

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092514 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.17

(22) Дата подачи заявки
2019.04.18

(51) Int. Cl. C07D 209/10 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ИЗОИНДОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC

(31) 62/660,572; 62/660,581; 62/669,285;
62/669,286

(32) 2018.04.20; 2018.04.20; 2018.05.09;
2018.05.09

(33) US

(86) PCT/US2019/028026

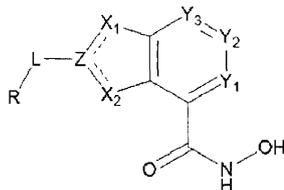
(87) WO 2019/204550 2019.10.24

(71) Заявитель:
ВЕЙЛО ЭРЛИ ДИСКАВЕРИ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Чжэн Сяочжан, Мартин Мэттью В.,
Нг Пуи Йи, Томасон Дженнифер Р.,
Хан Бинсун, Рудницкая Александра,
Лансия, м.л., Дэвид Р. (US)

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

(57) Данное описание относится к ингибиторам цинкзависимых гистондеацетилаз (HDAC), имеющим формулу



(I)

где Z, X¹, X², Y¹, Y², Y³, L, Z и R описаны в данном документе.

A1

202092514

202092514

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-565570EA/055

ИЗОИНДОЛИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В данном изобретении заявлен приоритет Предварительной Заявки на Патент США № 62/660572, поданной 20 апреля 2018, Предварительной Заявки на Патент США № 62/660581, поданной 20 апреля 2018, Предварительной Заявки на Патент США № 62/669286, поданной 9 мая 2018, и Предварительной Заявки на Патент США № 62/669285, поданной 9 мая 2018 года, каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Данное изобретение относится к ингибиторам цинк-зависимых гистондеацетилаз (HDAC).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Ацетилирование остатков лизина является важной пост-трансляционной модификацией, которая происходит на клеточных белках, включающих, но не ограничиваясь этим, гистоны. Уровни ацетилирования белков контролируются гистондеацетилазами (HDAC), которые катализируют удаление ацетильных групп, и гистонацетилтрансферазами (НАТ), которые отвечают за присоединение ацетильных групп. HDAC регулируют широкий спектр клеточных процессов, включая экспрессию генов, активность фактора транскрипции, клеточные сигнальные пути и деградацию белков.

[0004] Многие члены семейства HDAC требуют цинк (Zn) для нормального функционирования. Например, изофермент гистондеацетилаза 11 (HDAC11) представляет собой цинк-зависимую гистондеацетилазу. Другие члены семейства включают HDAC 1-10 (De Ruijter *et al.*, *Biochem. J.* 2003. 370; 737-749).

[0005] HDAC11 представляет собой класс IV HDAC (Gao *et al.*, *J. Biol Chem.* 2002, Jul 12;277(28):25748-55) и сообщается, что она деацетилюет или связывается с белками, связанными с клеточным циклом, включающими Cdt1 (Glozak *et al.*, *J. Biol Chem.* 2009, Apr 24;284(17):11446-53), геминином (Wong *et al.*, *Cell Cycle.* 2010, Nov 1;9(21):4351-63), BubR1 (Watanabe *et al.*, *Cell Rep.* 2014, Apr 24;7(2):552-64) и Cdc25 (Lozada *et al.*, *Oncotarget.* 2016, Mar 7). Также сообщается, что HDAC11 функционирует в сплайсинге РНК как часть комплекса выживания моторных нейронов (Joshi *et al.*, *Mol. Syst. Biol.* 2013, 9:672). Заболевания, при которых ингибирование HDAC11 может иметь потенциальную выгоду, включают злокачественное новообразование (Deubzer *et al.*, *Int. J. Cancer.* 2013, May 1;132(9):2200-8) и, в частности, лимфому Ходжкина (Buglio *et al.*, *Blood.* 2011, Mar 10;117(10):2910-7).

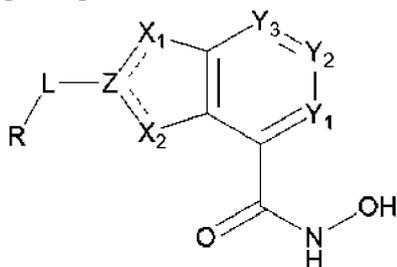
[0006] Ингибирование HDAC11 может также иметь определенную роль в воспалительных или аутоиммунных заболеваниях путем воздействия на ИЛ-10 в клетках иммунной системы, включающих антигенпрезентирующие клетки и супрессорные клетки

миелоидного происхождения (Villagra *et al.*, *Nat. Immunol.* 2009, Jan;10(1):92-100; Cheng *et al.*, *Mol. Immunol.* 2014, Jul;60(1):44-53; Sahakian *et al.*, *Mol. Immunol.* 2015, Feb;63(2):579-85). Также сообщается, что в дополнение к активности деацетилазы HDAC11 имеет активность деацетилазы жирных кислот (Kutil *et al.*, *ACS Chem. Biol.* 2018, 13(3):685-693).

[0007] В настоящее время одобрены четыре ингибитора HDAC для лечения некоторых видов рака. Они представляют собой суберанилогидроксамовую кислоту (вориностат; Zolinza ®; SAHA) для лечения кожной Т-клеточной лимфомы и множественной миеломы; ромидепсин (FK228; FR901228; Istodax ®) для лечения периферической Т-клеточной лимфомы; панобиностат (LBH-589; Farydak ®) для лечения множественной миеломы; и белиностат (PXD101; Beleodaq ®) для лечения периферической Т-клеточной лимфомы. Однако данные препараты имеют ограниченную эффективность и могут привести к нежелательным побочным эффектам. Таким образом, существует необходимость в ингибиторах HDAC с улучшенным профилем безопасности-эффективности.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Один аспект данного изобретения относится к соединениям Формулы I:



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям, где:

Z представляет собой N, C или CH;

X₁ и X₂ каждый независимо представляет собой в каждом случае -CR¹R²-, =CR¹-, -NR³- или -C(O)-, если позволяет валентность, при условии, что только один из X₁ и X₂ представляет собой -C(O)-;

пунктирная линия между Z---X₁ и Z---X₂ отсутствует или представляет собой связь, при условии, что, как максимум, только одна из пунктирных линий представляет собой связь;

Y₁, Y₂ и Y₃ каждый независимо представляет собой N или CR¹;

L представляет собой связь, -(CR¹R²)_p-, -C(O)NR³-, -NR³C(O)-, -O(CR¹R²)_pC(O)-, -C(O)(CR¹R²)_pO-, -(CR¹R²)_pC(O)- или -C(O)(CR¹R²)_p-;

R представляет собой -C₄-C₈ циклоалкенил, -C₃-C₈ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, где каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, оксо, -NO₂, -CN, -R¹, -R², -SR³, -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -

$S(O)_2NR^3R^4$, $-S(O)_2R^1$, $-C(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-NR^3S(O)_2R^1$, $-S(O)R^1$, $-S(O)NR^3R^4$ и $-NR^3S(O)R^1$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой, в каждом случае, $-H$, $-R^3$, $-R^4$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-OH$, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-NHC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2C_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pNR^3R^4$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, галоген, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^3$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_2N(R^3)_2$, $-S(O)_2R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^3S(O)_2R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^3R^4$, $-NR^3S(O)R^5$, гетероциклил, арил и гетероарил;

или R^1 и R^2 могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба присоединены с образованием спироцикла, спирогетероцикла или спироциклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на не соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно мостикового циклоалкила, необязательно мостикового гетероцикла или необязательно мостикового циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

R^3 и R^4 независимо представляют собой, в каждом случае, $-H$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pN(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, галоген, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-O(C_1-C_6)$ алкил, $-NH(C_1-C_6)$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NHC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-S(O)R^5$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)R^5$, гетероциклил, арил и гетероарил;

R^5 независимо представляет собой, в каждом случае, $-H$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, $-OH$, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-NHC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})SO_2C_1-C_6$ алкил, $-S(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или

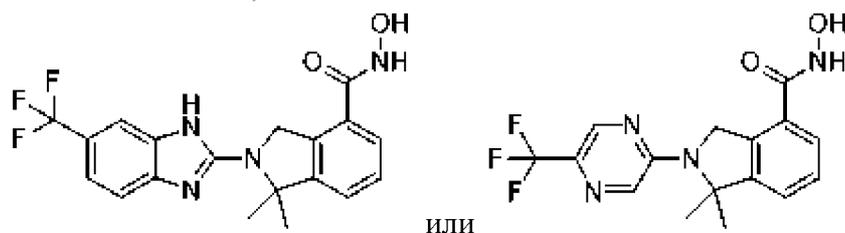
$-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$; и

p равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

при условии, что, когда X_2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$, X_1 представляет собой CH_2 , Y_1 , Y_2 и Y_3 каждый представляет собой CH , и L представляет собой связь, то R представляет собой группу, отличную от замещенного или незамещенного фенила; и

при условии, что X^1 и X^2 каждый не представляет собой азот.

[0009] В определенных вариантах реализации изобретения соединение Формулы I представляет собой иное, чем:



[0010] Другой аспект данного изобретения относится к способу лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией HDAC11 у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту эффективного количества соединения Формулы I.

[0011] Другой аспект данного изобретения относится к способу ингибирования гистондеацетилазы. Указанная гистондеацетилаза может представлять собой цинк-зависимую гистондеацетилазу. Указанная гистондеацетилаза может представлять собой HDAC11. Указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы I.

[0012] Другой аспект данного изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение Формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. Указанный фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество. Указанная фармацевтическая композиция может являться эффективной для лечения заболевания или расстройства, связанного с модуляцией HDAC11 у субъекта, нуждающегося в этом. Указанные фармацевтические композиции могут содержать соединения по данному изобретению для применения в лечении заболеваний, описанных в данном документе. Указанные композиции могут содержать по меньшей мере одно соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

[0013] Другой аспект данного изобретения относится к применению соединений Формулы I в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с модуляцией HDAC (например, HDAC11).

[0014] Другой аспект данного описания относится к соединению Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении или предупреждении заболевания, связанного с модуляцией HDAC11.

[0015] В данном изобретении также предложены соединения, которые могут ингибировать HDAC11. В некоторых вариантах реализации изобретения профиль

эффективности-безопасности соединений по данному изобретению может быть улучшен по сравнению с другими известными ингибиторами пан-HDAC (например, SAHA). Кроме того, данное изобретение также имеет преимущество в том, что его можно применять для множества различных типов заболеваний, включающих злокачественное новообразование и нераковые показания. Дополнительные признаки и преимущества данного изобретения будут очевидны для специалиста в данной области техники после прочтения подробного описания изобретения ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] Детали данного изобретения изложены в прилагаемом описании ниже. Хотя способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, могут быть использованы при практическом применении или испытании данного изобретения, иллюстративные способы и материалы описаны ниже. Другие признаки, объекты и преимущества данного изобретения будут очевидны из данного описания и из формулы изобретения. Как используется в описании и прилагаемой формуле изобретения, все формы единственного числа включают множественное число, если в контексте четко не указано иное. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Все патенты и публикации, приведенные в данном описании, включены в данное описание посредством ссылки в полном объеме.

[0017] Соединения по данному описанию включают те, которые описаны в общем для Формулы (I) выше, и далее проиллюстрированы в классах, подклассах и видах, описанных в данном документе. Следует понимать, что некоторые описанные подмножества для каждой переменной в данном документе также могут быть использованы для любого из структурных подмножеств. Как используется в данном документе, применяются следующие определения, если не указано иное.

[0018] Как описано в данном документе, соединения по данному описанию могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, такими, как описанные в общем выше, или, как проиллюстрированные в конкретных классах, подклассах и видах, описанных в данном документе.

[0019] Термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент (например, алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например, гетероатомами). Например, необязательно замещенная алкильная группа, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (т. е., чистый углеводород). В альтернативном варианте та же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители вместо одного или более атомов водорода. Например, она может являться связанной в любой точке вдоль цепи с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем, описанным в данном документе. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический фрагмент имеет потенциал, чтобы содержать другие функциональные группы, но не

обязательно имеет какие-либо дополнительные функциональные группы. Следует понимать, что фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В целом, термин «замещенный» предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, означает, что водородный радикал обозначенного остатка заменен радикалом указанного заместителя, при условии, что указанное замещение приводит к образованию стабильного или химически возможного соединения. Термин «замещаемый» при использовании относительно указанного атома означает, что к указанному атому присоединен водородный радикал, который может быть замещен заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении данной группы, и при наличии более одного замещаемого положения в любой данной структуре, указанные заместители могут являться одинаковыми или различными в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренные в данном описании, являются такими, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений.

[0020] Фраза «один или более заместителей», как используется в данном документе, относится к количеству заместителей, которое равно от одного до максимального количества возможных заместителей на основании количества доступных положений для связи, при условии выполнения вышеуказанных условий стабильности и химической возможности.

[0021] Как используется в данном документе, термин «независимо выбранный» означает, что могут быть выбраны одинаковые или разные значения для нескольких случаев данной переменной в одном соединении.

[0022] В данном описании все формы единственного числа включают множественное число, если в контексте четко не указано иное. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0023] Термин «и/или» используется в данном описании, для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[0024] Термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют от 1 до 2 ароматических колец, включающим моноциклические или бициклические группы, таким как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклических и т. д.), указанные ароматические кольца арильной группы могут являться соединенными в одном положении (например, бифенил) или конденсированными (например, нафтил). Указанная арильная группа может являться необязательно замещенной одним или более заместителей, например, от 1 до 5 заместителей в любых положениях присоединения. Примеры указанных заместителей включают, но не ограничиваются ими, $-H$, $-галоген$, $-O-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ алкил, $-OC_2-C_6$ алкенил, $-OC_2-C_6$ алкинил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-OH$, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-OC(O)OC_1-C_6$ алкил, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_6$ алкил), $-N(C_1-C_6$ алкил) $_2$, $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкил, $-S(O)NHC_1-C_6$ алкил и $-S(O)N(C_1-C_6$ алкил) $_2$. Указанные заместители могут являться необязательно замещенными. Кроме того, при

наличии двух конденсированных колец, указанные арильные группы, определенные в данном документе, могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с указанным ароматическим кольцом. Примеры кольцевых систем данных арильных групп включают инданил, инденил, тетрагидронафталил и тетрагидробензоаннуленил.

[0025] Если конкретно не указано иное, «гетероарил» означает одновалентный моноциклический ароматический радикал или полициклический ароматический радикал, имеющий от 5 до 24 кольцевых атомов, содержащий один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, а остальные кольцевые атомы представляют собой C. Гетероарил, как определено в данном документе, также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, S, P и O. Указанный ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или более заместителей, описанных в данном документе. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-b]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-b]пиразолил, фуро[2,3-с]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-с]пиридинил, пирроло[3,2-с]пиридинил, пиразоло[3,4-с]пиридинил, тиено[3,2-с]пиридинил, тиено[2,3-с]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[de]изохинолинил, пиридо[4,3-b][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-b]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-b]пиридинил, пирроло[3,4-b]пиридинил, пирроло[3,2-b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1λ²-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b, d]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-с]пиридинил, фуро[2,3-с]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, фуро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3H-индолил и их производные. Кроме того, при наличии двух конденсированных колец, указанные гетероарильные группы, определенные в данном документе, могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с указанным гетероароматическим кольцом. Примеры кольцевых систем указанных гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил,

тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

[0026] «Алкил» относится к прямой или разветвленной цепи насыщенного углеводорода, содержащего 1-12 атомов углерода. C₁-C₆ алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода. Примеры C₁-C₆ алкильной группы включают, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил и неопентил. Алкильная группа может быть замещена одним или более заместителей.

[0027] «Алкенил» относится к прямой или разветвленной цепи ненасыщенного углеводорода, содержащего 2-12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Указанная двойная связь алкенильной группы может быть неконъюгирована или конъюгирована с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильной группы включают этенил, пропенил, н-бутенил, *изо*-бутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может являться замещенной или незамещенной.

[0028] «Алкинил» относится к прямой или разветвленной цепи ненасыщенного углеводорода, содержащего 2-12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкинильной группы включают этинил, пропинил, н-бутинил, *изо*-бутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может являться замещенной или незамещенной.

[0029] Термин «циклоалкил» означает моноциклические или полициклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил, норборненил, бицикло[2.2.2]октил или бицикло[2.2.2]октенил. C₃-C₈ циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую 3-8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может являться конденсированной (например, декалин) или мостиковой (например, норборнан). Циклоалкильная группа может являться замещенной или незамещенной.

[0030] Термин «циклоалкенил» означает моноциклические неароматические ненасыщенные углеродные кольца, содержащие 4-18 атомов углерода. Примеры циклоалкенильных групп включают, без ограничения, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и норборненил. C₄-C₈ циклоалкенил представляет собой циклоалкенильную группу, содержащую 4-8 атомов углерода. Циклоалкенильные группы могут являться замещенными или незамещенными.

[0031] Термины «гетероциклил» или «гетероциклоалкил» или «гетероцикл» относятся к моноциклическим или полициклическим 3-24 членным неароматическим кольцам, содержащим атомы углерода и гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из кислорода, фосфора, азота и серы, и где отсутствуют делокализованные π-электроны (ароматичность), общие среди кольцевых атомов углерода или гетероатомов. Гетероциклильные кольца включают, но не ограничиваясь ими, оксетанил, азетадинил,

тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиран, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил и гомотропанил. Гетероциклическое или гетероциклоалкильное кольцо также может являться конденсированным или мостиковым, например, может представлять собой бициклическое кольцо. Гетероциклические группы могут являться замещенными или незамещенными.

[0032] Как используется в данном документе, термин «галоген» или «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод.

[0033] Термин «карбонил» относится к функциональной группе, состоящей из атома углерода, связанного двойной связью с атомом кислорода. Он может быть сокращен в данном документе как «оксо», как C(O) или как C=O.

[0034] «Спироцикл» или «спироциклический» означает карбогенные бициклические кольцевые системы с обоими кольцами, соединенными через один атом. Указанные кольца могут являться различными по размеру и характеру или идентичными по размеру и характеру. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим карбоциклическим, гетероциклическим, ароматическим или гетероароматическим кольцом. C₅-C₁₂ спироцикл представляет собой спироцикл, содержащий от 5 до 12 атомов углерода. Один или более атомов углерода могут быть замещены гетероатомом.

[0035] Термин «спироциклоалкенил» означает карбогенную бициклическую кольцевую систему, содержащую 5-12 атомов с обеими кольцевыми системами, соединенными через один атом, и где, по меньшей мере, одно кольцо содержит углерод-углеродную двойную связь. Указанные кольца могут являться различными по размеру и характеру или идентичными по размеру и характеру. Одно или оба кольца могут содержать двойную связь. Одно или оба кольца в спироциклоалкениле могут дополнительно быть конденсированы с другим карбоциклическим, гетероциклическим, ароматическим или гетероароматическим кольцом.

[0036] Термин «спироциклический гетероцикл», «спирогетероциклил» или «спирогетероцикл» означает спироцикл, где, по меньшей мере, одно из колец представляет собой гетероцикл (например, по меньшей мере одно из колец представляет собой фуранил, морфолинил или пиперидинил). Спироциклический гетероцикл может содержать от 5 до 12 атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, S и P.

[0037] Данное описание также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения по данному описанию и фармацевтически приемлемый носитель.

[0038] «Фармацевтически приемлемые соли» хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge и др. подробно описывают фармацевтически приемлемые

соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, которая включена в данный документ посредством ссылки. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, например, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензоат, гидрокарбонат, гидросульфат, гидротартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камфорсульфонат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуланат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, иодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магний, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метилен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат. Соединения Формулы I могут образовывать соли, которые также входят в пределы объема данного описания. Ссылку на соединение Формулы I в данном документе следует понимать, как включающую ссылку на его соли, если не указано иное.

[0039] Если не указано иное, все таутомерные формы соединений, описанных в данном документе, находятся в пределах объема данного изобретения. Термин «таутомеры» относится к множеству соединений, которые имеют одинаковое количество и типы атомов, но различаются в плане связей и находятся в равновесии друг с другом. «Таутомер» представляет собой один член данного набора соединений. Как правило, нарисован один таутомер, но следует понимать, что данная единственная структура предназначена для представления всех возможных таутомеров, которые могут существовать. Неограничивающий пример включает таутомеризм енола-кетона, где следует понимать, что в изображенном кетоне как форма енола, так и форма кетона являются частью данного изобретения.

