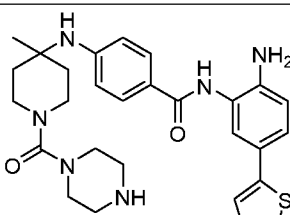
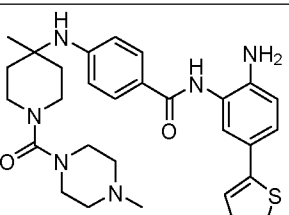
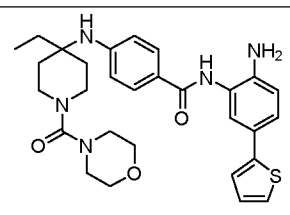
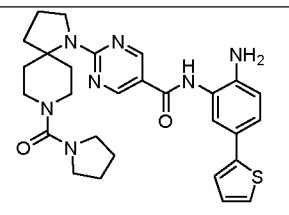
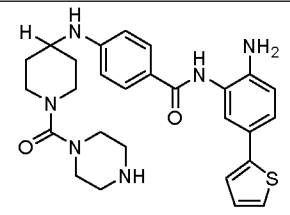
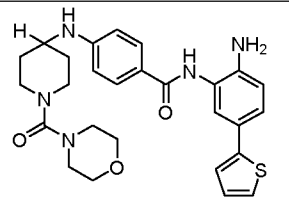
16. Соединение по любому из пп. 10–15, где X^1 и X^2 представляют собой N;
 R^1 представляет собой H;
 R^2 представляет собой H;

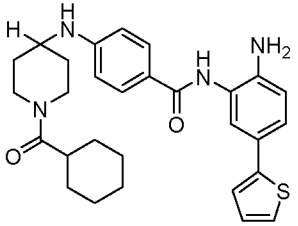
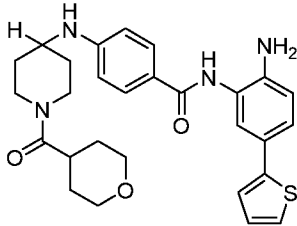
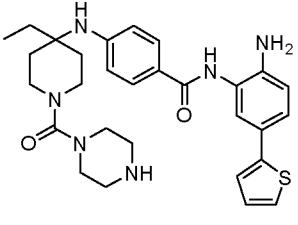
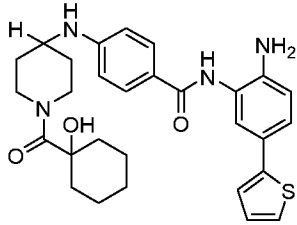
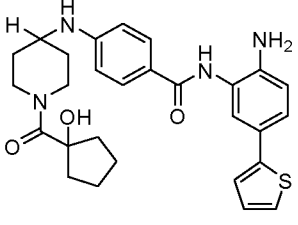
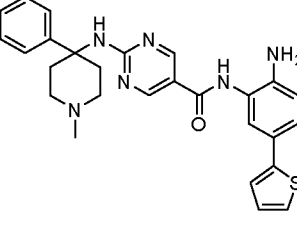
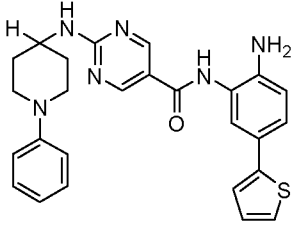
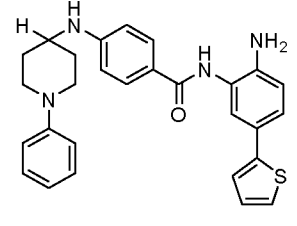
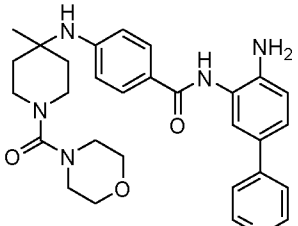
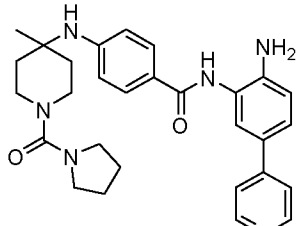
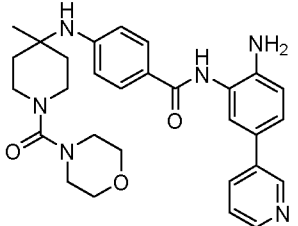
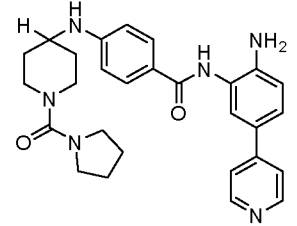
R^3 представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил; и