[0040] Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но различаются физическими и/или химическими свойствами. Указанное структурное различие может быть в конституции (например, геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соединения Формулы I могут иметь один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в виде рацематов, рацемических смесей и в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[0041] Термин «стереоизомеры» относится к множеству соединений, которые имеют одинаковое количество и тип атомов и являются идентичными в плане связей между этими атомами, но различаются в трехмерной структуре. Термин «стереоизомер» относится к любому члену данного набора соединений. Например, стереоизомер может представлять собой энантиомер или диастереомер.

[0042] Термин «энантиомеры» относится к паре стереоизомеров, которые не

являются совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Термин «энантиомер» относится к одному члену данной пары стереоизомеров. Термин «рацемический» относится к смеси 1:1 пары энантиомеров.

[0043] Термин «диастереомеры» относится к множеству стереоизомеров, которые не могут быть наложены путем вращения вокруг одинарных связей. Например, цис- и транс-двойные связи, эндо- и экзо-замещение в бициклических кольцевых системах и соединения, содержащие несколько стереогенных центров с различными относительными конфигурациями, считаются диастереомерами. Термин «диастереомер» относится к любому члену данного набора соединений. В некоторых представленных примерах указанный синтетический путь может приводить к одному диастереомеру или смеси диастереомеров. В некоторых случаях данные диастереомеры были разделены, а в других случаях используется волнистая связь для обозначения структурного элемента, где конфигурация является переменной.

[0044] «Эффективное количество» при использовании в связи с соединением представляет собой величину, эффективную для лечения или предупреждения заболевания у субъекта, как описано в данном документе.

[0045] Термин «носитель», как используется в данном документе, охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители, и означает материал, композицию или несущую среду, такую как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующий в переносе или транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части тела к другому органу или части тела субъекта.

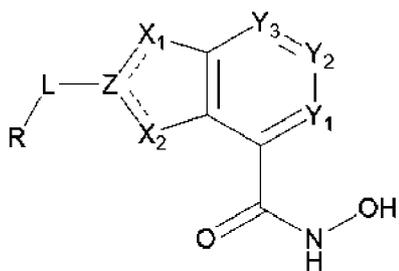
[0046] Термин «лечение» в отношении субъекта относится к улучшению по меньшей мере одного симптома расстройства субъекта. Лечение включает лечение, улучшение или, по меньшей мере, частичное облегчение расстройства.

[0047] Термин «расстройство» как используется в данном описании, означает и используется взаимозаменяемо с терминами заболевание, состояние или болезнь, если не указано иное.

[0048] Термин «вводить», «вводимый» или «введение», как используется в данном описании, относится к непосредственному введению субъекту описанного соединения, фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции.

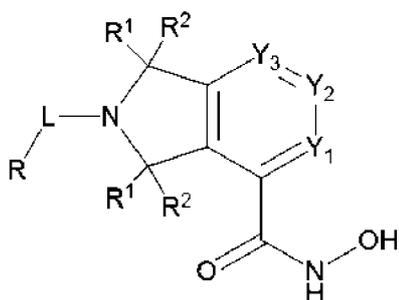
[0049] «Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, не являющийся человеком, такой как обезьяна, шимпанзе, павиан или резус.

[0050] В первом аспекте в данном изобретении описаны соединения Формулы I:

**(I)**

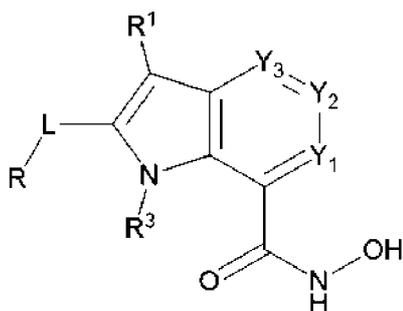
или их фармацевтически приемлемые соли, где Z, X₁, X₂, Y₁, Y₂, Y₃, L, R, и Z---X₁ и Z---X₂ являются такими, как указано выше.

[0051] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы I-A:

**(I-A)**

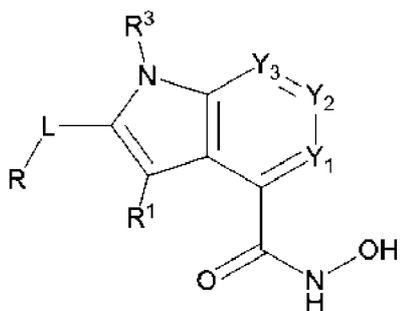
где Y₁, Y₂, Y₃, L, R, R¹ и R² являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0052] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы I-B:

**(I-B)**

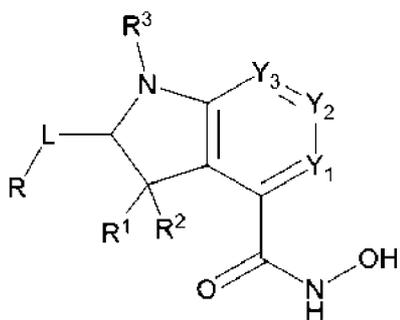
где Y₁, Y₂, Y₃, L, R, R¹ и R³ являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0053] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы I-C:

**(I-C)**

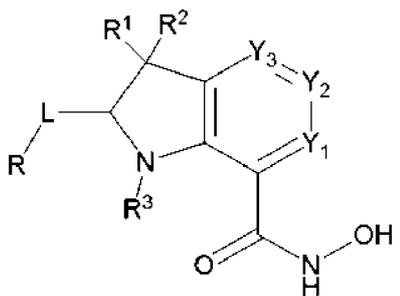
где Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R , R^1 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0054] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы I-D:

**(I-D)**

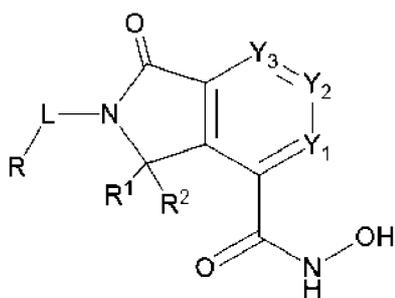
где Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R , R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0055] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы I-E:

**(I-E)**

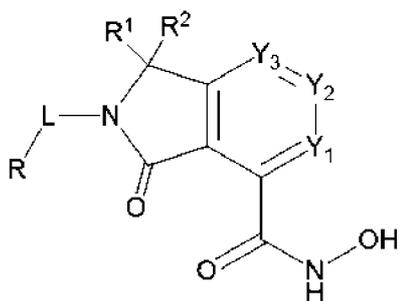
где Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R , R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0056] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы I-F:

**(I-F)**

где Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R , R^1 и R^2 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0057] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы I-G:

**(I-G)**

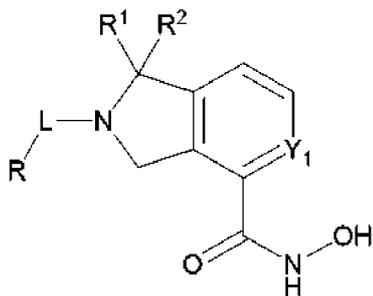
где Y_1 , Y_2 , Y_3 , L , R , R^1 и R^2 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0058] В некоторых вариантах реализации изобретения для соединений Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F или I-G один из Y_1 , Y_2 или Y_3 представляет собой N, и два других из Y_1 , Y_2 или Y_3 представляют собой CR^1 . В некоторых вариантах реализации изобретения для соединений Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F или I-G два из Y_1 , Y_2 или Y_3 представляют собой N, и один другой из Y_1 , Y_2 или Y_3 представляет собой CR^1 . В некоторых вариантах реализации изобретения для соединений Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F или I-G Y_1 , Y_2 и Y_3 каждый представляет собой CR^1 . В некоторых вариантах реализации изобретения для соединений Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F или I-G Y_1 представляет собой N, и Y_2 и Y_3 каждый представляет собой CR^1 . В некоторых вариантах реализации изобретения для соединений Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F или I-G Y_1 и Y_3 каждый представляет собой CR^1 , и Y_2 представляет собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения для соединений Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F или I-G Y_1 и Y_2 каждый представляет собой CR^1 , и Y_3 представляет собой N.

[0059] В некоторых вариантах реализации изобретения для соединений Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F или I-G L представляет собой связь. В других вариантах реализации изобретения для соединений Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F или I-G L представляет собой $-C(O)-$. В других вариантах реализации изобретения для соединений Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F или I-G L представляет собой $-(CR^1R^2)_p-$, $-C(O)NR^3-$, $-NR^3C(O)-$, $-C(O)(CR^1R^2)_p-$ или $-(CR^1R^2)_pC(O)-$. В некоторых вариантах реализации изобретения p

равно 1 или 2. В некоторых вариантах реализации изобретения p равно 1.

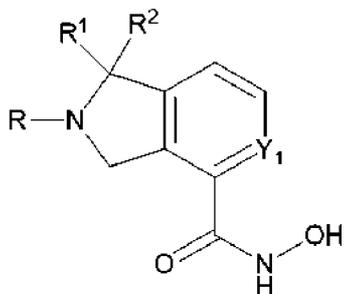
[0060] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-A-i**:



(II-A-i)

где Y_1 , L, R, R^1 и R^2 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

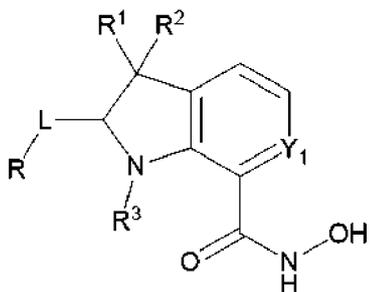
[0061] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-A-ii**:



(II-A-ii)

где Y_1 , R, R^1 и R^2 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

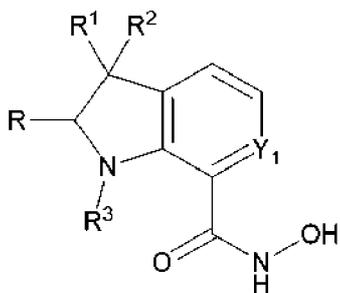
[0062] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-B-i**:



(II-B-i)

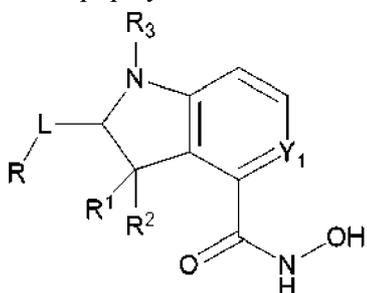
где Y_1 , L, R, R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0063] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-B-ii**:

**(II-B-ii)**

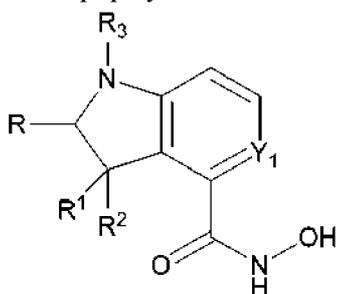
где Y_1 , R, R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0064] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-C-i**:

**(II-C-i)**

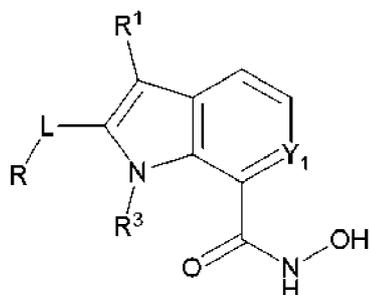
где Y_1 , L, R, R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0065] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-C-ii**:

**(II-C-ii)**

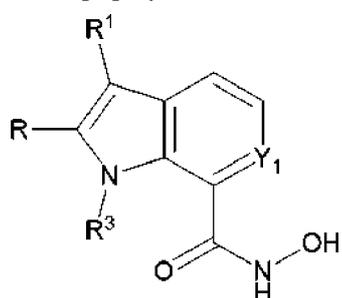
где Y_1 , R, R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0066] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-D-i**:

**(II-D-i)**

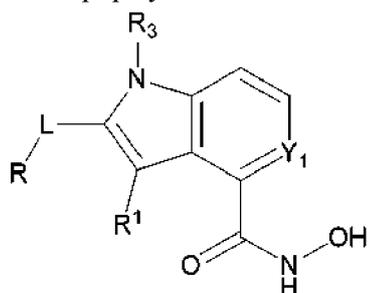
где Y_1 , L, R, R^1 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0067] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-D-ii**:

**(II-D-ii)**

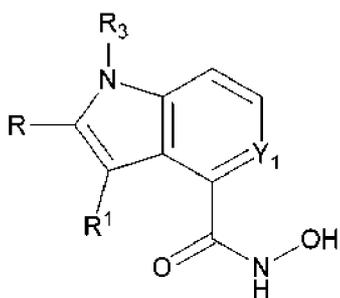
где Y_1 , R, R^1 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0068] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-E-I**:

**(II-E-i)**

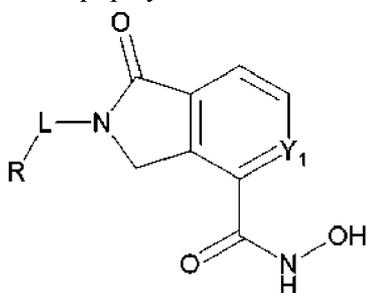
где Y_1 , L, R, R^1 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0069] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-E-ii**:

**(II-E-ii)**

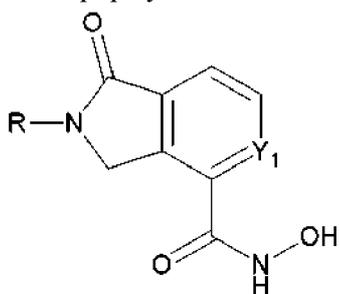
где Y_1 , R, R^1 и R^3 являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0070] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-F-i**:

**(II-F-i)**

где Y_1 , L и R являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0071] В одном или более вариантах реализации изобретения предложены соединения формулы **II-F-ii**:

**(II-F-ii)**

где Y_1 и R являются такими, как в общем виде описано выше, и в классах, подклассах и видах в данном документе.

[0072] В некоторых вариантах реализации изобретения предложены соединения Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, II-A-i, II-A-ii, II-B-i, II-B-ii, II-C-i, II-C-ii, II-D-i, II-D-ii, II-E-i, II-E-ii, II-F-i или II-F-ii, где:

R представляет собой гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, где каждый гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, оксо, $-NO_2$, $-CN$, $-R^1$, $-R^2$, $-SR^3$, $-OR^3$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$,

$-S(O)_2NR^3R^4$, $-S(O)_2R^1$, $-C(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-NR^3S(O)_2R^1$, $-S(O)R^1$, $-S(O)NR^3R^4$, $-NR^3S(O)R^1$, гетероциклил, арил или гетероарил;

R^1 и R^2 независимо представляют собой, в каждом случае, $-H$, $-R^3$, $-R^4$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, $-OH$, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-NHC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2C_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pNR^3R^4$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, галоген, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^3$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_2N(R^3)_2$, $-S(O)_2R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^3S(O)_2R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^3R^4$, $-NR^3S(O)R^5$, гетероциклил, арил или гетероарил;

или R^1 и R^2 могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба присоединены с образованием спироцикла, спирогетероцикла или спироциклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенной группы, выбранной из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, арила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на не соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенного необязательно мостикового циклоалкила, необязательно мостикового гетероцикла или необязательно мостикового циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

R^3 и R^4 независимо представляют собой, в каждом случае, $-H$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pN(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей $-OH$, галоген, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-O(C_1-C_6)$ алкил, $-NH(C_1-C_6)$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NHC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-S(O)R^5$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)R^5$, гетероциклил, арил и гетероарил; и

R^5 независимо представляет собой, в каждом случае, $-H$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, $-OH$, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-NHC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})SO_2C_1-C_6$ алкил,

$-\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})\text{S}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$ или $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$.

[0073] В некоторых вариантах реализации изобретения предложены соединения Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, II-A-i, II-A-ii, II-B-i, II-B-ii, II-C-i, II-C-ii, II-D-i, II-D-ii, II-E-i, II-E-ii, II-F-i или II-F-ii, где:

R независимо представляет собой гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, оксо, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^1$, $-\text{R}^2$, $-\text{SR}^3$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NHR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, гетероциклил, арил и гетероарил;

R^1 и R^2 независимо представляют собой, в каждом случае, -H, $-\text{R}^3$, $-\text{R}^4$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -OH, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NHC}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $-(\text{CHR}^5)_p\text{NR}^3\text{R}^4$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, $-\text{NO}_2$, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NHR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, гетероциклил, арил и гетероарил;

или R^1 и R^2 могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба присоединены с образованием спироцикла, спирогетероцикла или спироциклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенной группы, выбранной из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, арила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на не соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенного необязательно мостикового циклоалкила, необязательно мостикового гетероцикла или необязательно мостикового циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

R^3 и R^4 независимо представляют собой, в каждом случае, -H, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкил или $-(\text{CHR}^5)_p\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более

заместителями, выбранными из группы, включающей -ОН, галоген, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -O(C₁-C₆) алкил, -NH(C₁-C₆) алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NHC₁-C₆ алкил, -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкил, -S(O)R⁵, -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)R⁵, гетероциклил, арил и гетероарил; и

R⁵ независимо представляет собой, в каждом случае, -H, -C₁-C₆ алкил, -C₂-C₆ алкенил, -C₄-C₈ циклоалкенил, -C₂-C₆ алкинил, -C₃-C₈ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, -ОН, галоген, -NO₂, -CN, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂C₁-C₆ алкил, -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)SO₂C₁-C₆ алкил, -S(O)(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)(C₁-C₆ алкил) и -(CH₂)_pN(C₁-C₆ алкил)₂.

[0074] В некоторых вариантах реализации изобретения предложены соединения Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, II-A-i, II-A-ii, II-B-i, II-B-ii, II-C-i, II-C-ii, II-D-i, II-D-ii, II-E-i, II-E-ii, II-F-i или II-F-ii, где:

R независимо представляет собой арил, где указанный арил необязательно замещен одним или более из группы, включающей -ОН, галоген, оксо, -NO₂, -CN, -R¹, -R², -SR³, -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂NR³R⁴, -S(O)₂R¹, -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -NR³S(O)₂R¹, -S(O)R¹, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R¹, гетероциклил, арил и гетероарил;

R¹ и R² независимо представляют собой, в каждом случае, -H, -R³, -R⁴, -C₁-C₆ алкил, -C₂-C₆ алкенил, -C₄-C₈ циклоалкенил, -C₂-C₆ алкинил, -C₃-C₈ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -ОН, галоген, -NO₂, -CN, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂R⁵, -S(O)₂(C₁-C₆ алкил), -(C₁-C₆ алкил)S(O)₂R⁵, -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкил или -(CHR⁵)_pNR³R⁴, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -ОН, галоген, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂N(R³)₂, -S(O)₂R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -NR³S(O)₂R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R⁵, гетероциклил, арил и гетероарил;

или R¹ и R² могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба присоединены с образованием спироцикла, спирогетероцикла или спироциклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R³ и R⁴;

или R¹ и R², при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенной группы, выбранной из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, арила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R³ и R⁴;

или R¹ и R², при присутствии на не соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенного необязательно мостикового циклоалкила, необязательно мостикового гетероцикла или необязательно мостикового циклоалкенила,

каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

R^3 и R^4 независимо представляют собой, в каждом случае, -H, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pN(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, $-NO_2$, оксо, -CN, $-R^5$, $-O(C_1-C_6)$ алкил, $-NH(C_1-C_6)$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NHC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-S(O)R^5$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)R^5$, гетероциклил, арил и гетероарил; и

R^5 независимо представляет собой, в каждом случае, -H, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, -OH, галоген, $-NO_2$, -CN, $-NHC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})SO_2C_1-C_6$ алкил, $-S(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-(CH_2)_pN(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[0075] В некоторых вариантах реализации изобретения предложены соединения Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, II-A-i, II-A-ii, II-B-i, II-B-ii, II-C-i, II-C-ii, II-D-i, II-D-ii, II-E-i, II-E-ii, II-F-i или II-F-ii, где:

R независимо представляет собой фенил, где указанный фенил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, оксо, $-NO_2$, -CN, $-R^1$, $-R^2$, $-SR^3$, $-OR^3$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_2NR^3R^4$, $-S(O)_2R^1$, $-C(O)R^1$, $-C(O)OR^1$, $-NR^3S(O)_2R^1$, $-S(O)R^1$, $-S(O)NR^3R^4$, $-NR^3S(O)R^1$, гетероциклил, арил и гетероарил;

R^1 и R^2 независимо представляют собой, в каждом случае, -H, $-R^3$, $-R^4$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -OH, галоген, $-NO_2$, -CN, $-NHC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2C_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pNR^3R^4$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, $-NO_2$, оксо, -CN, $-R^5$, $-OR^3$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_2N(R^3)_2$, $-S(O)_2R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^3S(O)_2R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^3R^4$, $-NR^3S(O)R^5$, гетероциклил, арил и гетероарил;

или R^1 и R^2 могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба присоединены с образованием спироцикла, спирогетероцикла или спироциклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенной группы, выбранной из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, арила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

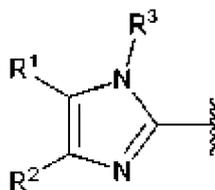
или R^1 и R^2 , при присутствии на не соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенного необязательно мостикового циклоалкила, необязательно мостикового гетероцикла или необязательно мостикового циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

R^3 и R^4 независимо представляют собой, в каждом случае, -H, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pN(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, $-NO_2$, оксо, -CN, $-R^5$, $-O(C_1-C_6)$ алкил, $-NH(C_1-C_6)$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NHC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-S(O)R^5$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)R^5$, гетероциклил, арил и гетероарил; и

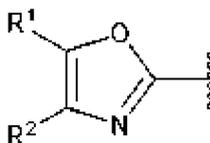
R^5 независимо представляет собой, в каждом случае, -H, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, -OH, галоген, $-NO_2$, -CN, $-NHC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})SO_2C_1-C_6$ алкил, $-S(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-(CH_2)_pN(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$.