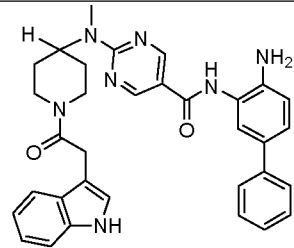
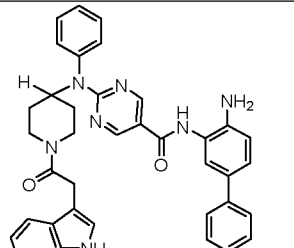
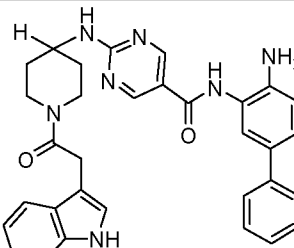
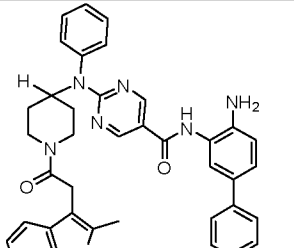
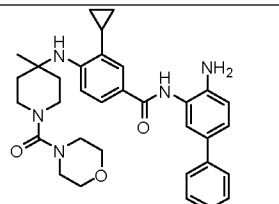
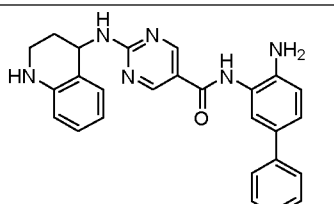
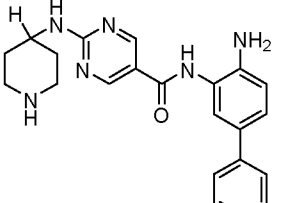
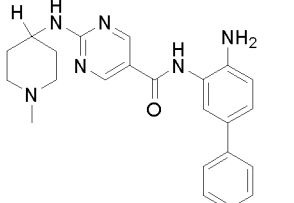
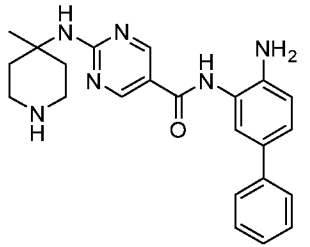
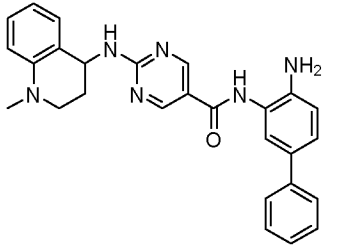
R^4 и R^5 вместе образуют гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из морфолина, пиперидина, пиперазина и пирролидина, где морфолин, пиперидин, пиперазин и пирролидин необязательно замещены 1 или 2 из C_1 - C_6 -алкила, галогено или гидрокси.

17. Соединение по любому из пп. 1–16, выбранное из:

 001	 002
 003	 004
 005	 006
 007	 008

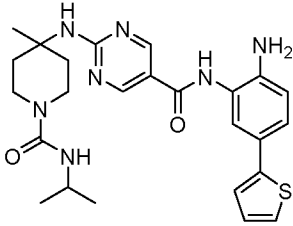
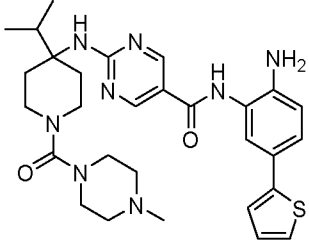
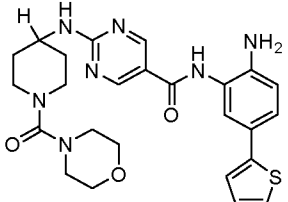
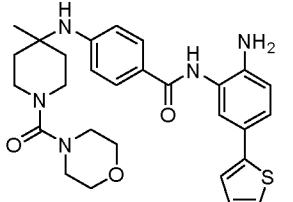
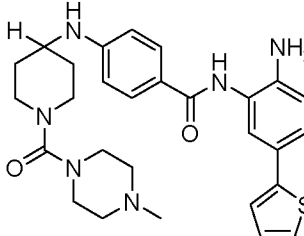
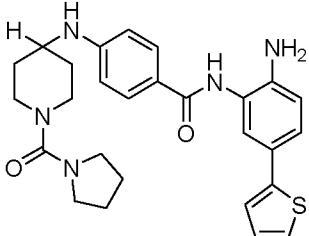
 009	 010
 011	 012
 013	 014
 015	 016
 017	 018
 019	 020

021 	022 
023 	024 
025 	026 
027 	028 
029 	030 
032 	032 

031	
	
033	034
	
035	036
	
037	038
	
039	040
	
041	042

или их фармацевтически приемлемых солей.

18. Соединение по любому из пп. 10–16, выбранное из:

 001	 002
 003	 004
 005	 006

или их фармацевтически приемлемых солей.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–18 и фармацевтически приемлемый носитель.

20. Способ ингибирования активности HDAC1 и/или HDAC2 у субъекта, включающий введение соединения по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемой соли.

21. Способ лечения заболевания, опосредованного HDAC1 и/или HDAC2, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемой соли.

22. Способ по п. 21, где заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.

23. Способ по п. 21, где заболевание представляет собой гемоглобинопатию.

24. Способ по п. 23, где гемоглобинопатия представляет собой серповидноклеточную анемию или бета-талассемию.

25. Способ по п. 21, где заболевание представляет собой рак легкого, рак толстой кишки, рак молочной железы, нейробластому, лейкоз или лимфому.

26. Способ по п. 21, где заболевание представляет собой острый миелогенный лейкоз или острый мегакариоцитарный лейкоз.

27. Способ по п. 21, где заболевание представляет собой нейробластому.

28. Способ лечения серповидно-клеточной анемии, бета-талассемии, миелодиспластического синдрома, острого миелогенного лейкоза, нейробластомы или мегакариоцитарного лейкоза у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ по любому из пп. 20–28, где субъект представляет собой человека.

30. Способ лечения заболевания или расстройства, обусловленного дефицитом GATA-связывающего белка 2 (Gata2), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемой соли.

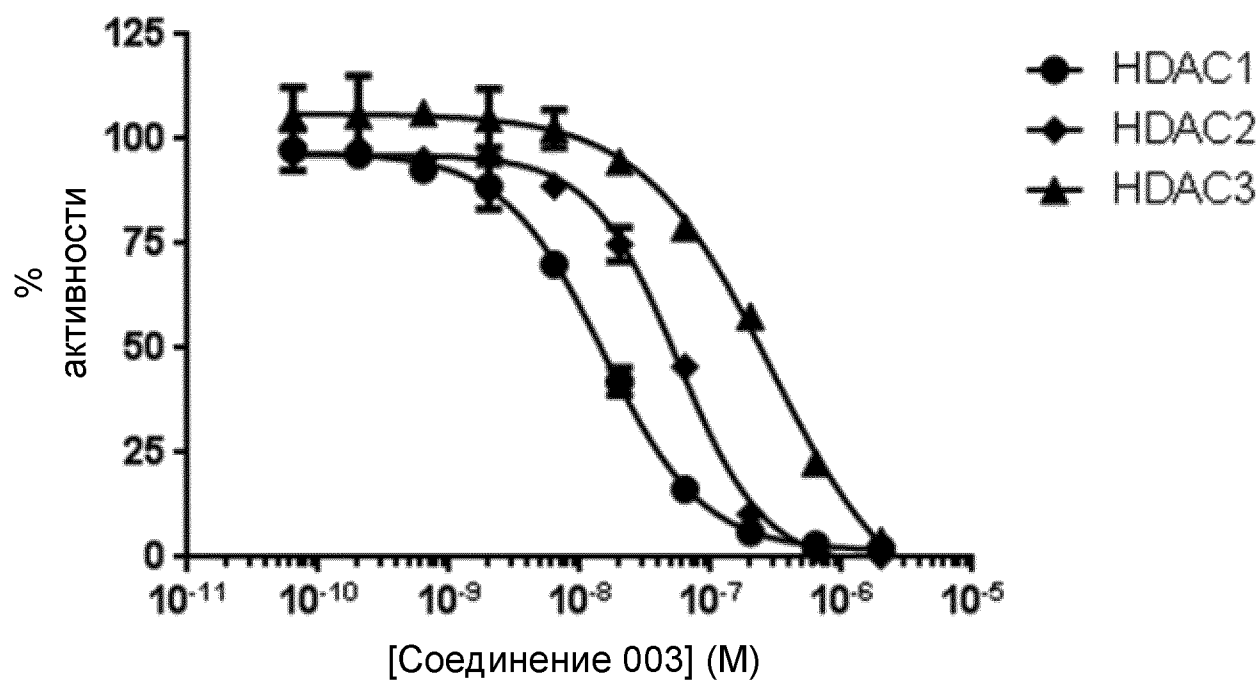
31. Способ увеличения экспрессии GATA-связывающего белка 2 (Gata2) в клетке, включающий приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемой солью.