[0076] В некоторых вариантах реализации изобретения предложены соединения Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, II-A-i, II-A-ii, II-B-i, II-B-ii, II-C-i, II-C-ii, II-D-i, II-D-ii, II-E-i, II-E-ii, II-F-i или II-F-ii, где:

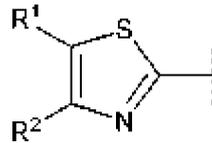
R представляет собой группу, выбранную из следующих:



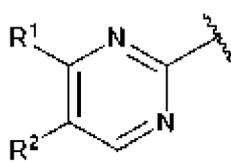
i



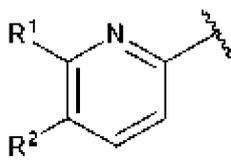
ii



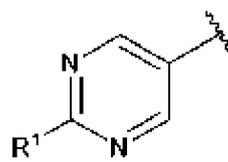
iii



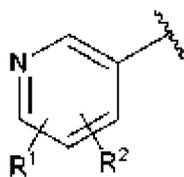
iv



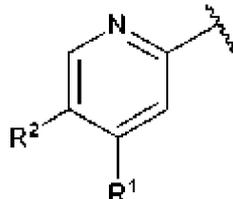
v



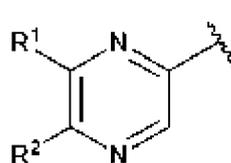
vi



vii



viii



ix

где R^1 и R^2 независимо представляют собой, в каждом случае, -H, $-R^3$, $-R^4$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -OH, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-NHC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2C_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pNR^3R^4$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^3$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_2N(R^3)_2$, $-S(O)_2R^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-NR^3S(O)_2R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^3R^4$, $-NR^3S(O)R^5$, гетероциклил, арил и гетероарил;

или R^1 и R^2 могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба присоединены с образованием спироцикла, спирогетероцикла или спироциклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенной группы, выбранной из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, арила или гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на не соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно замещенного необязательно мостикового циклоалкила, необязательно мостикового гетероцикла или необязательно мостикового циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

R^3 и R^4 независимо представляют собой, в каждом случае, -H, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pN(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил,

гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -ОН, галоген, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -O(C₁-C₆) алкил, -NH(C₁-C₆) алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NHC₁-C₆ алкил, -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкил, -S(O)R⁵, -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)R⁵, гетероциклил, арил и гетероарил; и

R⁵ независимо представляет собой, в каждом случае, -H, -C₁-C₆ алкил, -C₂-C₆ алкенил, -C₄-C₈ циклоалкенил, -C₂-C₆ алкинил, -C₃-C₈ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, -ОН, галоген, -NO₂, -CN, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂C₁-C₆ алкил, -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)SO₂C₁-C₆ алкил, -S(O)(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)(C₁-C₆ алкил) или -(CH₂)_pN(C₁-C₆ алкил)₂.

[0077] В некоторых вариантах реализации изобретения предложены соединения Формулы I, I-A, I-B, I-C, I-D, I-E, I-F, I-G, II-A-i, II-A-ii, II-B-i, II-B-ii, II-C-i, II-C-ii, II-D-i, II-D-ii, II-E-i, II-E-ii, II-F-i или II-F-ii, где:

Z представляет собой N, C или CH;

X₁ и X₂ каждый независимо представляет собой в каждом случае -CR¹R²-, =CR¹-, -NR³- или -C(O)-, если позволяет валентность, при условии, что только один из X₁ и X₂ представляет собой -C(O)-;

пунктирная линия между Z---X₁ и Z---X₂ отсутствует или представляет собой связь, при условии, что, как максимум, только одна из пунктирных линий представляет собой связь;

Y₁ и Y₂ каждый представляет собой CR¹, и Y₃ представляет собой N или CR¹;

L представляет собой связь, -(CR¹R²)_p-, -C(O)NR³-, -NR³C(O)-, -(CR¹R²)_pC(O)- или -C(O)(CR¹R²)_p-;

R независимо представляет собой -C₃-C₈ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -ОН, -R¹, -R² и -OR³;

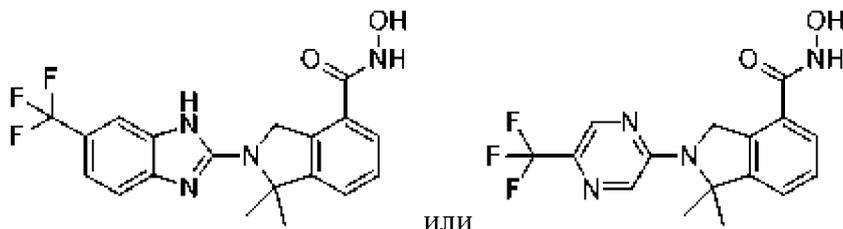
R¹ и R² независимо представляют собой, в каждом случае, -H, -C₁-C₆ алкил или арил, где каждый алкил или арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген и -OR³;

или R¹ и R², при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием циклоалкила или гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R³ и R⁴;

R³ и R⁴ независимо представляют собой, в каждом случае, -H, -C₁-C₆ алкил или -C(O)C₁-C₆ алкил, где каждый алкил необязательно замещен одним или более атомов галогена; и

p равно 0 или 1;

при условии, что, когда X_2 представляет собой $-C(O)-$, X_1 представляет собой CH_2 , Y_1 , Y_2 и Y_3 каждый представляет собой CH , и L представляет собой связь, то R представляет собой группу, отличную от замещенного или незамещенного фенила; и
 при условии, что X^1 и X^2 каждый не представляет собой азот; и
 при условии, что соединение не представляет собой:



[0078] В некоторых вариантах реализации изобретения предложены соединения Формулы I, I-A, II-A-i или II-A-ii, где:

Z представляет собой N ;

X_1 и X_2 каждый представляет собой $-CR^1R^2-$;

пунктирная линия между $Z---X_1$ и $Z---X_2$ отсутствует;

Y_1 , Y_2 и Y_3 каждый представляет собой CR^1 ;

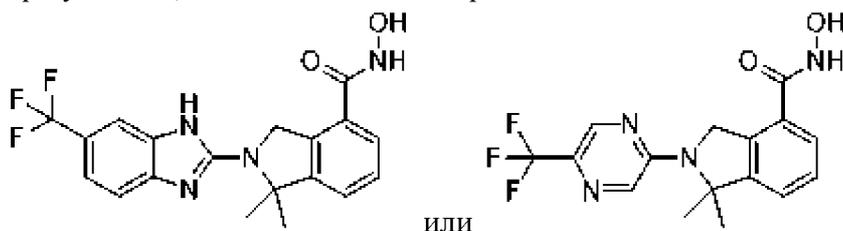
L представляет собой связь;

R представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N , S , P и O , где указанный гетероарил необязательно замещен одним или более $-R^1$ и $-R^2$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой, в каждом случае, $-H$ или $-C_1-C_6$ алкил, где каждый алкил необязательно замещен одним или более атомов галогена;

или R^1 и R^2 , при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием циклоалкила; и

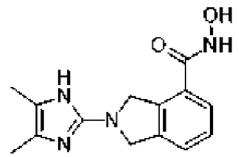
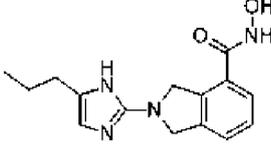
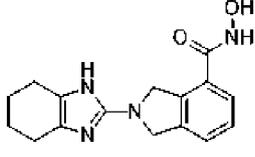
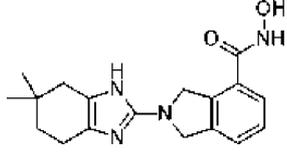
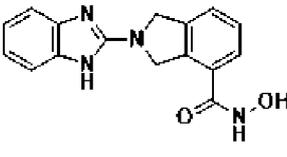
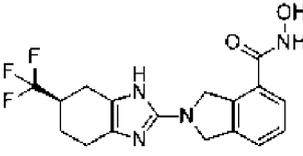
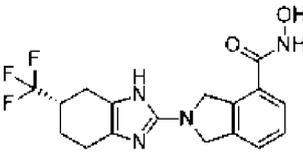
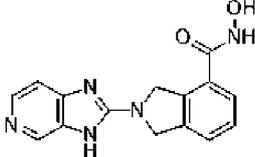
при условии, что соединение не представляет собой:

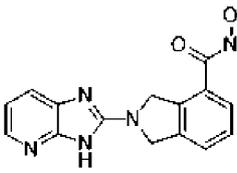
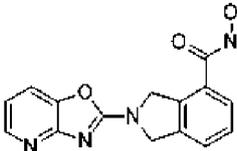
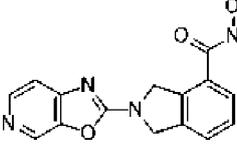
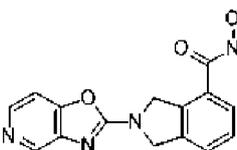
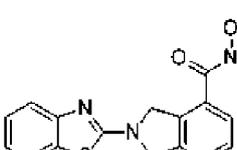
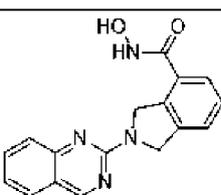
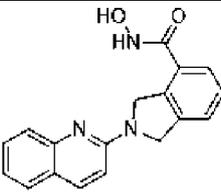
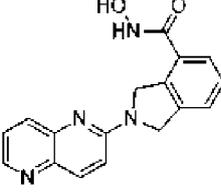


[0079] В одном или более вариантах реализации изобретения соединение Формулы I может быть выбрано из одного из соединений в Таблице 1:

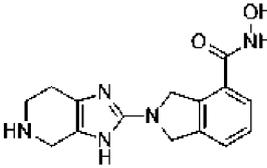
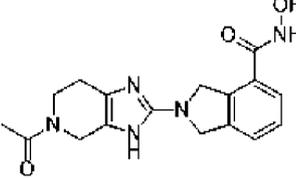
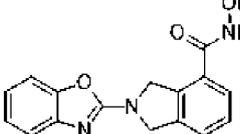
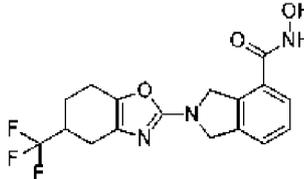
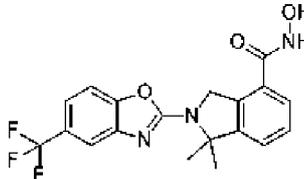
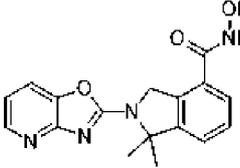
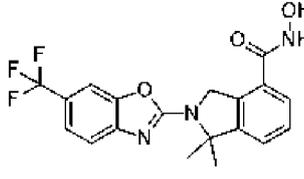
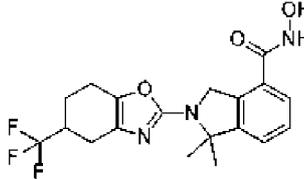
Таблица 1

Пример	Структура	Название
1-1		N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

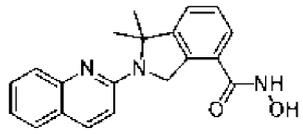
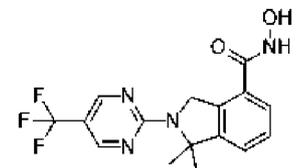
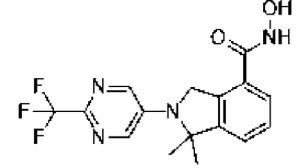
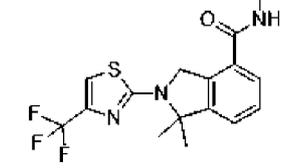
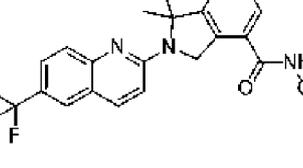
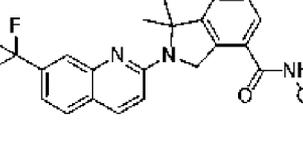
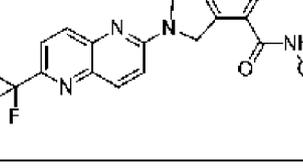
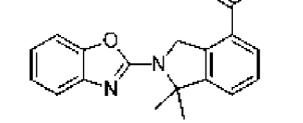
Пример	Структура	Название
1-2		2-(4,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
1-3		N-гидрокси-2-(5-пропил-1H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
1-4		N-гидрокси-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
1-5		2-(6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
1-6		2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
2-1		(R)-N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
2-2		(S)-N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
3-1		N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

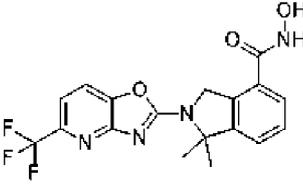
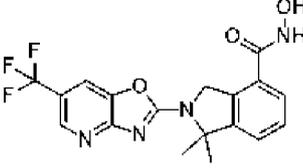
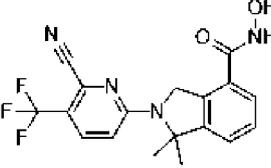
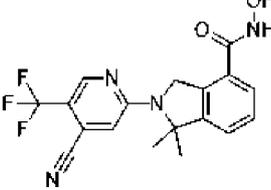
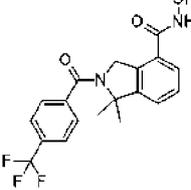
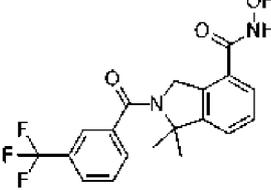
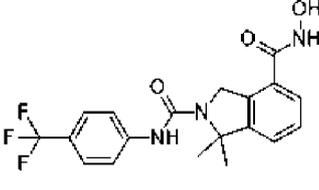
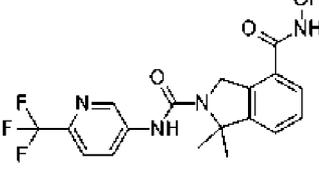
Пример	Структура	Название
4-1		N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
5-1		N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
5-2		N-гидрокси-2-(оксазоло[5,4-c]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
6-1		N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-c]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
6-2		N-гидрокси-2-(оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
7-1		N-гидрокси-2-(хиназолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
7-2		N-гидрокси-2-(хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
7-3		N-гидрокси-2-(1,5-нафтиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

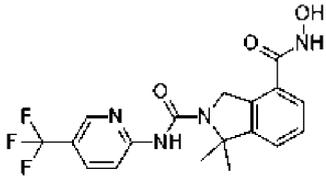
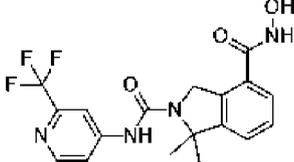
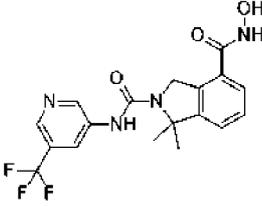
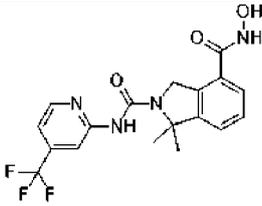
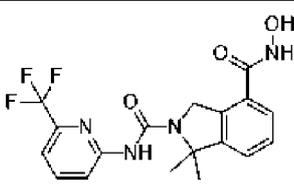
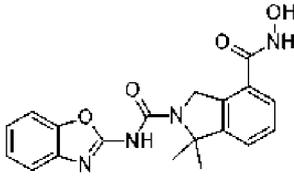
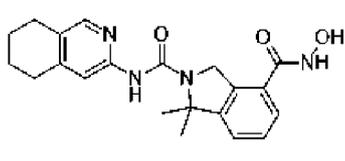
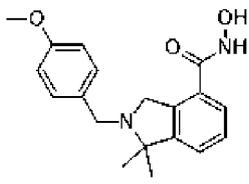
Пример	Структура	Название
7-4		2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
7-5		N-гидрокси-2-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
8-1		N-гидрокси-2-(1,5-нафтиридин-3-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
9-1		2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
9-2		2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
10-1		N-гидрокси-2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
11-1		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
12-1		N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

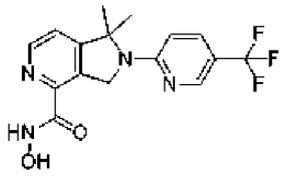
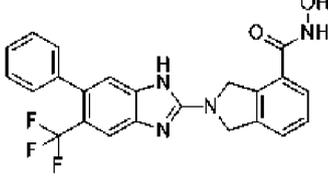
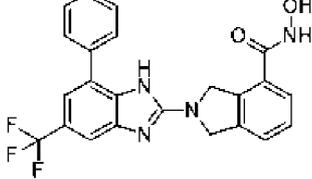
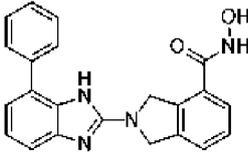
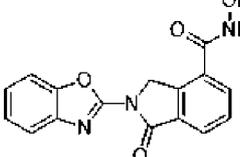
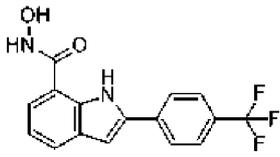
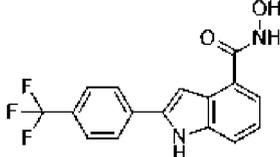
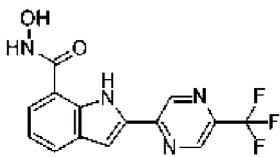
Пример	Структура	Название
13-1		N-гидрокси-2-(4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
14-1		2-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
15-1		2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
16-1		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
18-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
18-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-в]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
18-3		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
19-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

Пример	Структура	Название
19-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
20-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
20-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
21-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-c]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-1		2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид
22-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-3		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-4		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(1,5-нафтиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

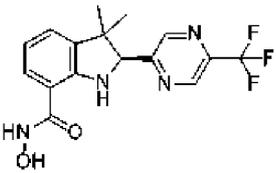
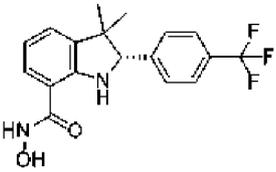
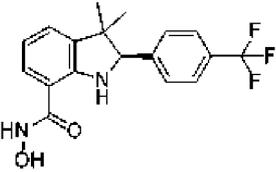
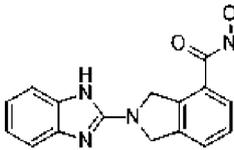
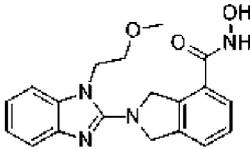
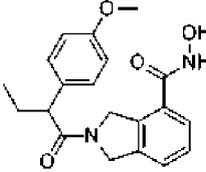
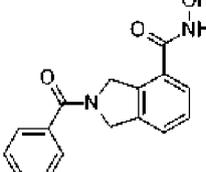
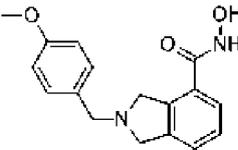
Пример	Структура	Название
22-5		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-6		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-7		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-9		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
23-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
23-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(7-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
24-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
25-1		2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид

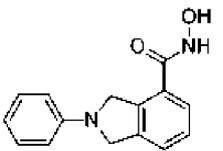
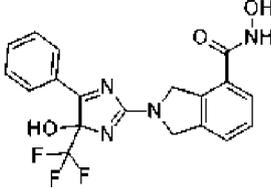
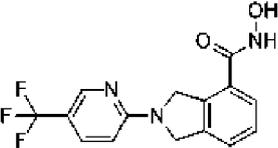
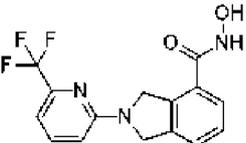
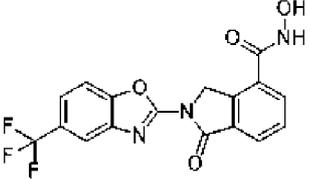
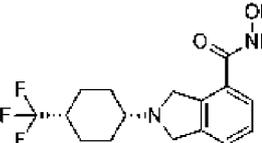
Пример	Структура	Название
26-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
26-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
27-1		2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид
27-2		2-(4-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид
28-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксамид
28-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(3-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксамид
29-1		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-1		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид

Пример	Структура	Название
30-2		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-3		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-4		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-5		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-6		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-7		N2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N4-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-2,4-дикарбоксамид
31-1		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
32-1		N-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид

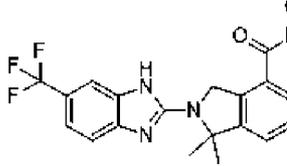
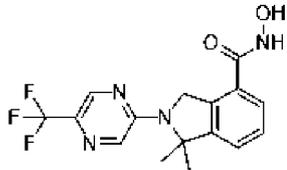
Пример	Структура	Название
33-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксамид
34-1		N-гидрокси-2-(6-фенил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
35-1		N-гидрокси-2-(7-фенил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
35-2		N-гидрокси-2-(7-фенил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
36-1		2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1-оксоизоиндолин-4-карбоксамид
37-1		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксамид
37-2		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-4-карбоксамид
37-3		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пиазин-2-ил)-1H-индол-7-карбоксамид

Пример	Структура	Название
37-4		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)-1H-индол-4-карбоксамид
38-1		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид
38-2		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-4-карбоксамид
39-1		(R)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид
39-2		(S)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид
40-1		(R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид
40-2		(S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид
40-3		(R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)индолин-7-карбоксамид

Пример	Структура	Название
40-4		(S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)индолин-7-карбоксамид
40-5		(S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид
40-6		(R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид
1-6		2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
1-7		N-гидрокси-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
28-3		N-гидрокси-2-(2-(4-метоксифенил)бутаноил)изоиндолин-4-карбоксамид
41-1		2-бензоил-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
41-2		N-гидрокси-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-4-карбоксамид

Пример	Структура	Название
42-1		N-гидрокси-2-фенилизоиндолин-4-карбоксамид
44-1		N-гидрокси-2-(4-гидрокси-5-фенил-4-(трифторметил)-4H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
45-1		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
45-2		N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
36-2		N-гидрокси-1-оксо-2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид; и
43-1		N-гидрокси-2-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)изоиндолин-4-карбоксамид

[0080] В некоторых вариантах реализации изобретения соединение Формулы I выбрано из группы, включающей:

17-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид; и
22-8		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[0081] В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения Формулы I представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные соединения представляют собой (*S*)-энантиомеры. В других вариантах реализации изобретения указанные соединения представляют собой (*R*)-энантиомеры. В других вариантах реализации изобретения указанные соединения Формулы I могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

[0082] Следует понимать, что все изомерные формы включены в данное изобретение, в том числе их смеси. Если указанное соединение содержит двойную связь, указанный заместитель может находиться в конфигурации E или Z. Если указанное соединение содержит дизамещенный циклоалкил, указанный циклоалкил заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы также предназначены для включения.

Способы Применения Описанных Соединений

[0083] Другой аспект данного изобретения относится к способу лечения заболевания, связанного с модуляцией HDAC11 у субъекта, нуждающегося в этом. Указанный способ включает введение пациенту, нуждающимся в лечении заболеваний или расстройств, связанных с модуляцией HDAC11, эффективного количества соединения Формулы I. В одном варианте реализации изобретения указанное заболевание может представлять собой, но не ограничиваясь ими, злокачественное новообразование, нейродегенеративное заболевание, расстройство развития центральной нервной системы, воспалительное заболевание, аутоиммунное заболевание, инфекцию, метаболическое заболевание, гематологическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание.

[0084] Другой аспект данного описания относится к соединению Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении или предупреждении заболевания, связанного с модуляцией HDAC11. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное заболевание представляет собой злокачественное новообразование, нейродегенеративное заболевание, расстройство развития центральной нервной системы, воспалительное или аутоиммунное заболевание, инфекцию, метаболическое заболевание, гематологическое заболевание или сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение ингибирует гистондеацетилазу. В другом варианте реализации изобретения указанное соединение ингибирует цинк-зависимую гистондеацетилазу. В другом варианте реализации изобретения указанное соединение ингибирует изофермент цинк-зависимую гистондеацетилазу HDAC11.

[0085] В другом аспекте данное описание относится к применению соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания, связанного с модуляцией HDAC11. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное заболевание представляет собой злокачественное новообразование, нейродегенеративное заболевание, расстройство развития центральной нервной системы, воспалительное или аутоиммунное заболевание, инфекцию, метаболическое заболевание, гематологическое заболевание или сердечно-

сосудистое заболевание. В некоторых вариантах реализации изобретения указанное соединение ингибирует гистондеацетилазу. В другом варианте реализации изобретения указанное соединение ингибирует цинк-зависимую гистондеацетилазу. В другом варианте реализации изобретения указанное соединение ингибирует изофермент цинк-зависимую гистондеацетилазу HDAC11.

[0086] Данное изобретение относится к композициям, способным модулировать активность (например, ингибировать) HDAC и, в частности, HDAC11. Данное изобретение также относится к терапевтическому применению таких соединений.

[0087] Одно терапевтическое применение соединений по данному изобретению состоит в лечении пролиферативных заболеваний или расстройств, таких как злокачественное новообразование. Злокачественное новообразование можно понимать как ненормальный или нерегулируемый рост клеток у пациента и может включать, но не ограничиваясь ими, рак легких, рак яичника, рак молочной железы, рак простаты, рак поджелудочной железы, печеночноклеточный рак, рак почки и лейкозы, такие как острый миелоидный лейкоз и острый лимфобластный лейкоз. Дополнительные типы злокачественных новообразований включают Т-клеточную лимфому (*например*, кожную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому), лимфому Ходжкина, меланому и множественную миелому. В других вариантах реализации изобретения лечение пролиферативных заболеваний или расстройств, включающих любое злокачественное новообразование, в котором есть доказательства увеличения соотношения Т клеток $T_{reg}/\text{эффектор}$ или абсолютного количества T_{reg} , либо на периферии, либо в микроокружении опухоли или в третичных лимфоидных структурах, или повышенной экспрессии генов Т-клеточной толерантности. Такие пролиферативные заболевания или расстройства могут включать, но не ограничиваются ими: любые опухоль с Kras-мутацией (как указано, например, в Zdanov et al., *Cancer Immunol Res.* 2016 Apr;4(4):354-65, содержание которой включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки); рак почки (например, почечно-клеточная карцинома); карциному легкого; рак шейки матки; рак простаты; рак яичника; опухоли головы и шеи; лимфому; колоректальный рак, немелкоклеточную карциному легкого; рак молочной железы (Gobert, M. et al. (2009) *Cancer Res.* 69, 2000-2009); и рак мочевого пузыря. В одном или более вариантах реализации изобретения указанное злокачественное новообразование представляет собой рак толстой кишки, рак легких, нейробластому, гепатоцеллюлярную карциному или рак желудочно-кишечного тракта.

[0088] Одно терапевтическое применение соединений по данному описанию состоит в лечении неврологических заболеваний или расстройств, или нейродегенерации. Неврологические расстройства следует понимать, как расстройства нервной системы (например, мозга и спинного мозга). Неврологические расстройства или нейродегенеративные заболевания могут включать, но не ограничиваются ими, эпилепсию, расстройство дефицита внимания (РДВ), болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, мышечную дистрофию, латеральный амиотрофический склероз,

спинальную мышечную атрофию, идиопатическое дрожание, повреждение центральной нервной системы, вызванное травмой тканей, дегенерацию нейронов или аксонов, вызванную окислительным стрессом, БАС и рассеянный склероз.

[0089] Другое терапевтическое применение соединений по данному описанию состоит в лечении расстройств развития центральной нервной системы. Расстройства развития центральной нервной системы могут включать, но не ограничиваются ими, синдром Ретта, умственную отсталость, нарушение развития или интеллекта, расстройством аутистического спектра, фетальный алкогольный синдром, диспраксию, стереотипическое двигательное расстройство, синдром Туретта, церебральный паралич, синдром Мартина-Белл, синдром дефицита внимания и гиперактивности и синдром Мендельсона.

[0090] Другое терапевтическое применение соединений по данному изобретению состоит также в лечении воспалительных заболеваний или расстройств. Воспаление можно понимать как ответ хозяина на первоначальное повреждение или инфекцию. Симптомы воспаления могут включать, но не ограничиваются ими, покраснение, отек, боль, жар и потерю функции. Воспаление может быть вызвано повышением воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , и повышенной экспрессией фактора транскрипции FOXP3. В некоторых вариантах реализации изобретения указанные воспалительные заболевания включают фиброз или фиброзные заболевания. Типы фиброзных заболеваний включают, но не ограничиваются ими, фиброз легких или легочный фиброз, фиброз печени; фиброз сердца; средостенный фиброз; фиброз брюшной полости; фиброз костного мозга; фиброз кожи; и склеродермию или системный склероз.

[0091] Другое терапевтическое применение соединений по данному изобретению состоит также в лечении аутоиммунных заболеваний или расстройств. Аутоиммунные расстройства следует понимать, как расстройства, в которых собственная иммунная система хозяина реагирует на ткани и вещества, встречающиеся естественным путем в организме хозяина. Аутоиммунные заболевания могут включать, но не ограничиваются ими, следующие: ревматоидный артрит, болезнь Крона, диабет типа 1, системный ювенильный идиопатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, аллогенная трансплантация, экзема, псориаз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, болезнь Верльгофа, приобретенная иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная нейтропения, аутоиммунная гемолитическая анемия, красноклеточная аплазия, связанная с парвовирусом В19, приобретенная аутоиммунность к фактору VIII, приобретенная болезнь Виллебранда, моноклональная гаммапатия, апластическая анемия, истинная эритроцитарная аплазия, анемия Даймонда-Блэкфана, гемолитическая болезнь новорожденного, иммуно-опосредованная рефракторность к переливанию тромбоцитов, гемолитический уремический синдром, синдром Эванса, синдром Гийена-Барре, хроническая демиелинизирующая полирадикулонейропатия, парапротеинемическая IgM демиелинизирующая полиневропатия, миастенический синдром Ламберта-Итона, тяжелая миастения, мультифокальная двигательная нейропатия, синдром скованного человека, паранеопластический энцефаломиелит, сенсорная невропатия с античеловеческими

антителами, миелит, аутоиммунная диабетическая нейропатия, острая идиопатическая невропатия, токсический эпидермальный некролиз, гангрена, гранулема, обыкновенная пузырчатка, буллезная пузырчатка, витилиго, склеродермия, атопический дерматит, системный и диффузный склероз, первичный билиарный цирроз печени, целиакия, герпетиформный дерматит, криптогенный цирроз печени, реактивный артрит, тиреоидит Хашимото, гранулематоз Вегенера, микрополиартрит, синдром Черджа-Строса Типа I и Типа II, аутоиммунные полигландулярные синдромы, IgA зависимый линейный дерматоз, приобретенный буллезный эпидермолиз, узловатая эритема, пузырчатка беременных, рубцовой пемфигоид, смешанная идиопатическая криоглобулинемия, хроническое буллезное заболевание детского возраста, синдром Гудпасчера, склеротический холангит, болезнь Бехтерева, болезнь Бехчета, височный артериит, артериит Такаясу, аутоиммунная крапивница и болезнь Kawasaki.

[0092] Другое терапевтическое применение соединений по данному изобретению состоит также в лечении инфекционных заболеваний или расстройств. Инфекции или инфекционные заболевания вызваны вторжением внешнего патогена. Инфекция может быть вызвана, например, бактерией, грибом, паразитом или вирусом. Бактериальные инфекции включают, но не ограничиваются ими, инфекции стрептококков, инфекции микобактерий, инфекций бацилл, инфекции сальмонеллы, вибрионные инфекции, инфекции спирохет и инфекции нейссерия. Вирусные инфекции включают, но не ограничиваются ими, вирусные инфекции герпеса, вирусные инфекции гепатита, инфекции вируса западного Нила, флавивирусные инфекции, вирусные инфекции гриппа, риновирусные инфекции, папилломавирусные инфекции, парамиксовирусные инфекции и ретровирусные инфекции. В конкретных вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению пригодны для лечения инфекций, которые приводят к воспалительному взрыву цитокина. Неограничивающие примеры таких инфекций включают Эболу и другие вирусные геморрагические вирусы, вызывающие жар, а также малярию. В некоторых вариантах реализации изобретения указанная паразитарная инфекция представляет собой малярийную инфекцию.

[0093] Еще одно терапевтическое применение соединений по данному изобретению состоит также в предупреждении и/или лечении отторжения трансплантата. Ткани, которые трансплантируют, включают (но не ограничиваются ими) целые органы, такие как почки, печень, сердце, легкие; компоненты органов, такие как трансплантаты кожи и роговицы глаза; и клеточные суспензии, такие как клетки костного мозга и культуры клеток, выбранные и выращенные из костного мозга или циркулирующей крови, и переливания цельной крови.

[0094] Другое терапевтическое применение соединений по данному изобретению состоит также в лечении и/или предупреждении аллергии и нежелательных иммунных ответов, связанных с аллергией. Неограничивающий список аллергий и связанных с ними состояний включает, аллергию на пыльцу (например, пыльцу японского кедра), аллергию на плесень, пищевую аллергию (включающую, но не ограничиваясь ими, аллергию на

арахис, лесной орех, молоко, сою, глютен и яйца), аллергию на животное (например, аллергия на собак, кошек, кроликов), аллергию на пылевых клещей, атопический дерматит, аллергический ринит, аллергический отит, аллергическую астму, сухой глаз, глазную аллергию, аллергическую крапивницу, контактный дерматит, анафилаксию, эозинофильный эзофагит.

[0095] Еще одно терапевтическое применение соединений по данному изобретению состоит также в лечении метаболических заболеваний или расстройств. Метаболические заболевания могут быть охарактеризованы как отклонения в способах сохранения энергии у субъекта. Метаболические расстройства могут включать, но не ограничиваясь ими, метаболический синдром, диабет, ожирение, высокое кровяное давление, неалкогольную жировую болезнь печени и сердечную недостаточность.

[0096] Еще одно терапевтическое применение соединений по данному изобретению состоит также в лечении гематологических расстройств. Гематологические заболевания в первую очередь влияют на кровь. Гематологические расстройства могут включать, но не ограничиваясь ими, анемию, множественную миелому, лимфому и лейкоз.

[0097] Еще одно терапевтическое применение соединений по данному изобретению состоит также в лечении сердечно-сосудистых заболеваний или расстройств. Сердечно-сосудистые заболевания влияют на сердце и кровеносные сосуды пациента. Примеры данных состояний включают, но не ограничиваются ими, сердечно-сосудистый стресс, перегрузку давлением, хроническую ишемию, повреждения при инфаркте и реперфузии, гипертонию, инфаркт головного мозга после окклюзии мозговой артерии, атеросклероз, заболевание периферических артерий, гипертрофию сердца, сердечные аритмии, инсульт и сердечную недостаточность.

[0098] Введение описанных соединений может быть достигнуто любым способом введения терапевтических агентов. Данные способы включают системное или локальное введение, такое как пероральное, назальное, парентеральное, трансдермальное, подкожное, вагинальное, трансбуккальное, ректальное или местное введение.

[0099] В зависимости от предполагаемого способа введения, описанные композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой дозированной форме, такой как, например, инъекционные растворы, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с медленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или тому подобное, иногда в единичных дозах, и соответствующей с обычными фармацевтическими практиками. Аналогичным образом, их также можно вводить в внутривенной (болюсной и инфузионной), внутривентриальной, подкожной или внутримышечной форме, все с применением форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

[00100] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично

гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбные жиры, такие как ЕРА или ДНА, или их сложные эфиры или триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, сахарин натрия, глюкоза и/или глицин; b) смазочное вещество, например, кремнезем, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также; c) связующее вещество, например, силикат магния алюминия, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как камедь акации, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при желании; d) разрыхлитель, например, крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; e) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующий агент, такой как Tween 80, Labrasol, ГПМЦ, DOSS, caproyl 909, labrafac, лабрафил, ресеол, транскутол, carmul MCM, carmul PG-12, captex 355, гелуцир, Витамин Е TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) агент, который усиливает поглощение соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, ПЭГ 400, ПЭГ 200.

[00101] Жидкие, особенно инъекционные композиции можно, например, получать путем растворения, диспергирования и т. д. Например, описанное соединение растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водная декстроза, глицерин, этанол и тому подобное, чтобы тем самым образовать инъекционный изотонический раствор или суспензию. Можно применять белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки, для растворения описанных соединений.

[00102] Описанные соединения можно также составлять в виде суппозитория, который может быть получен из жирных эмульсий или суспензий; с применением полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

[00103] Описанные соединения также можно вводить в форме липосомальных систем доставки, таких как небольшие одноламеллярные везикулы, крупные одноламеллярные везикулы и многоламеллярные везикулы. Липосомы могут быть составлены из различных фосфолипидов, включающих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах реализации изобретения пленка липидных компонентов гидратирована водным раствором лекарственного средства с образованием липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564

[00104] Описанные соединения также можно доставлять путем применения моноклональных антител в качестве отдельных носителей, с которыми конъюгированы описанные соединения. Описанные соединения также могут быть конъюгированы с

растворимыми полимерами в качестве таргетируемых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпанамидафенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, описанные соединения могут быть конъюгированы с классом биоразлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, с полимолочной кислотой, полиэpsilon-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полицеталами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте реализации изобретения описанные соединения не связаны ковалентно с полимером, например, с полимером поликарбоновой кислоты или полиакрилатом.

[00105] Парентеральное инъекционное введение как правило применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные растворы могут быть получены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в виде твердых форм, пригодных для растворения в жидкости перед инъекцией.

[00106] Другой аспект данного изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы I и фармацевтически приемлемый носитель. Указанный фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[00107] Композиции могут быть получены в соответствии с обычными способами смешивания, грануляции или покрытия, соответственно, и данные фармацевтические композиции могут содержать от около 0,1% до около 99%, от около 5% до около 90% или от около 1% до около 20% описанного соединения по массе или объему.

[00108] Режим дозирования с применением описанного соединения выбран в соответствии с различными факторами, включающими тип, вид, возраст, массу, пол и состояние пациента; тяжесть состояния, подвергаемого лечению; путь введения; почечную или печеночную функцию у пациента; и конкретное применяемое описанное соединение. Врач или ветеринар, имеющий средние навыки в данной области техники, может легко определить и назначить эффективное количество требуемого лекарственного средства предупреждения, противодействия или купирования развития указанного состояния.

[00109] Эффективные размеры доз описанных соединений при применении для указанных эффектов находятся в диапазоне от около 0,5 до около 5000 мг описанного соединения по мере необходимости для лечения указанного состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать около 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг описанного соединения или в диапазоне от одного количества до другого количества в списке доз. В одном варианте реализации изобретения указанные композиции находятся в форме таблетки, которая может иметь желобок.

[00110] Не желая ограничиваться какой-либо теорией, соединения по данному изобретению могут ингибировать HDAC, такие как HDAC11, взаимодействуя с ионом

цинка (Zn^{2+}) в активном сайте белка через группу гидроксамовой кислоты, связанную с ароматическим кольцом в указанном соединении. Данное связывание может предотвращать взаимодействие иона цинка с его природными субстратами, таким образом ингибируя фермент.

Способы Синтеза Описанных Соединений

[00111] Соединения по данному изобретению могут быть получены различными способами, включающими стандартную химию. Пригодные синтетические пути изображены на схемах приведенных ниже.