32. Способ по п. 31, где гиперэкспрессия Gata2 индуцирует HbG (гамма-глобин).

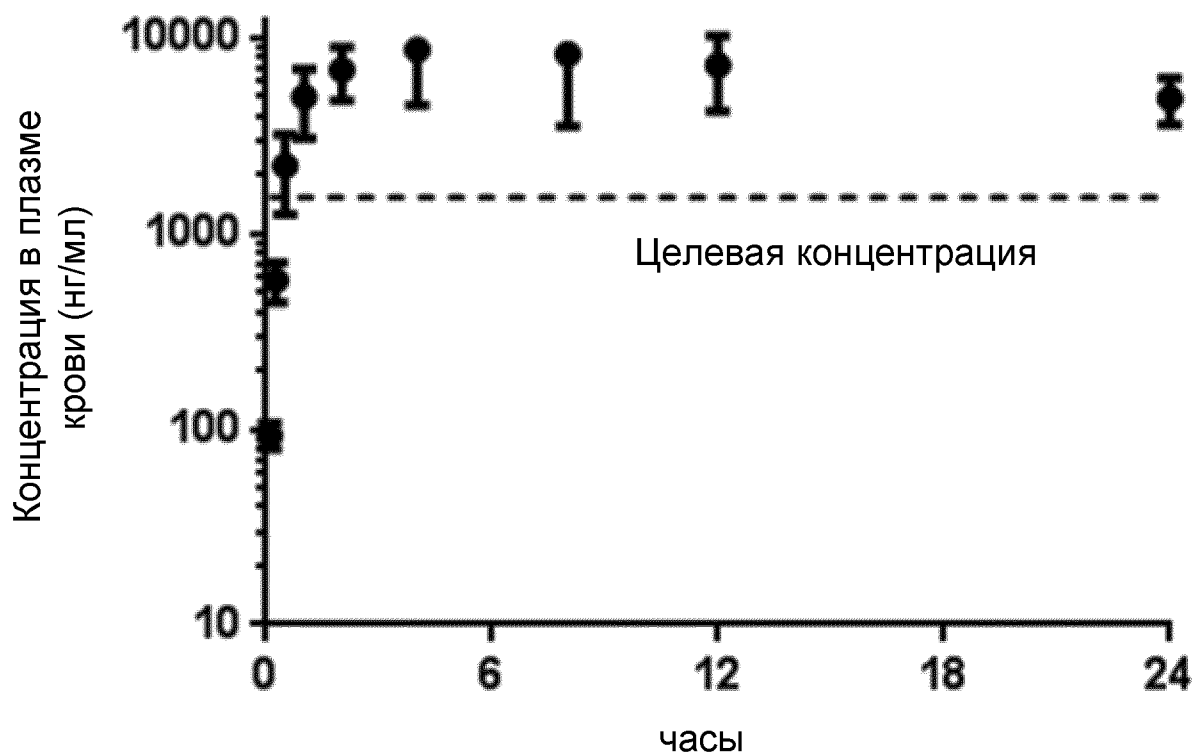
33. Способ индукции экспрессии HbG (гамма-глобина) у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемой соли.

34. Способ по п. 33, где соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе, приводящей в результате к от приблизительно 2- до приблизительно 20-кратному увеличению HbG у субъекта.