[00112] Соединения Формулы I могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, как частично изложено в следующих синтетических схемах и примерах. В схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используют при необходимости в соответствии с общими принципами или химией. Защитные группы используют в соответствии со стандартными методами органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Данные группы снимают на удобной стадии синтеза соединения с использованием методов, очевидных специалистам в данной области техники. Процессы отбора, а также условия реакций и порядок их выполнения должны соответствовать получению соединений Формулы I.

[00113] Специалисту в данной области техники будет понятно, имеют ли соединения Формулы I стереоцентр. Соответственно, данное изобретение включает оба возможных стереоизомера (если в синтезе не указано иное) и включает не только рацемические соединения, но также и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда соединение желательно в виде отдельного энантиомера или диастереомера, оно может быть получено путем стереоселективного синтеза или разделением конечного продукта или любого удобного промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно проводить любым пригодным способом, известным в данной области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

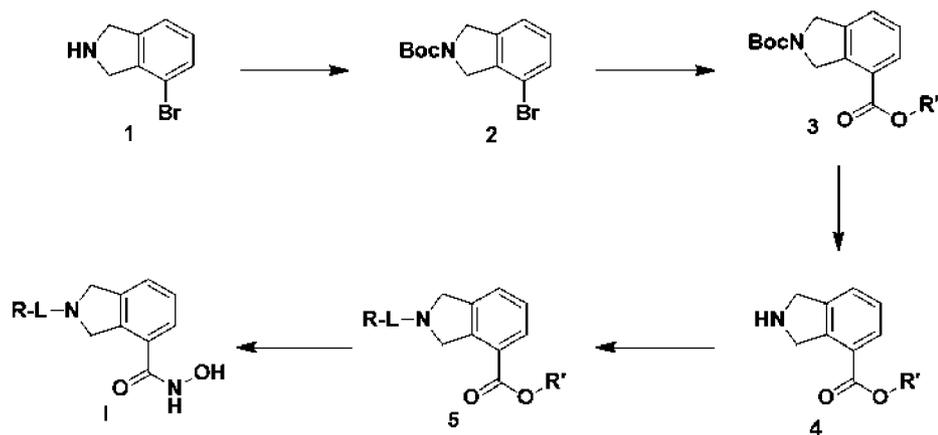
Получение Соединений

[00114] Соединения, описанные в данном документе, могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с помощью известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

[00115] Соединения по данному изобретению могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения Формулы I могут быть синтезированы способами, описанными ниже, вместе с синтетическими методами, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые применяются специалистами в данной области техники. Данные способы включают, но не ограничиваются ими, способы, описанные ниже.

Общие Схемы

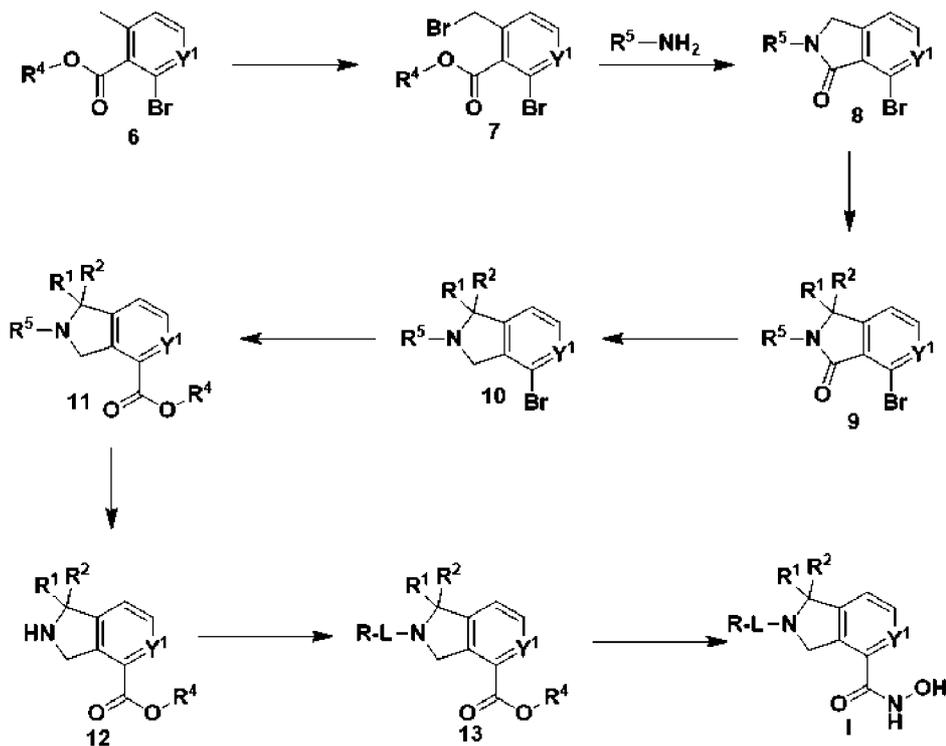
Схема 1



где L и R определены, как указано в Формуле (I).

[00116] Общий способ получения соединений по данному изобретению с использованием коммерчески доступного исходного материала, такого как индолин **1**, приведен на Схеме 1. Защитная группа на аминогруппу изоиндолина **1** может быть поставлена с использованием стандартных условий и защитных групп, таких как трет-бутоксикарбонил (t-Boc), карбоксибензил (Cbz), бензил (Bn) или бензоил (Bz). Защищенный изоиндолин **2** затем карбоксилируют с помощью карбоксилирования, катализируемого металлами, с использованием таких металлов, как палладий или медь, с получением соединения **3**. Последующее снятие защиты с аминогруппы соединения **3** приводит к свободному изоиндолин карбоксилату **4**. Полученный свободный изоиндолин карбоксилат **4** можно дополнительно алкилировать, арилировать, ацилировать или сульфонировать в стандартных условиях с получением промежуточного соединения **5**. Окончательная конденсация промежуточного соединения **5** с гидроксиламином как правило приводит к соединениям Формулы I.

Схема 2



где R^1 , R^2 , L, Y^1 и R определены, как указано в Формуле (I).

[00117] Еще один общий способ получения соединений Формулы I приведен на Схеме 2. Как правило, прекурсор 6 галогенируют с получением соединения 7. Последующее аминирование и циклизация соединения 7 приводит к изоиндолинону 8. Дополнительное необязательное алкилирование, арилирование, ацилирование, аминирование или сульфирование изоиндолинона 8 с получением промежуточного соединения 9 сопровождается хемоселективным восстановлением карбонильной группы с получением изоиндолина 10. Изоиндолин 10 затем карбоксилируют с помощью карбоксилирования, катализируемого металлами, с использованием таких металлов, как палладий или медь. Последующее снятие защиты с защищенного изоиндолин карбоксилата 11 приводит к свободному изоиндолин карбоксилату 12. Полученный свободный изоиндолин карбоксилат 12 можно дополнительно алкилировать, арилировать, ацилировать или сульфировать в стандартных условиях с получением промежуточного соединения 13. Окончательная конденсация промежуточного соединения 13 с гидроксиламином как правило приводит к соединениям Формулы I.

ПРИМЕРЫ

[00118] Данное описание дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не должны быть истолкованы как ограничивающие данное описание в объеме или сущности к конкретным методикам, описанным в данном документе. Следует понимать, что данные примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов реализации изобретения, и тем самым не предусмотрено никаких ограничений на объем данного описания. Следует также понимать, что можно прибегать к различным другим вариантам реализации изобретения, модификациям и их эквивалентам, которые могут являться пригодными специалистам в данной области техники, не отступая от сущности

данного описания и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

[00119] Данное изобретение включает ряд уникальных признаков и преимуществ по сравнению с другими ингибиторами ферментов HDAC, например HDAC11. Например, данное изобретение включает уникальный класс малых молекул терапевтических агентов Формулы I. Данные соединения были разработаны с использованием информации кристаллической структуры белковых комплексов HDAC-Лиганд, а также современных инструментов вычислительной химии. Данные методы привели к разработке новых химических скелетов, которые были итеративно оптимизированы для оптимизации ключевых признаков распознавания между лигандом и рецептором, необходимых для активности.

Список Сокращений

АСN ацетонитрил

АсОН уксусная кислота

AIBN 2,2'-Азобис(2-метилпропионитрил)

СН₃CN ацетонитрил

ДХЭ 1,2-дихлорэтан

ДХМ дихлорметан или метиленхлорид

ДЭА N, N-диэтиламин

ДИПЭА N, N-диизопропилэтиламин

ДМАА N, N-диметилацетамид

ДМФА N, N-диметилформамид

ДМСО диметилсульфоксид

DMTMM 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиний хлорид

dppf бис(дифенилфосфино)ферроцен

EtOAc этилацетат

EtOH этанол

МК муравьиная кислота

ч часы

НАТУ 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоуроний
гексафторфосфат

HBr бромистый водород

HCl хлористый водород

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ-МС жидкостная хроматография - масс-спектрометрия

LiOH гидроксид лития

K₂CO₃ карбонат калия

MeOH метанол

МС масс-спектрометрия

NaOH гидроксид натрия

Na₂SO₄ сульфат натрия

NH_4HCO_3 гидрокарбонат аммония
 NMM 4-метилморфолин
 НМП N-метил-2-пирролидон
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ трис(добензилиденацетон)дипалладий
 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)
 РМВ пара-метоксибензил
 PPh_3 трифенилфосфин
 кт комнатная температура
 RuPhos 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
 RuPhos 2G Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II),
 ТЭА триэтиламин
 ТФА трифторуксусная кислота
 ТГФ тетрагидрофуран
 Xantphos 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
 XPhos 2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-трипропилбифенил
 XPhos 2G Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-трипропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)
 XPhos 3G Дихлорметановый аддукт метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-трипропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия(II)

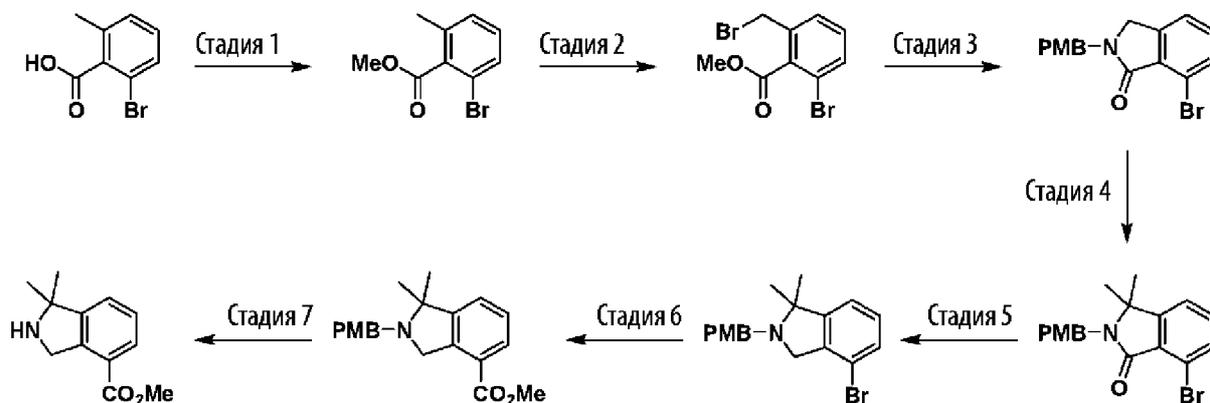
[00120] Если не указано иное, все материалы получали от коммерческих поставщиков и использовали без дополнительной очистки. Безводные растворители получали от Sigma-Aldrich (Милуоки, Висконсин) и использовали как есть. Все реакции, связанные с реагентами, чувствительными к воздуху или влаге, проводили в атмосфере азота.

[00121] Если не указано иное, массовая очистка ВЭЖХ и/или степень чистоты и данные масс-спектрометрии низкого разрешения измеряли либо: (1) Системой ультраэффективной жидкостной хроматографии (УЭЖХ) Waters Acquity (УЭЖХ Waters Acquity с манипулятором образцов и масс-спектрометром Waters Micromass ZQ) с УФ-детектором при 220 нм и с электрораспылением низкого резонанса в режиме положительно заряженных ионов (ESI) (Колонка: Aquity UPLC BEH C₁₈, 1,7 мкм; 2,1×50 мм; градиент: 5-100% Растворителя В (95/5/0,09%: Ацетонитрил/Вода/Муравьиная кислота) в Растворителе А (95/5/0,1%: 10 мМ Формиата аммония/Ацетонитрил/Муравьиная кислота) в течение 2,2 минут, затем 100-5% Растворителя В в Растворителе А в течение 0,01 минут, затем поддержание при 5% Растворителя В в Растворителе А в течение 0,29 минут), либо (2) Системой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) Waters HT2790 Alliance (Waters 996 PDA и масс-спектрометр Waters ZQ Single Quad) с УФ-детектором при 220 нм и 254 нм и с электрораспылением низкого резонанса в режиме (положительно/отрицательно) заряженных ионов (ESI) (Колонка: XBridge Phenyl или C₁₈, 5 мкм; 4,6×50 мм; градиент: 5-95% Растворителя В (95% метанола/5% воды с 0,1%

Муравьиной кислоты) в Растворителе А (95% воды/5% метанола с 0,1% Муравьиной кислоты) в течение 2,5 минут, затем поддержание при 95% Растворителя В в Растворителе А в течение 1 минуты (только степень чистоты и МС низкого разрешения).

[00122] Если не указано иное, спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) снимали либо: (1) Спектрометром Bruker BBFO ASCEND™400 AVANCE III при 400 МГц, либо (2) Спектрометром Bruker BBFO ULTRASHIELD™300 AVANCE III при 300 МГц. Спектры приведены в м.д. (δ) и константы взаимодействия, J, приведены в Герцах (Гц). В качестве внутреннего стандарта использовали Тетраметилсилан (TMS). Масс-спектры снимали с использованием масс-спектрометра Waters ZQ Single Quad (ионная ловушка, ионизация электрораспылением (ESI)).

Промежуточное соединение 1. Метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат



Стадия 1: Метил 2-бром-6-метилбензоат

[00123] (Триметилсилил)дiazометан (2 М в диэтиловом эфире, 200 мл, 400 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-6-метилбензойной кислоты при 10 °С (21,4 г, 99,51 ммоль) в метаноле (100 мл) и толуоле (300 мл) и полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10)) с получением метил 2-бром-6-метилбензоата (15 г, 66%) в виде бесцветного масла. МС: (ESI, m/z): 228.

Стадия 2: Метил 2-бром-6-(бромметил)бензоат

[00124] N-Бромсукцинимид (10,42 г, 58,55 ммоль) и пероксид бензоила (1,4 г, 5,46 ммоль, 0,10 экв) добавляли к раствору метил 2-бром-6-метилбензоата (13,4 г, 58,5 ммоль) в четыреххлористом углероде (350 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 80°C и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры на водяной бане. Смесью фильтровали и фильтрат промывали 500 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением метил 2-бром-6-(бромметил)бензоата (18 г, 100%) в виде желтого масла.

Стадия 3: 7-бром-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-он

[00125] Раствор метил 2-бром-6-(бромметил)бензоата (18,0 г, 58,5 ммоль), пара-метоксибензиламина (8,1 г, 59,05 ммоль) и триэтиламина (12,25 мл, 87,95 ммоль) в метаноле (700 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Полученную смесь охлаждали до

комнатной температуры с помощью водяной бани и упаривали под вакуумом. Затем смесь гасили добавлением 500 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2x500 мл дихлорметана, промывали 1000 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1)) с получением 7-бром-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (7,1 г, 37%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 332 [M+H]⁺

Стадия 4: 7-бром-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметилизоиндолин-1-он

[00126] Суспензию гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 7,44 г, 310,00 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) вносили в 3-горлую круглодонную колбу на 500 мл и продували и поддерживали инертную атмосферу азота. Далее по каплям добавляли раствор 7-бром-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-1-она (8,82 г, 26,55 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. При перемешивании по каплям добавляли метил иодид (15,1 г, 106,34 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь медленно выливали в 1000 мл воды со льдом. Полученный раствор экстрагировали 2x300 мл этилацетата, и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1x500 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2)) с получением 7-бром-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметилизоиндолин-1-она (5,8 г, 61%) в виде бесцветного масла. МС: (ESI, m/z): 360 [M+H]⁺

Стадия 5: 4-бром-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизоиндолин

[00127] В герметичную пробирку на 500 мл вносили 7-бром-2-(4-метоксибензил)-3,3-диметилизоиндолин-1-он (5,8 г, 16,10 ммоль) и комплекс боран-ТГФ (1,0 М, 200 мл, 200 ммоль) и полученный раствор перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры на водяной бани и переносили в 3-горлую круглодонную колбу на 1000 мл. Реакционную смесь гасили добавлением 300 мл метанола и перемешивали в течение 3 часов при 80 °С. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры с помощью водяной бани и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10)) с получением 4-бром-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизоиндолина (4,6 г, 83%) в виде желтой жидкости. МС: (ESI, m/z): 346 [M+H]⁺

Стадия 6: метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат

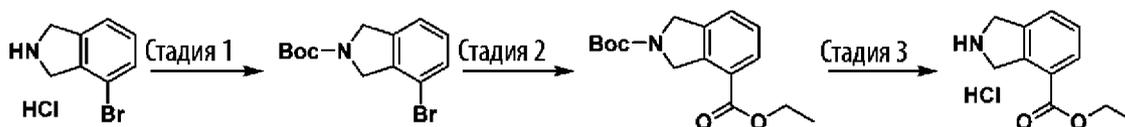
[00128] В реактор для давления на 250 мл вносили раствор 4-бром-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизоиндолина (4,5 г, 13,00 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлоропалладия (II) с дихлорметаном (2,13 г, 2,6 ммоль), триэтиламина (5,42 мл, 38,94 ммоль) в метаноле (60 мл). Вводили газообразный диоксид углерода (60 атм) и полученный раствор перемешивали при 130°C в течение 24 часов. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10)) с получением метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (2 г, 47%) в виде сероватого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 326 [M+H]⁺

Стадия 7: метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат

[00129] В раствор метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (4 г, 12,29 ммоль), гидроксида палладия на угле (1,2 г) и концентрированной HCl (4 мл) в метаноле (500 мл) вводили газообразный водород. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом. Добавляли раствор карбоната калия (10% водный, 50 мл) и полученный раствор экстрагировали 2x50 мл дихлорметана, промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (2 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС: (ESI, m/z): 206 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 2. Этил изоиндолин-4-карбоксилат



Стадия 1: трет-бутил 4-бромизоиндолин-2-карбоксилат

[00130] Раствор 4-бромизоиндолин гидрохлорида (8,00 г, 34,33 ммоль) в дихлорметане (20 мл) и триэтиламина (14,3 мл, 103,0 ммоль) охлаждали до 0°C и затем добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (15,0 г, 68,73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем гасили добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл дихлорметана, промывали 1x50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5)) с получением трет-бутил 4-бромизоиндолин-2-карбоксилата (9 г, 75%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 242 [M-t-Bu+H]⁺

Стадия 2: 2-(трет-бутил) 4-этил изоиндолин-2,4-дикарбоксилат

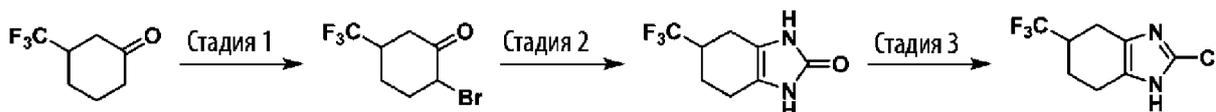
[00131] Диоксид углерода (г, 60 атм) вводили в реактор для давления на 100 мл, содержащий раствор трет-бутил 4-бром-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-карбоксилата (2,00 г, 6,71 ммоль), триэтиламин (2,80 мл, 20,1 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлоропалладия (II) с дихлорметаном (820 мг, 1,12 ммоль) в этаноле (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Реакционную смесь упаривали под вакуумом и затем гасили добавлением 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл этилацетата, промывали 100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10)) с получением 2-(трет-бутил) 4-этил изоиндолин-2,4-дикарбоксилата (1,67 г, 85%) в виде сероватого твердого вещества. МС:

(ESI, m/z): 292 [M+H]⁺

Стадия 3: этил изоиндолин-4-карбоксилат гидрохлорид

[00132] Раствор 2-(трет-бутил) 4-этил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2,4-дикарбоксилата (1,67 г, 5,73 ммоль) в HCl (2 М в 1,4-диоксане, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь упаривали под вакуумом с получением этил изоиндолин-4-карбоксилат гидрохлорида (1,42 г) в виде серого твердого вещества которое использовали без дополнительной очистки. МС: (ESI, m/z): 192 [M-HCl+H]⁺