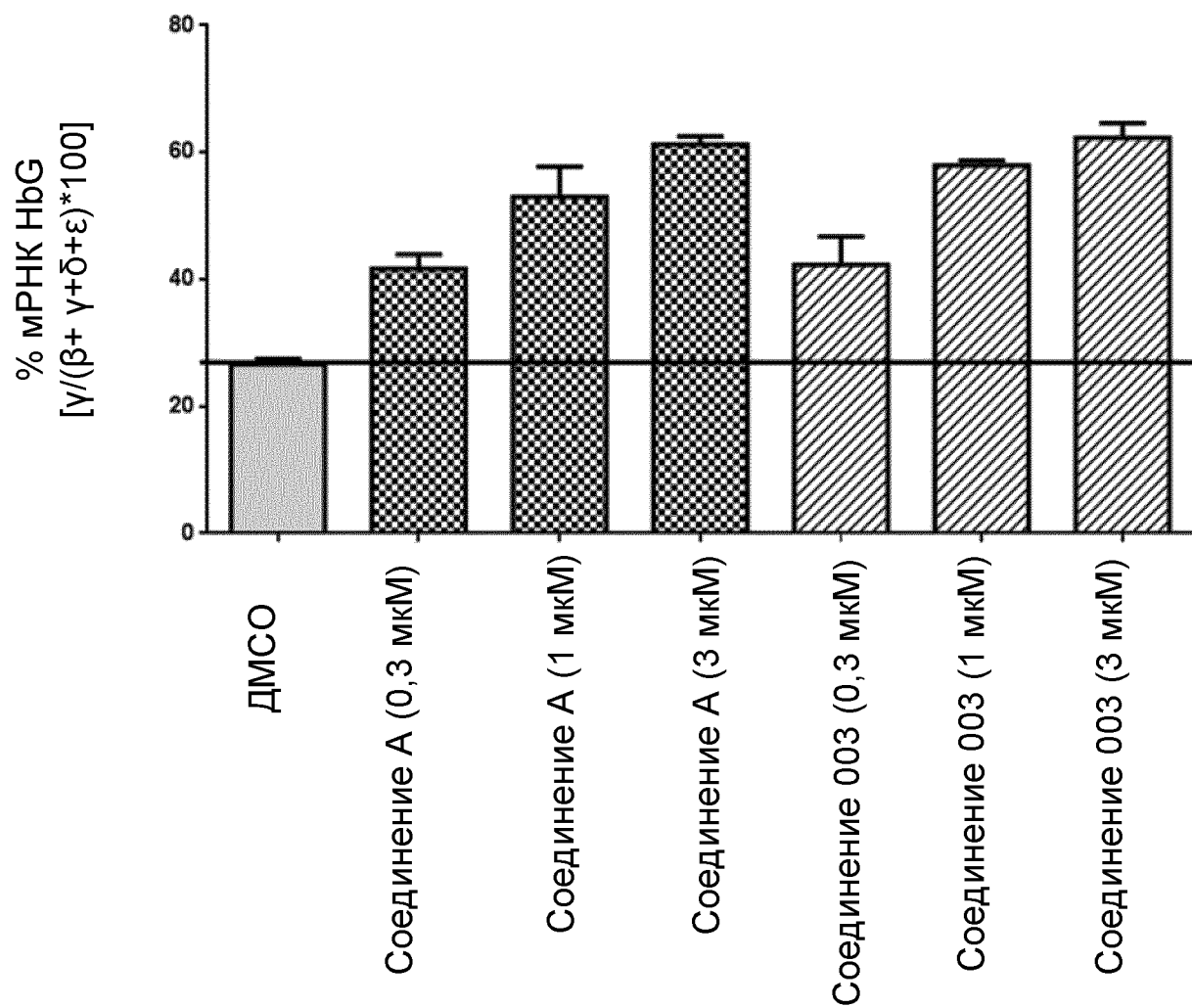
Фиг. 1



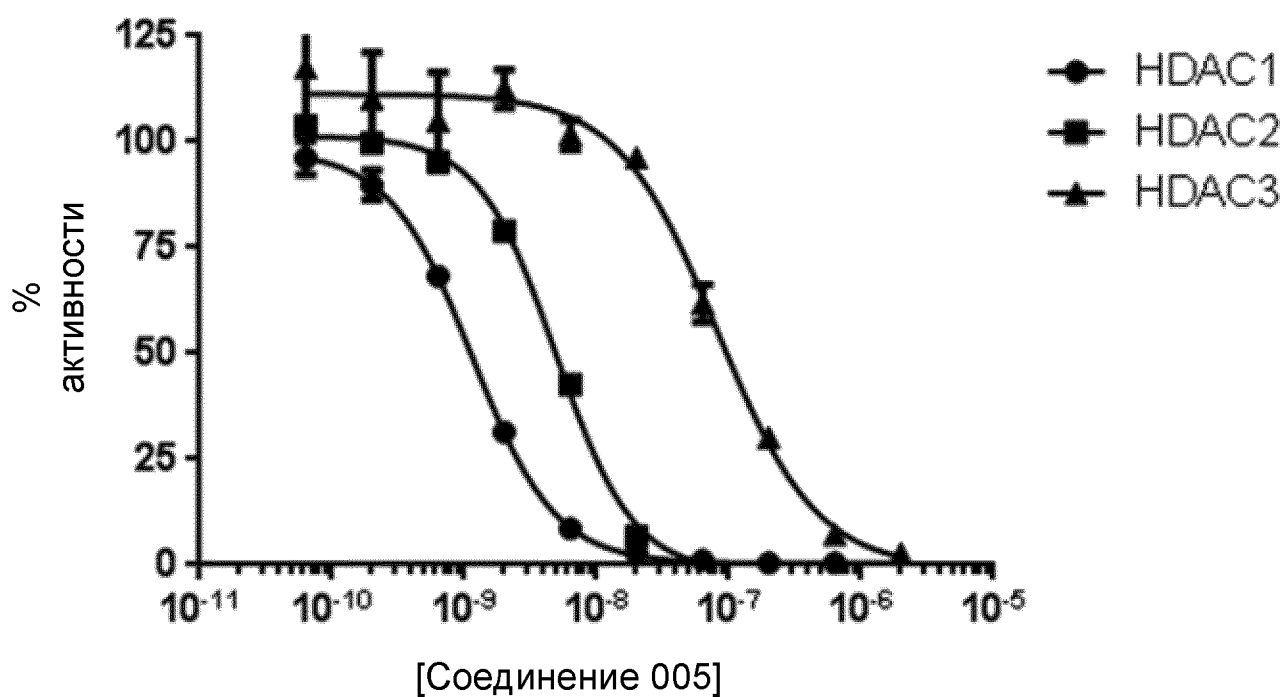