Промежуточное соединение 3. 2-хлор-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол



Стадия 1: 2-бром-5-(трифторметил)циклогексан-1-он

[00133] Бром (3,2 г, 20,02 ммоль) добавляли по каплям к раствору 3-(трифторметил)циклогексан-1-она (3 г, 18,06 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением 200 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×200 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 200 мл 1 М водного раствора гидрокарбоната натрия и затем промывали 200 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-бром-5-(трифторметил)циклогексан-1-она (4,7 г) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС: (ESI, m/z): 245 [M+H]⁺

Стадия 2. 5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

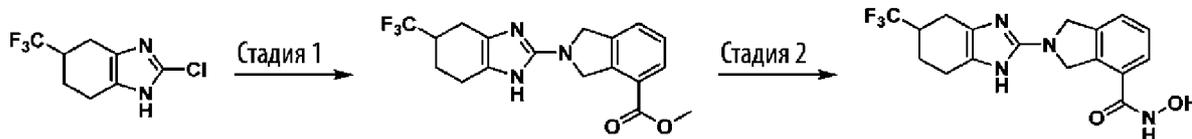
[00134] Раствор 2-бром-5-(трифторметил)циклогексан-1-она (4,70 г, 19,18 ммоль), мочевины (3,47 г, 57,8 ммоль), ацетата аммония (4,60 г, 59,7 ммоль) и уксусной кислоты (3,4 мл, 60 ммоль) в воде (100 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры с помощью водяной бани со льдом. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили с получением 5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (1,4 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС: (ESI, m/z): 207 [M+H]⁺

Стадия 3. 2-хлор-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол

[00135] Смесь 5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (500 мг, 2,43 ммоль) в оксихлориде фосфора (5 мл) перемешивали при 90°С в течение ночи. Затем реакционную смесь выливали в 20 мл воды. Значение pH данного раствора довели до 8 2 М водным раствором карбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали 3×20 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 20 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле

(элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5)) с получением 2-хлор-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазола (300 мг, 55%) в виде коричневого масла. МС: (ESI, m/z): 225 [M+H]⁺

Пример 1-1. N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



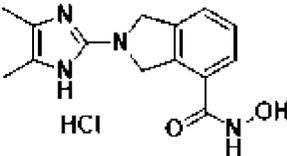
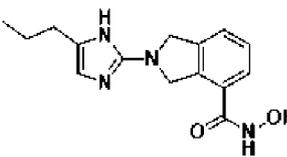
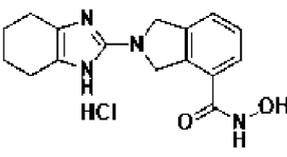
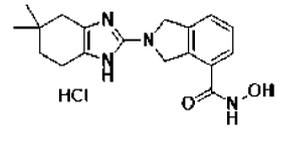
Стадия 1. метил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

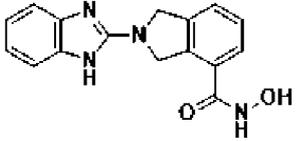
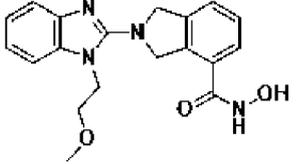
[00136] Раствор 2-хлор-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазола (200 мг, 0,89 ммоль), метил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (95 мг, 0,446 ммоль), водного раствора хлористого водорода (6 М, 0,05 мл) в бутан-1-оле (3 мл) облучали микроволновым излучением при 170°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили добавлением 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл дихлорметана, промывали 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:5)) с получением метил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (107 мг, 66%) в виде серого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 366 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

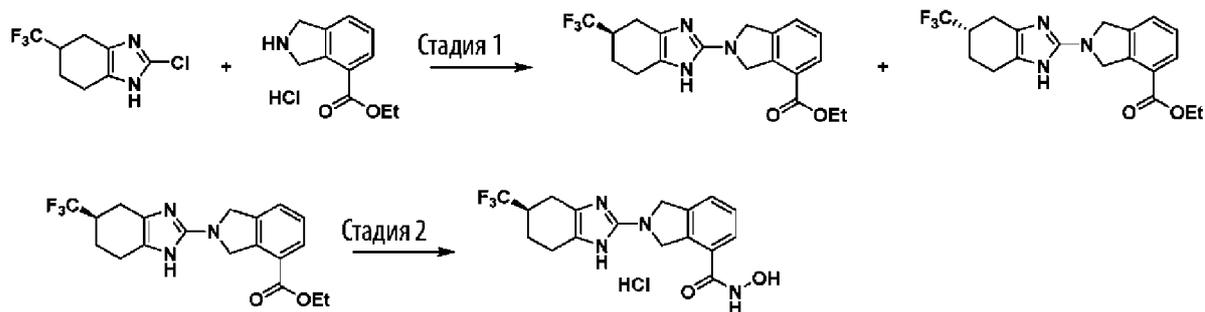
[00137] В герметичную пробирку на 10 мл вносили 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат (100 мг, 0,27 ммоль), раствор гидроксиламина (50% в воде, 1,0 мл, 16,2 ммоль), водный раствор гидроксида натрия (1,0 М, 0,55 мл, 0,55 ммоль), тетрагидрофуран (4,0 мл) и метанол (1,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и упаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: X Bridge C18, 19x150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% ТФА, Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 30% В до 70% В в течение 10 минут; 254 нм. Собранные фракции упаривали с получением N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (32 мг, 32%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСO-d₆+D₂O, 400 МГц), δ (м.д.): 6,85-6,68 (м, 3H), 4,32 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 2,05-1,87 (м, 5H), 1,46 (уш, 1H), 1,03 (уш, 1H), МС: (ESI, m/z): 367 [M+H]⁺

[00138] Данные соединения получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид.

Прим ер.	Структура	Название	¹ H ЯМР	(ESI, <i>m/z</i>) [M+H] ⁺
1-2		2-(4,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид	(ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц, м.д.): 12,29 (с, 2H), 11,33 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 1H), 5,00 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 2,08 (с, 6H)	273 [M-HCl+H] ⁺
1-3		N-гидрокси-2-(5-пропил-1H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО- <i>d</i> ₆ +D ₂ O, 400 МГц, м.д.): 6,84-6,68 (м, 3H), 5,91 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,08 (с, 2H), 1,77-1,75 (м, 2H), 0,92-0,83 (м, 2H), 0,25-0,13 (м, 3H).	287
1-4		N-гидрокси-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид	(ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц, м.д.): 12,43 (с, 2H), 11,33 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 7,79-7,57 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 2,45 (уш, 4H), 1,75 (уш, 4H).	299 [M-HCl+H] ⁺
1-5		2-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид	(ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц, м.д.): 12,38 (уш, 2H), 11,33 (с, 1H), 9,11 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,54-7,43 (м, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 2,45-2,31 (м, 2H), 2,26 (с, 1H), 1,77-1,70 (м, 1H), 1,61-1,54 (м, 2H), 1,26 (с, 2H), 1,08-1,00 (м, 4H)	327 [M-HCl+H] ⁺

1-6		2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндол ин-4-карбоксамид	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 10,37-11,85 (м, 2 H) 8,16 (с, 1 H) 7,52-7,66 (м, 2 H) 7,37-7,48 (м, 1 H) 7,24 (дд, <i>J</i> =5,72, 3,08 Гц, 2 H) 6,96 (дд, <i>J</i> =5,86, 3,22 Гц, 2 H) 5,06 (уш с, 2 H) 4,85 (с, 2 H)	287 [M+H] ⁺
1-7		N-гидрокси-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 11,15 (уш с, 1 H) 9,07 (уш дд, <i>J</i> =5,86, 2,64 Гц, 1 H) 7,47-7,52 (м, 1 H) 7,36 (д, <i>J</i> =7,33 Гц, 1 H) 7,21-7,30 (м, 2 H) 6,95 (тд, <i>J</i> =7,11, 1,61 Гц, 3 H) 5,13 (с, 2 H) 4,95 (с, 2 H) 4,36 (уш т, <i>J</i> =5,57 Гц, 2 H) 3,67 (т, <i>J</i> =5,42 Гц, 2 H) 3,18 (с, 3 H)	353 [M+H] ⁺

Пример 2-1. (R)-N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид



Стадия 1. (R)- и (S)-этил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00139] В герметичную пробирку на 30 мл вносили 2-хлор-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-1,3-бензодиазол (453 мг, 2,02 ммоль), бутан-1-ол (10 мл), этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорид (680 мг, 2,99 ммоль) и водный раствор хлористого водорода (6 М, 0,05 мл). Реакционную смесь облучали микроволновым

излучением при 170 °С в течение 1,5 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 1×50 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью хлороформ/метанол (1:10)) с получением 304 мг рацемического соединения. Данный материал дополнительно очищали хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, ChiralPak IB 4,6×250 мм, 5 мкм ВЭЖХ хиральная-А(IV)001 IB00CE-LA026; подвижная фаза, гексан (0,1% ДЭА):EtOH=90:10; Скорость потока: 1 мл/мин, ВУ1: 1,94, ВУ2: 2,67, Детектор, 254 нм. Первый элюирующий изомер (ВУ=1,94 мин.) собирали и упаривали под вакуумом с получением (R)-этил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (101 мг, 13%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 366 [M+H]⁺. Абсолютная стереохимия предварительно задана.

[00140] Второй элюирующий изомер (ВУ=2,67 мин.) собирали и упаривали с получением (S)-этил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (96 мг, 13%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 366 [M+H]⁺. Абсолютная стереохимия предварительно задана.

Стадия 2. (R)-N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид

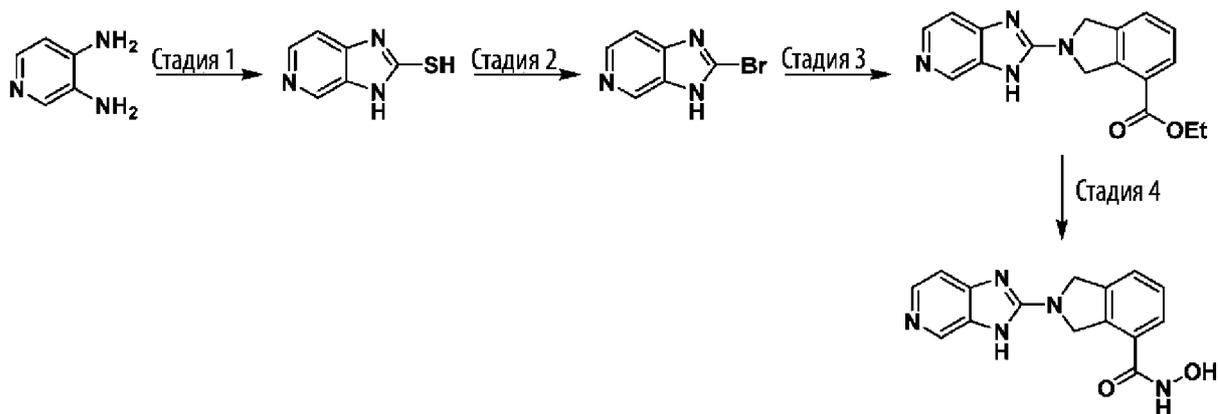
[00141] Раствор (R)-этил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль), гидроксиламина (50% в воде, 2,8 мл, 42,2 ммоль), 1 М водного раствора гидроксида натрия (1,05 мл, 1,05 ммоль), ТГФ (4,0 мл) и метанола (1,0 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0 °С и значение рН данного раствора доводили до 6 водным раствором HCl (6,0 М). Полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Колонка: Колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,1% МК и ACN (5,0% ACN вплоть до 30,0% в течение 9 минут); Детектор: УФ 254, 220 нм. Собранную фракцию упаривали и затем лиофилизировали с 1 мл 2 М водного раствора HCl с получением (R)-N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорида (14,4 мг, 14%) в виде сероватого твердого вещества. 1H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц), δ (м.д.): 12,54 (с, 2H), 11,31 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 7,65-7,58 (м, 2H), 7,48-7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,80 (с, 2H), 2,86-2,71 (м, 2H), 2,60-2,59 (д, J=3 Гц, 3H), 2,15-2,07 (т, J=13,2 Гц, 1H), 1,77-1,63 (м, 1H). МС: (ESI, m/z): 367 [M-HCl+H]⁺. Абсолютная стереохимия предварительно задана.

Пример 2-2. (S)-N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид

[00142] (S)-N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид получали из (S)-этил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата

(100 мг, 0,25 ммоль) в соответствии с методикой, приведенной выше, с получением (R)-N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорида в виде 3,3 мг (3%) сероватого вещества. 1H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц), δ (м.д.): 12,05 (с, 2H), 11,33 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 7,66-7,59 (м, 2H), 7,50-7,45 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 2,87-2,84 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,79-2,72 (т, $J=15,3$ Гц, 1H), 2,60-2,58 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 2,16-2,13 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 1,75-1,66 (м, 1H). МС: (ESI, m/z): 367 $[M+H-Cl]^+$. Абсолютная стереохимия предварительно задана.

Пример 3-1. N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. 3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-тиол

[00143] Раствор пиридин-3,4-диамина (1,00 г, 9,16 ммоль), сероуглерода (14,00 г, 183,9 ммоль) и гидроксида калия (1,56 г, 27,8 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали в течение ночи при 90 °С. Полученный раствор разбавляли 50 мл воды и значение рН данного раствора доводили до 6-6 М водным раствором HCl. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили с получением 3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-тиола (500 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС: (ESI, m/z): 152 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 2-бром-3H-имидазо[4,5-с]пиридин

[00144] Бром (837 мг, 5,24 ммоль) добавляли к раствору 3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-тиола (400 мг, 2,65 ммоль) в HBr/AcOH (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем разбавляли 100 мл воды. Значение рН данного раствора доводили до 5-2 М водным раствором гидроксида натрия. Полученный раствор экстрагировали 100 мл этилацетата и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью дихлорметан/метанол (10:1)) с получением 2-бром-3H-имидазо[4,5-с]пиридина (250 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 198 $[M+H]^+$.

Стадия 3. Этил 2-(3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

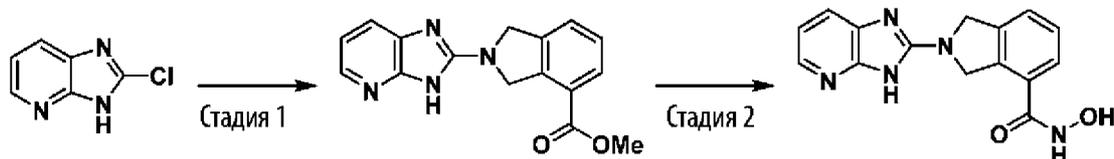
[00145] В пробирку для микроволновой печи на 10 мл вносили раствор 2-бром-3H-имидазо[4,5-с]пиридина (130 мг, 0,66 ммоль), этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-

карбоксилат гидрохлорида (150 мг, 0,66 ммоль) и HCl (6 M, 1 капля) в бутан-1-оле (4 мл). Реакционную смесь облучали микроволновым излучением при 160 °С в течение 30 минут. Полученный раствор разбавляли 15 мл воды и экстрагировали 3×15 мл дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением этил 2-(3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (90 мг, 44%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 309 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00146] Раствор этил 2-(3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (90 мг, 0,29 ммоль), гидроксиламина (50% в воде, 0,6 мл, 17,4 ммоль), 1 M водного раствора гидроксида натрия (0,58 мл, 0,58 ммоль), ТГФ (4,0 мл) и метанола (1,0 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Waters I): Колонка: SunFire Prep C18, 5 мкм, 19×100 мм; подвижная фаза: Вода (0,05% NH₄HCO₃) и CH₃CN (5% CH₃CN вплоть до 12% в течение 11 минут); Детектор, УФ 220/254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида (2,2 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО 400 МГц, м.д.): δ 8,42 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,63-7,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,56-7,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,22-7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,88 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 296 [M+H]⁺.

Пример 4-1. N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. метил 2-(3H-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

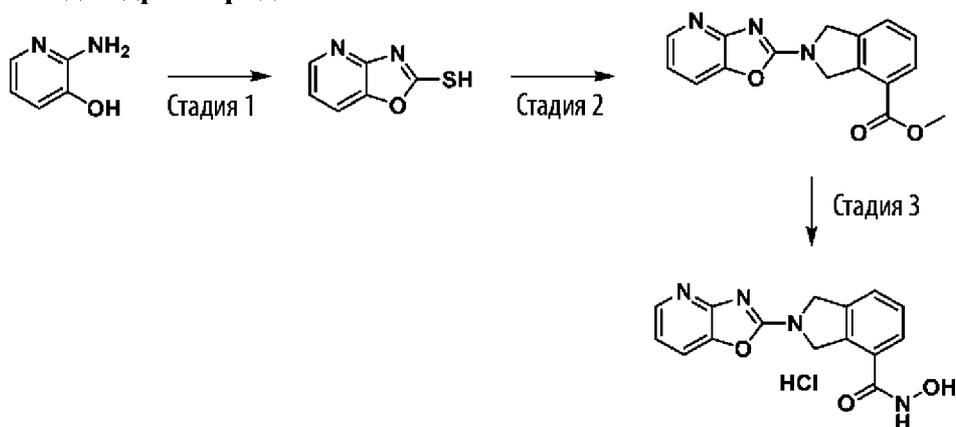
[00147] В герметичную пробирку на 10 мл вносили 2-хлор-3H-имидазо[4,5-б]пиридин (72 мг, 0,47 ммоль), н-бутанол (3 мл), метил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорид (100 мг, 0,47 ммоль) и 6 M водный раствор хлористого водорода (1 капля). Реакционную смесь облучали микроволновым излучением при 180 °С в течение 90 минут. Затем реакционную смесь гасили добавлением 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×50 мл этилацетата, промывали 2×50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью дихлорметан/метанол (1:10)) с получением метил 2-(3H-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (50 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 295 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-б]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00148] Гидроксиламин (50% в воде, 674 мг, 10,2 ммоль) и 1 M водный раствор

гидроксида натрия (0,34 мл, 0,34 ммоль) добавляли к раствору метил 2-[3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (50 мг, 0,17 ммоль) в метанол/ТГФ (1:4, 2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Waters III: Колонка: X Bridge RP18, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% NH₄HCO₃, Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 30% В до 70% В в течение 10 минут; 254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида (8 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО 400 МГц, м.д.): δ 7,86 (с, 1H), 7,65-7,39 (м, 4H), 6,96 (с, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,86 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 296 [M+H]⁺.

Пример 5-1. N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида гидрохлорид



Стадия 1. оксазоло[4,5-b]пиридин-2-тиол

[00149] Раствор 2-аминопиридин-3-ола (3,00 г, 27,24 ммоль), сероуглерода (41,45 г, 544,8 ммоль) и гидроксида калия (5,40 г, 96,24 ммоль) в этаноле (50 мл) перемешивали в течение 2 часов при 90 °С. Затем реакцию гасили добавлением 150 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×150 мл этилацетата. Значение pH данных объединенных водных слоев доводили до 6-6 М водным раствором HCl и затем экстрагировали 3×150 мл этилацетата. Органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением оксазоло[4,5-b]пиридин-2-тиола (3,0 г, 71%) в виде красного твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 153 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-[[1,3]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат

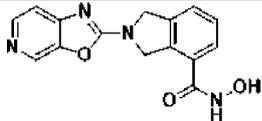
[00150] Пробирку для микроволновой печи на 10 мл продували и поддерживали в инертной атмосфере азота, вносили раствор оксазоло[4,5-b]пиридин-2-тиола (142 мг, 0,93 ммоль) и метил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (100 мг, 0,47 ммоль) в НМП (5 мл). Реакционную смесь облучали микроволновым излучением при 160 °С в течение 30 минут и затем разбавляли 15 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×15

мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 50% этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-[[1,3]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (60 мг, 43%) в виде серого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 296 [M+H]⁺.