Фиг. 2



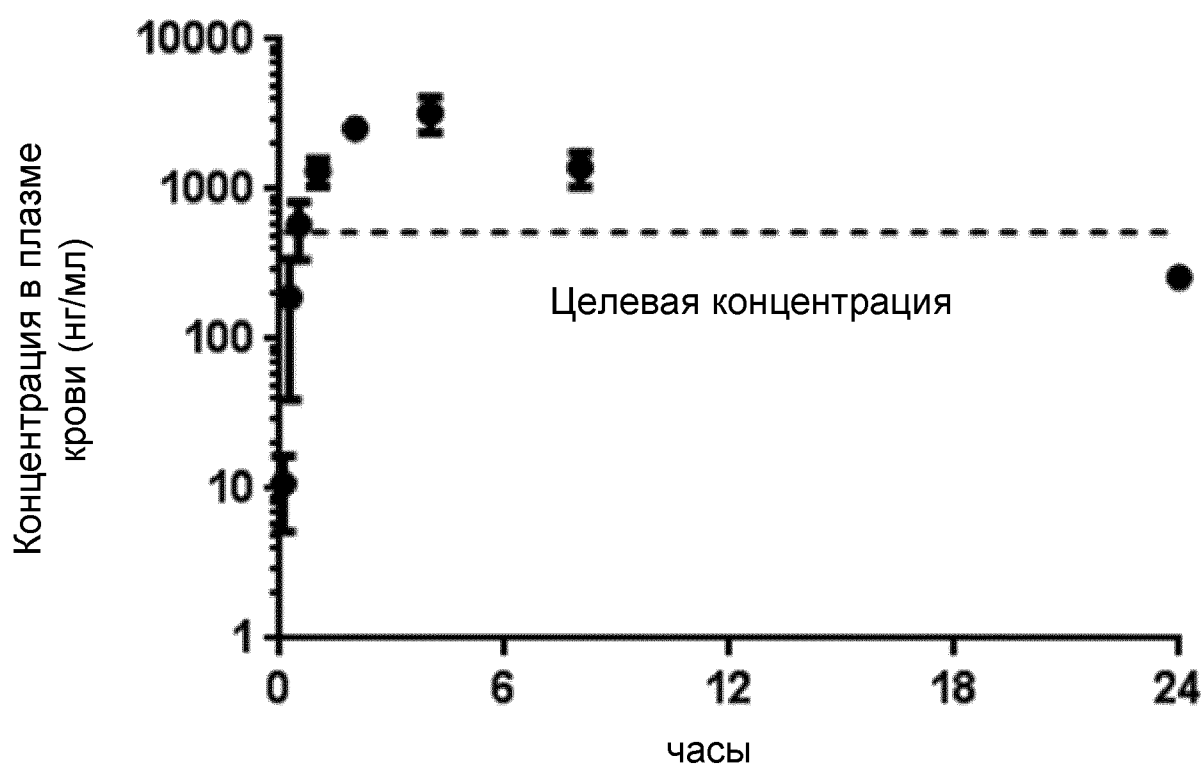
Фиг. 3