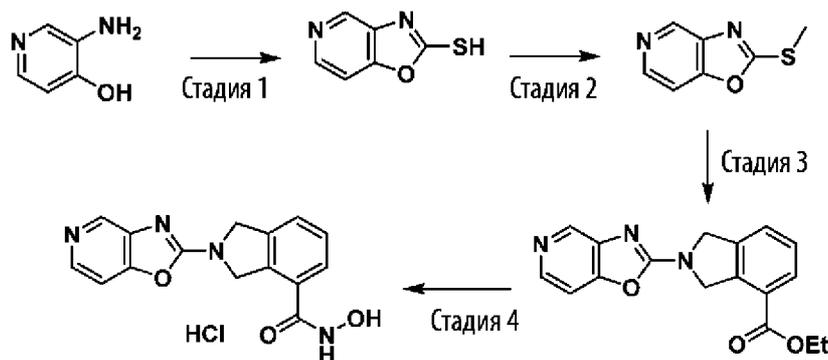
Стадия 3. N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид

[00151] Гидроксиламин (50% в воде, 0,40 мл, 6,0 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,40 мл, 0,40 ммоль) добавляли к раствору метил 2-[[1,3]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (60 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ:MeOH (4:1, 3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Xbridge RP18 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% МК) и MeCN (5% CH₃CN вплоть до 23% в течение 7 минут); Детектор, УФ 220/254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с 1 мл 2 М водного раствора HCl с получением N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорида (11,7 мг, 17%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMCO+D₂O, 300 МГц, м.д.): δ 8,25-8,16 (м, 2H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,52-7,47 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,06 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 297 [M+H]⁺.

[00152] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорида.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺
5-2		N-гидрокси-2-(оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(DMCO, 300 МГц, м.д.): 11,16 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,31-8,30 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,37-7,35 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,99 (с, 2H)	297

Пример 6-1. N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид



Стадия 1. оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиол

[00153] Раствор 3-аминопиридин-4-ола (2 г, 18,16 ммоль), гидроксида калия (3,6 г, 64,16 ммоль) и сероуглерода (27,4 г, 360 ммоль) в этаноле (20 мл) перемешивали в течение ночи при 90°C на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили добавлением 50 мл воды. Значение pH данного раствора доводили до 7-6 М водным раствором HCl. Полученный раствор экстрагировали 3x100 мл этилацетата, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 дихлорметан/метанол) с получением оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиола (1 г, 36%) в виде коричневого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 153 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-(метилтио)оксазоло[4,5-с]пиридин

[00154] Раствор оксазоло[4,5-с]пиридин-2-тиола (300 мг, 1,97 ммоль), карбоната калия (276 мг, 2,00 ммоль) и метил иодида (273 мг, 1,20 экв) в N, N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и объединенные органические слои промывали 30 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-(метилтио)оксазоло[4,5-с]пиридина (250 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 167 [M+H]⁺.

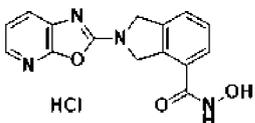
Стадия 3. этил 2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00155] Раствор 2-(метилтио)оксазоло[4,5-с]пиридина (60 мг, 0,36 ммоль) и этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (40 мг, 0,18 ммоль) в НМП (2 мл) облучали микроволновым излучением при 160°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x10 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ТСХ (элюирование смесью 10:1 дихлорметан/метанол) с получением этил 2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (30 мг, 27%) в виде коричневого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 310 [M+H]⁺.

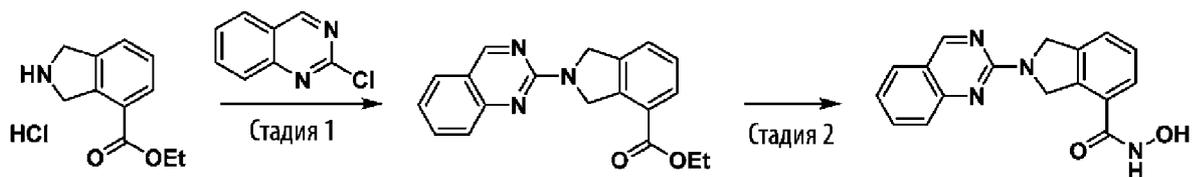
Стадия 4. N-гидокси-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид

[00156] Гидроксиламин (50% в воде, 0,37 мл, 6,0 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,10 мл, 0,10 ммоль) добавляли к раствору этил 2-[[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-карбоксилата (30 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (X-Bridge): Колонка: RP18 19×150; Подвижная фаза: А: 0,05% МК, В: АСН 8-30/8 минут; Детектор, 254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с 1 мл 2 М водного раствора HCl с получением N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида гидрохлорида (7,7 мг, 24%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ (м.д.): 1,36 (с, 1H), 10,28-10,08 (уш, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,64-8,62 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,21-8,19 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,70-7,61 (м, 2H), 7,51-7,46 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,17 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 297 [M-HCl+H]⁺

[00157] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида гидрохлорида.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺
6-2		N-гидрокси-2-(оксазоло[5,4-в]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида гидрохлорид	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 11,28 (с, 1H), 7,93-7,90 (м, 1H), 7,91-7,59 (м, 3H), 7,48-7,43 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,29-7,22 (м, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,98 (с, 2H).	297

Пример 7-1. N-гидрокси-2-(хиназолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида гидрохлорид



Стадия 1: этил 2-(хиназолин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-карбоксилат

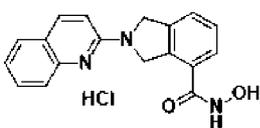
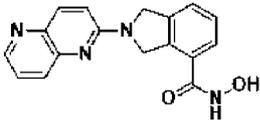
[00158] Раствор этил 2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-карбоксилата гидрохлорида (91,7 мг, 0,40 ммоль), 2-хлорхиназолина (60 мг, 0,36 ммоль) и 6 М водного раствора HCl (1 капля) в н-бутаноле (3 мл) облучали микроволновым излучением при 170°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл дихлорметана и объединенные органические слои промывали 1×10 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 дихлорметан/метанол) с получением этил 2-(хиназолин-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-

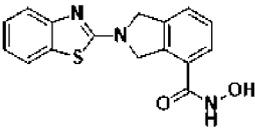
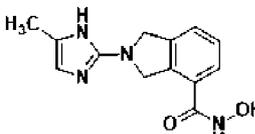
изоиндол-4-карбоксилата (92 мг, 79%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 320 $[M+H]^+$.

Стадия 2: N-гидрокси-2-(хиназолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид

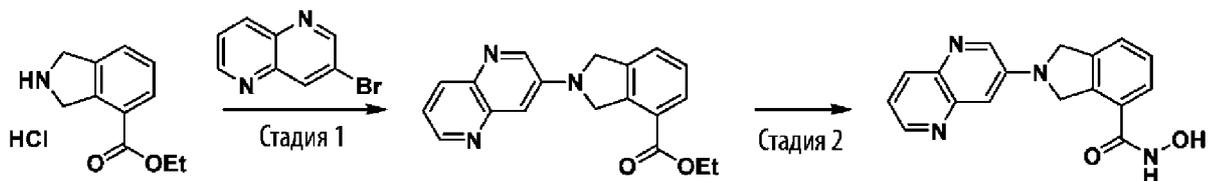
[00159] Гидроксиламин (50% в воде, 1,1 мл, 17,3 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,58 мл, 0,58 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(хиназолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (92 мг, 0,29 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: SunFire Prep C18, 5 мкм, 19×100 мм; подвижная фаза, Вода (0,1% МК) и CH_3CN (3% CH_3CN вплоть до 18% в течение 9 минут); Детектор, УФ 220/254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(хиназолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид (2,0 мг, 2%) в виде желтого твердого вещества. 1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц, м.д.): δ 11,29 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,35-8,33 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,78-7,76 (м, 1H), 7,64-7,62 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,50-7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,24 (с, 2H), 5,06 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 307 $[M+H]^+$.

[00160] Данные соединения получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-2-(хиназолин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид:

Пример.	Структура	Название	1H -ЯМР	(ESI, m/z) $[M+H]^+$
7-2		N-гидрокси-2-(хиназолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 11,44 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,25-7,84 (м, 3H), 7,75-7,39 (м, 5H), 5,47 (с, 2H), 5,17 (с, 2H)	306
7-3		N-гидрокси-2-(1,5-нафтиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 11,32-11,16 (уш, 1H), 9,16 (уш, 1H), 8,58-8,56 (м, 1H), 8,16-8,13 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 8,08-8,00 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 3H), 7,49-7,40 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,25-7,22 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,95 (с, 2H)	307

7-4		2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 9,18 (уш, 1H), 7,83 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,64-7,54 (м, 3H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,34-7,30 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11-7,07 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,90 (с, 2H)	312
7-5		N-гидрокси-2-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 8,20 (с, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,62 (с, 2H) 2,05 (с, 3H).	259

Пример 8-1. N-гидрокси-2-(1,5-нафтиридин-3-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. этил 2-(1,5-нафтиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат

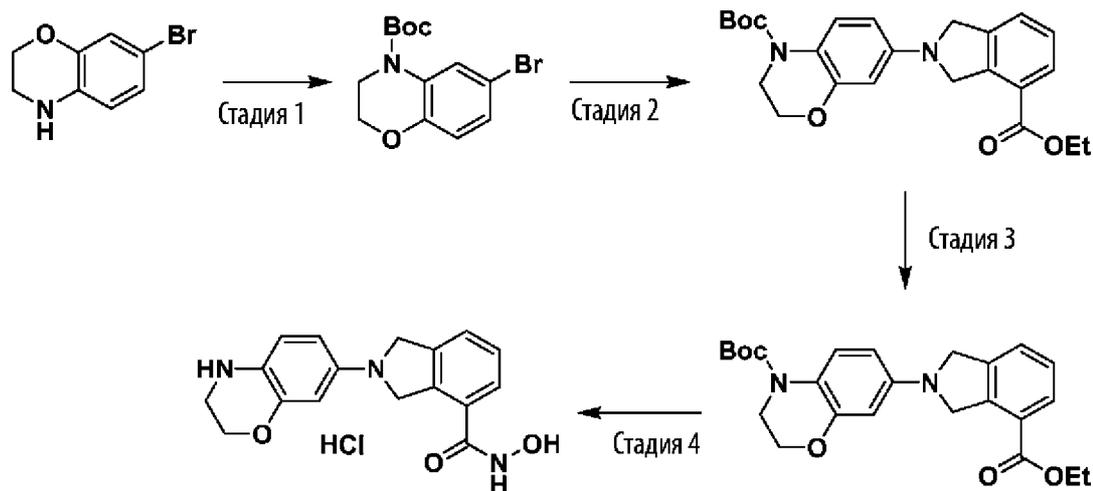
[00161] Раствор этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (80 мг, 0,35 ммоль), 3-бром-1,5-нафтиридина (144 мг, 0,69 ммоль), аддукта $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ с хлороформом (18,2 мг, 0,018 ммоль), XantPhos (20,3 мг, 0,04 ммоль) и карбоната цезия (344 мг, 1,06 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2x20 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали 1x10 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 20:1 дихлорметан/метанол) с получением этил 2-(1,5-нафтиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (110 мг, 98%) в виде красного твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. N-гидрокси-2-(1,5-нафтиридин-3-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00162] Гидроксиламин (50% в воде, 1,3 мл, 20,7 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,69 мл, 0,69 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(1,5-нафтиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (110 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.

Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: SunFire Prep C18, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, Вода (0,1% МК) и CH₃CN (5% CH₃CN вплоть до 20% в течение 8 минут). Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(1,5-нафтиридин-3-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (17,4 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц, м.д.): δ 11,23 (уш, 1H), 9,13 (уш, 1H), 8,82-8,75 (м, 2H), 8,25-8,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,61-7,59 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,47-7,39 (м, 2H), 7,23-7,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,89 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 307 [M+H]⁺

Пример 9-1. 2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид



Стадия 1. трет-бутил 7-бром-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат

[00163] Раствор 7-бром-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазина (600 мг, 2,80 ммоль), ди-tert-бутил дикарбоната (1,82 г, 8,33 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (203 мг, 1,66 ммоль) в пиридине (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил 7-бром-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-4-карбоксилата (440 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 2. трет-бутил 7-[4-(этоксикарбонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-4-карбоксилат

[00164] Раствор трет-бутил 7-бром-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-4-карбоксилата (440 мг, 1,40 ммоль), этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (159,7 мг, 0,70 ммоль), аддукта Pd₂(dba)₃ с хлороформом (36,2 мг, 0,035 ммоль), RuPhos (32,6 мг, 0,07 ммоль) и карбоната цезия (685 мг, 2,10 ммоль) в толуоле (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь гасили добавлением 10 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 2x10 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали 10 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10)) с получением трет-бутил 7-[4-(этоксикарбонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-2-ил]-3,4-

дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-карбоксилата (220 мг, 74%) в виде красного твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 425 [M+H]⁺.

Стадия 3. этил 2-(3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-карбоксилат

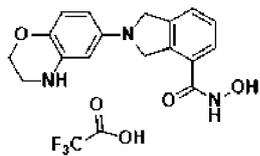
[00165] Раствор трет-бутил 7-[4-(этоксикарбонил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-2-ил]-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-4-карбоксилата (210 мг, 0,49 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,5 мл) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем упаривали под вакуумом. Добавляли воду (20 мл) и значение рН данного раствора доводили до 8 2 М раствором карбоната калия. Полученный раствор экстрагировали 2x20 мл дихлорметана и объединенные органические слои промывали 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (2:1)) с получением этил 2-(3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-карбоксилата (80 мг, 50%) в виде зеленого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 325 [M+H]⁺.

Стадия 4. 2-(3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-карбоксамид

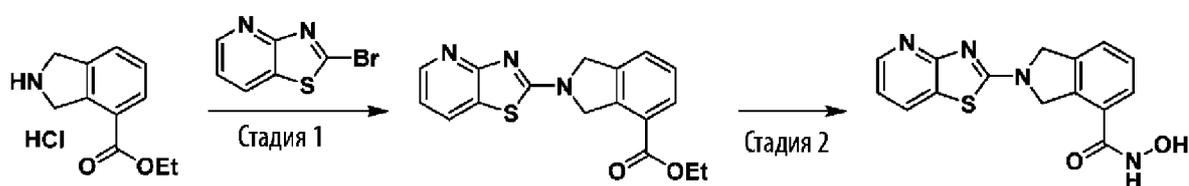
[00166] Гидроксиламин (50% в воде, 0,90 мл, 14,7 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,25 мл, 0,25 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-карбоксилата (40 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Значение рН данного раствора доводили до 3 6 М водным раствором HCl. Полученную смесь упаривали под вакуумом, разбавляли 10 мл тетрагидрофурана и твердые вещества удаляли фильтрованием. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Преп. Колонка XBridge VEN C18 OBD, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; подвижная фаза, вода с 0,05% ТФА и ACN (10,0% ACN вплоть до 25,0% в течение 10 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 2-(3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-карбоксамида (2,9 мг, 7%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO, 300 МГц, м.д.): δ 11,19 (уш, 1H), 10,93 (уш, 1H), 9,07 (уш, 1H), 7,57-7,52 (т, J=7,95 Гц, 2H), 7,42-7,37 (т, J=7,65 Гц, 1H), 7,20-7,03 (м, 1H), 6,35-6,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,48 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 312 [M-HCl+H]⁺.

[00167] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для 2-(3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-ил)-N-гидрокси-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-4-карбоксамида.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺

9-2		2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксази-н-6-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид 2,2,2-трифторацетат	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 11,13 (уш, 1H), 7,52-7,50 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,37-7,31 (м, 1H), 6,59-6,56 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 5,96-5,85 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,28 (с, 2H)	312
-----	---	---	---	-----

Пример 10-1. N-гидрокси-2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. этил 2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

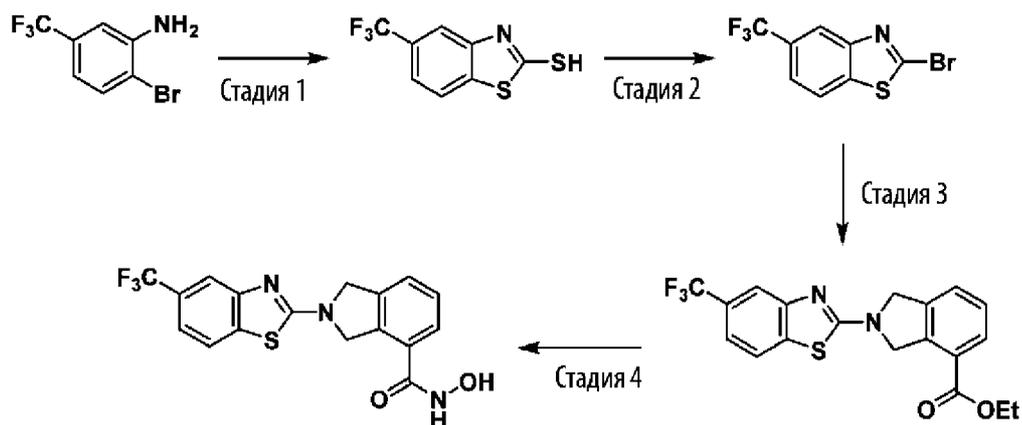
[00168] Раствор 2-бром-[1,3]тиазоло[4,5-b]пиридина (285 мг, 1,33 ммоль), этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (100 мг, 0,44 ммоль), RuPhos 2G (51 мг, 0,044 ммоль), RuPhos (32 мг, 0,044 ммоль) и карбоната цезия (645 мг, 1,98 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи на масляной бане. Остаток растворяли в 20 мл дихлорметан-метанол (10:1), твердые вещества отфильтровывали и полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (99:1)) с получением этил 2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (150 мг) в виде оранжевого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 326 [M+H]⁺

Стадия 2. N-гидрокси-2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00169] Гидроксиламин (50% в воде, 2,2 мл, 36,3 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,62 мл, 0,62 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 3 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 3 часов на масляной бане. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 10 ммоль NH₄HCO₃ и ACN (5,0% ACN вплоть до 40,0% в течение 8 минут); Детектор: УФ 254, 220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (31,7 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц, м.д.): δ 9,44 (с, 1H), 8,35-8,33 (м, 2H), 7,65-7,60 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 5,10-4,93 (уш, 4H). МС: (ESI, m/z): 313 [M+H]⁺

Пример 11-1. N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-

4-карбоксамид

*Стадия 1: 5-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-2-тиол*

[00170] Раствор 2-бром-5-(трифторметил)анилина (5,0 г, 20,8 ммоль) и калий О-этил дитиокарбоната (4,69 г, 29,26 ммоль) в N, N-диметилформамиде (25 мл) перемешивали при 130°C в течение ночи на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили добавлением 100 мл воды. Значение pH данного раствора доводили до 6 2 М водным раствором HCl. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили на воздухе с получением 5-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-2-тиола (3,0 г, 61%) в виде коричневого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 234 [M-H].

Стадия 2: 2-бром-5-(трифторметил)бензо[d]тиазол

[00171] Бром (3,4 г, 21,3 ммоль) добавляли к раствору 5-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-2-тиола (5 г, 21,25 ммоль) в бромистом водороде (40% в уксусной кислоте, 30 мл) при 5-10 °С. Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 1,5 часов и затем гасили добавлением 15 мл ледяной воды. Значение pH данного раствора доводили до 5 2 М водным раствором NaOH. Полученный раствор экстрагировали 3×100 мл дихлорметана и объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-бром-5-(трифторметил)бензо[d]тиазола (2,1 г, 35%) в виде красного твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 282 [M+H]⁺.

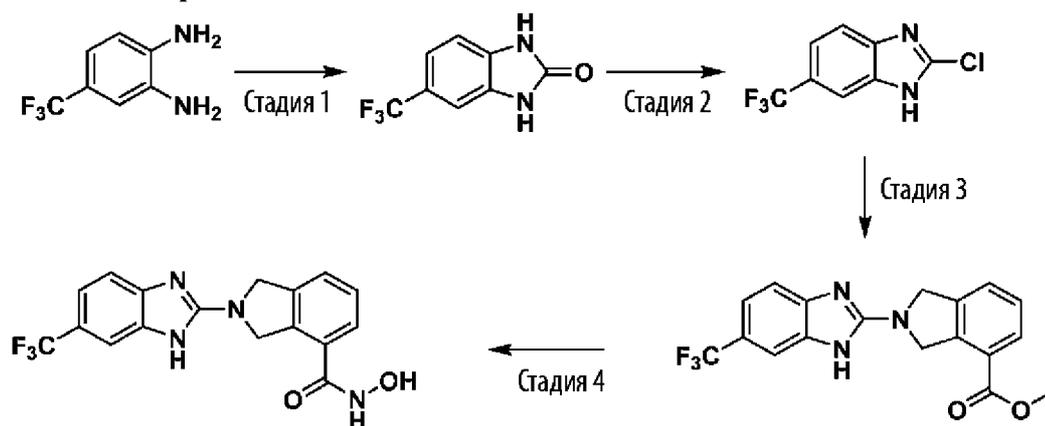
Стадия 3: этил 2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00172] Раствор 2-бром-5-(трифторметил)бензо[d]тиазола (350 мг, 1,24 ммоль), этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (189 мг, 0,83 ммоль) и 6 М водного раствора HCl (1 капля) в n-BuOH (3 мл) облучали микроволновым излучением при 170°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили добавлением 15 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл этилацетата и объединенные органические слои промывали 100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10)) с получением этил 2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (80 мг, 25%) в виде серого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 393 [M+H]⁺.