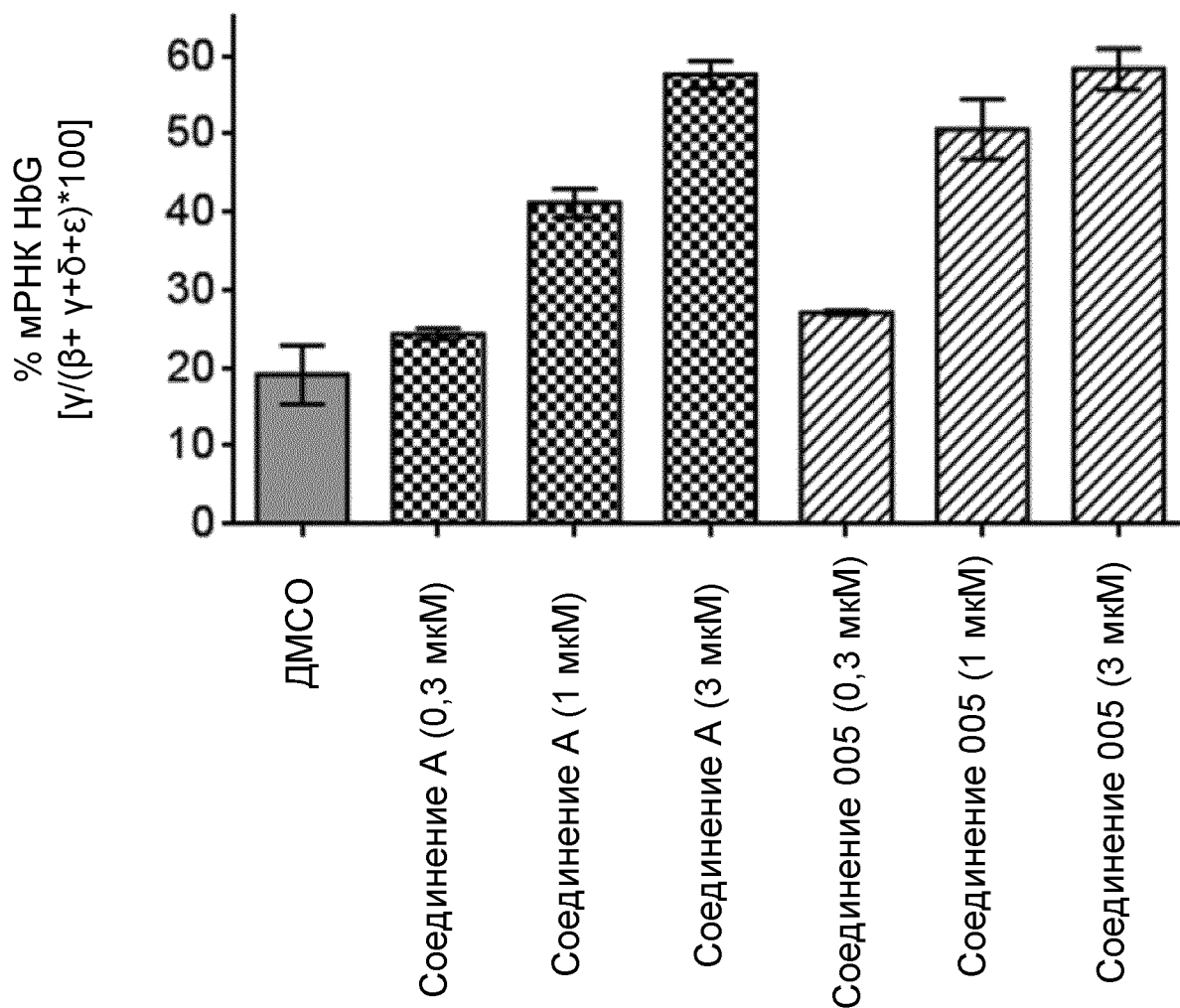
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7