Стадия 4: N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00173] Гидроксиламин (50% в воде, 1,30 мл, 21,2 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,36 мл, 0,36 ммоль) добавляли к раствору этил 2-[5-(трифторметил)-1,3-бензотиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (70 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Значение pH данного раствора доводили до 6,6 М водным раствором HCl. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода с 0,1% МК, Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В вплоть до 41% В в течение 10 минут; 254/220 нм. Это приводило к N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамиду (13 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMCO, 300 МГц, м.д.): δ 8,09-8,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,48-7,38 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,92 (с, 2H). MS: (ESI, m/z): 380 [M+H]⁺

Пример 12-1. N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1: 5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-он

[00174] 1,1'-Карбонилдиимдазол (2,39 г, 14,7 ммоль) добавляли к раствору 4-(трифторметил)бензол-1,2-диамина (2,0 г, 11,35 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Полученную смесь упаривали под вакуумом и затем разбавляли 50 мл этилацетата. Полученный раствор промывали 2×50 мл воды и органическую фазу отделяли и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2(3H)-она (2,867 г) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS: (ESI, m/z): 203 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-хлор-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол

[00175] Раствор 5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-2-она (500 мг, 2,47 ммоль) и фосфорил трихлорида (5 мл) перемешивали при 105°C в течение 1 часа на масляной бане. Полученную смесь упаривали под вакуумом и затем растворяли в 20 мл

воды. Значение pH данного раствора довели до 8 2 М водным раствором гидрокарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 2x30 мл воды, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-хлор-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазола (429 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 221 [M+H]⁺.

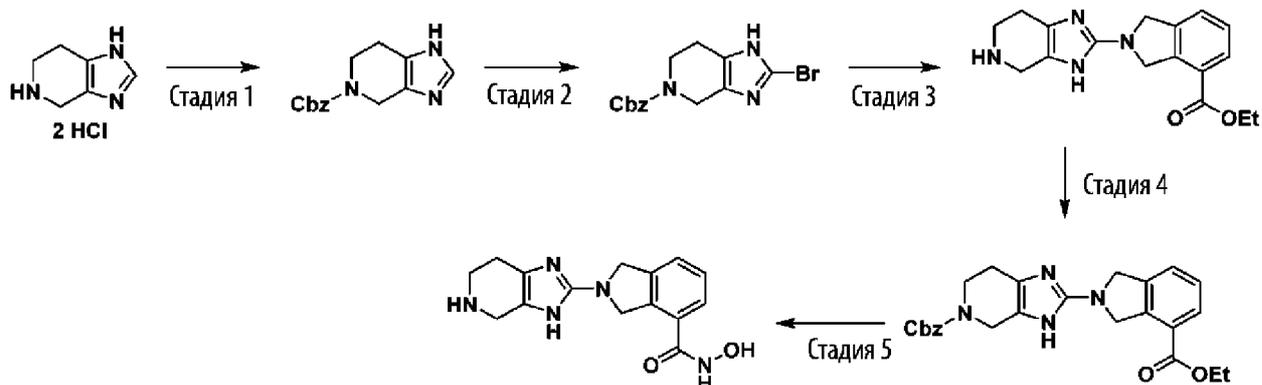
Стадия 3. метил 2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00176] Раствор 2-хлор-6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазола (200 мг, 0,91 ммоль), метил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (387 мг, 1,81 ммоль), карбоната калия (624 мг, 4,51 ммоль) и бромида меди (I) (130 мг, 0,91 ммоль) в пропан-2-оле (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 17 часов. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1)) с получением метил 2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (37 мг, 11%) в виде оранжевого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 362 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00177] Гидроксиламин (50% в воде, 0,20 мл, 3,0 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,20 мл, 0,20 ммоль) добавляли к раствору метил 2-[6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (37 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 1,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 19x150 мм; Подвижная фаза: вода с 0,05% ТФА и ACN (5% ACN вплоть до 42% в течение 6 минут); Скорость потока: 25 мл/мин; Детектор: 254, 220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (17,7 мг, 48%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ (м.д.): 11,35 (уш, 1H), 9,14-9,10 (уш, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,64-7,55 (м, 2H), 7,52-7,48 (м, 1H), 5,22 (с, 2H), 5,04-4,99 (д, J=10,4 Гц, 2H). МС: (ESI, m/z): 363 [M+H]⁺.

Пример 13-1. N-гидрокси-2-(4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. бензил 6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат

[00178] N-(Бензилоксикарбонилокси)сукцинимид порциями добавляли к раствору 4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин дигидрохлорида (530 мг, 2,70 ммоль) и гидрокарбоната натрия (625,4 мг, 7,44 ммоль) в 1,4-диоксан/вода (1:1, 20 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию смесь выливали в 50 мл воды и экстрагировали 2×50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 дихлорметан/метанол) с получением бензил 6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (440 мг, 63%) в виде бесцветного масла. МС: (ESI, m/z): 258 [M+H]⁺.

Стадия 2. бензил 2-бром-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат

[00179] N-бромсукцинимид (305 мг, 1,71 ммоль) порциями добавляли к раствору бензил 6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (440 мг, 1,71 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и реакцию смесь выливали в 50 мл воды. Смесью экстрагировали 2×50 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 дихлорметан/метанол) с получением бензил 2-бром-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (160 мг, 28%) в виде бесцветного масла. МС: (ESI, m/z): 336 [M+H]⁺.

Стадия 3. бензил 2-(4-(этоксикарбонил)изоиндолин-2-ил)-6,7-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилат

[00180] Раствор бензил 2-бром-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (200 мг, 0,59 ммоль), этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (135,7 мг, 0,60 ммоль) и 6 М водного раствора HCl (1 капля) в н-бутаноле (4 мл) облучали микроволновым излучением при 170°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем по каплям добавляли в 20 мл 1 М водного раствора гидрокарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 2×20 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 дихлорметан/метанол) с получением бензил 2-(4-(этоксикарбонил)изоиндолин-2-ил)-6,7-дигидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4H)-карбоксилата (120 мг, 45%) в виде коричневого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 433 [M+H]⁺.

Стадия 4. этил 2-(4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

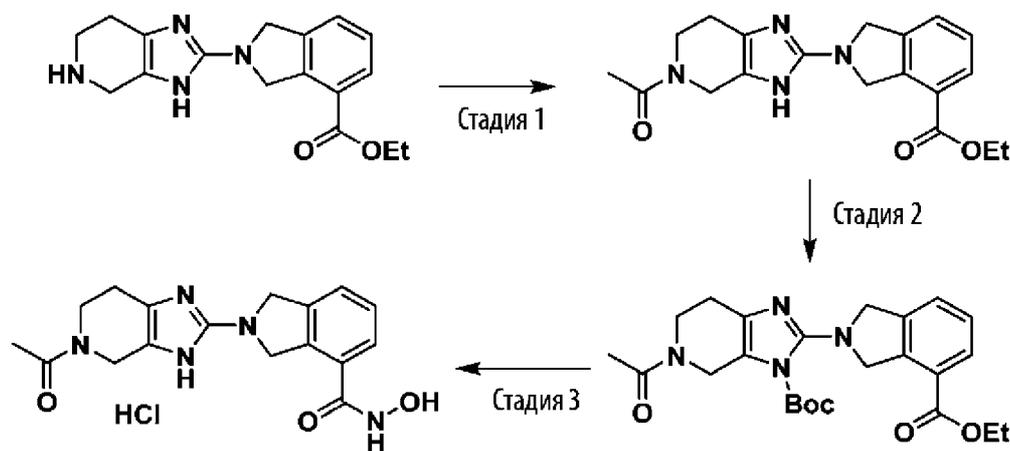
[00181] Газообразный водород вводили к раствору бензил 2-(4-

(этоксикарбонил)изоиндолин-2-ил)-6,7-дигидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (120 мг, 0,27 ммоль) и 10% палладия на угле (20 мг) в этаноле (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат упаривали под вакуумом с получением этил 2-(4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (29 мг, 36%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 299 [M+H]⁺.

Стадия 5. N-гидрокси-2-(4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00182] Гидроксиламин (50% в воде, 0,34 мл, 5,57 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,19 мл, 0,19 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (29 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 2,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: ТЗ С18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,05% NH₄НСО₃ и СН₃CN (1% вплоть до 7% в течение 6 минут); Детектор, 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (2,4 мг, 9%) в виде оранжевого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): 8,29 (с, 2Н), 7,61-7,51 (м, 2Н), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 4,81 (с, 2Н), 4,61 (с, 2Н), 3,77 (с, 2Н), 3,13 (с, 2Н), 2,57 (с, 2Н). МС: (ESI, m/z): 300 [M+H]⁺.

Пример 14-1. 2-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид



Стадия 1. этил 2-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00183] Ацетилхлорид (22,5 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(4,5,6,7-тетрагидро-3Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (60 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°С и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляли 20 мл воды и экстрагировали 2×15 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промывали 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали

под вакуумом с получением этил 2-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (56 мг, 82%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 355 [M+H]⁺.

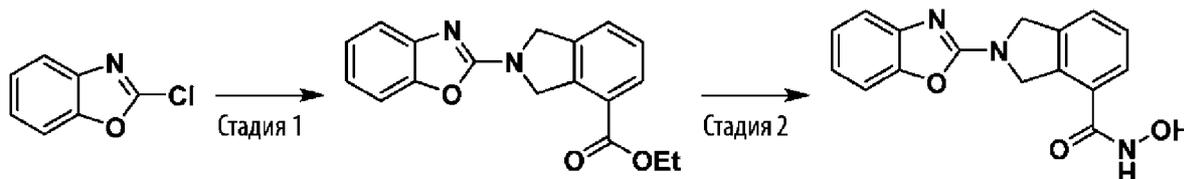
Стадия 2. трет-бутил 5-ацетил-2-(4-(этоксикарбонил)изоиндолин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-3-карбоксилат

[00184] Раствор этил 2-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,28 ммоль), ди-трет-бутил дикарбоната (123 мг, 0,56 ммоль, 2,00 экв), 4-диметиламинопиридина (6,8 мг, 0,06 ммоль) и триэтиламина (0,12 мл, 0,84 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 дихлорметан/метанол) с получением трет-бутил 5-ацетил-2-(4-(этоксикарбонил)изоиндолин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-3-карбоксилата (55 мг, 43%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 455 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид

[00185] Гидроксиламин (50% в воде, 0,44 мл, 7,25 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,24 мл, 0,24 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил 5-ацетил-2-(4-(этоксикарбонил)изоиндолин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридин-3-карбоксилата (55 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 4,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Значение pH данного раствора доводили до 6 6 М водным раствором HCl и полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Xbridge RP C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% МК) и CH₃CN (5% CH₃CN вплоть до 10% в течение 8 минут); Детектор: 220/254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с 1 мл 1 М водного раствора HCl с получением 2-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорида (2,5 мг, 5%) в виде фиолетового твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMCO, 300 Мгц) δ (м.д.): 12,86 (с, 2H), 11,30 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 7,76-7,54 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 3,72-3,67 (м, 2H), 2,68-2,61 (м, 2H), 2,08 (с, 3H). МС: (ESI, m/z): 342 [M-HCl+H]⁺.

Пример 15-1. 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. этил 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

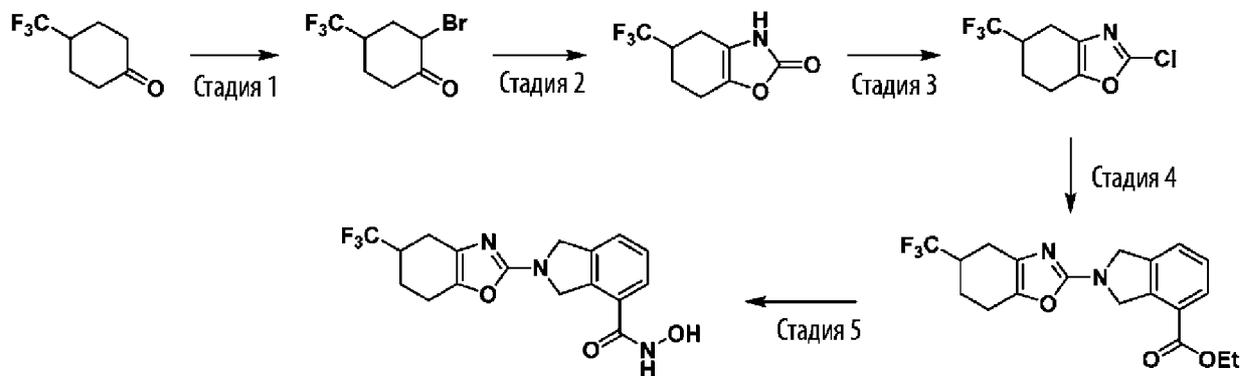
[00186] Раствор 2-хлор-1,3-бензоксазола (202 мг, 1,32 ммоль), этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (200 мг, 0,88 ммоль) и триэтиламина (0,37 мл, 2,64

ммоль) в ацетонитриле (8 мл) перемешивали при 85°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5:1 гексан/этилацетат) с получением этил 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (242 мг, 89%) в виде серого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 309 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид

[00187] Гидроксиламин (50% в воде, 2,86 мл, 46,6 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,78 мл, 0,78 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (120 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 10,0 мл). Полученный раствор перемешивали при 30°C в течение 3 часов. Полученную смесь частично упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,1% МК и ACN (5,0% ACN вплоть до 75,0% в течение 8 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид (33 мг, 29%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMCO, 300 МГц) δ (м.д.): 11,24 (уш, 1H), 9,14 (уш, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,34 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,95 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 296 [M+H]⁺.

Пример 16-1. N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. 2-бром-4-(трифторметил)циклогексанон

[00188] Бром (4,99 г, 31,2 ммоль) порциями добавляли к раствору 4-(трифторметил)циклогексанона (5,18 г, 31,18 ммоль) в диэтиловом эфире (80 мл) при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при 0°C пока смесь не стала бесцветной. Полученный раствор разбавляли 80 мл ледяной воды и экстрагировали 3×80 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 3×80 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-бром-4-(трифторметил)циклогексанона (9,1 г, 83%) в виде желтого масла.

Стадия 2. 5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2(3H)-он

[00189] Раствор 2-бром-4-(трифторметил)циклогексанона (9,1 г, 37,14 ммоль) и цианата калия (9,0 г, 111 ммоль) в этаноле (90 мл) и воде (10 мл) нагревали с обратным

холодильником в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и фильтровали. Фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 100:1 дихлорметан/метанол) с получением 5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2(3H)-она (3,1 г, 40%) в виде желтого сиропа. МС: (ESI, m/z): 208 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-хлор-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол

[00190] Пиридин (1,18 г, 14,9 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2(3H)-она (3,1 г, 14,97 ммоль) в оксихлориде фосфора (60 мл) при 0 °С. Полученный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь упаривали под вакуумом и остаток разбавляли 60 мл ледяной воды. Полученный раствор экстрагировали 3x60 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 3x60 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 500:1 дихлорметан/метанол) с получением 2-хлор-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазола (550 мг, 16%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 226 [M+H]⁺.

Стадия 4. этил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

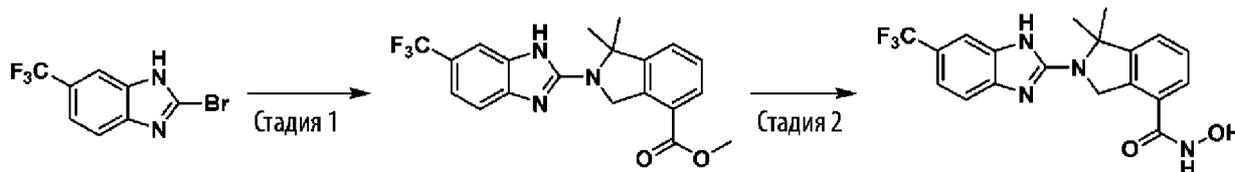
[00191] Раствор 2-хлор-5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазола (200 мг, 0,89 ммоль), этил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (202 мг, 0,89 ммоль) и карбоната калия (367 мг, 2,66 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли 50 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x50 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 3x100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 100:1 дихлорметан/метанол) с получением этил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (140 мг, 42%) в виде темно-красного твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 381 [M+H]⁺.

Стадия 5. N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00192] Гидроксиламин (50% в воде, 2,71 мл, 44,2 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,74 мл, 0,74 ммоль) добавляли к раствору этил 2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (140 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 4,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и затем упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; Подвижная фаза А: вода с 10 ммоль NH₄HCO₃, Подвижная фаза В:

ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 10% В вплоть до 80% В в течение 9 минут; Детектор: 254, 220 нм Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (5 мг, 4%) в виде сероватого твердого вещества. ^1H -ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ (м.д.): 9,96 (уш, 2H), 7,60-7,41 (м, 3H), 4,94 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 2,99-2,83 (м, 4H), 2,51 (уш, 1H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,73-1,67 (м, 1H). МС: (ESI, m/z): 368 [M+H]⁺.

Пример 17-1. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



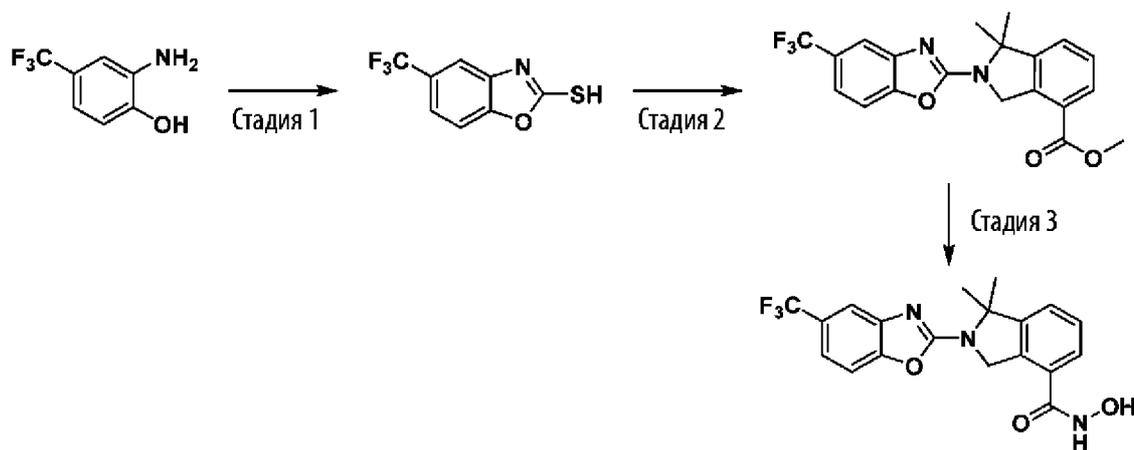
Стадия 1. метил 1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00193] Раствор метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (60 мг, 0,29 ммоль), 2-бром-5-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазола (155 мг, 0,58 ммоль), 6 М водного раствора HCl (0,05 мл) в н-бутаноле (2 мл) облучали микроволновым излучением при 170°C в течение 40 минут. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 2:1 гексан/этилацетат) с получением метил 1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 390 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00194] Гидроксиламин (50% в воде, 0,57 мл, 9,24 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,31 мл, 0,31 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-[6-(трифторметил)-1H-1,3-бензодиазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (60 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 1,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Значение pH данного раствора довели до 6 1 М водным раствором HCl. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: Вода/0,05% МК, Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: от 30% В до 70% В в течение 10 минут; 254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (7,1 мг, 12%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР-PH-FMA-PJ94-1093-0: (400 МГц, ДМСО-d₆, м.д.): δ 11,34 (с, 1H), 9,16 (уш, 1H), 7,71-7,51 (м, 6H), 5,24-5,19 (м, 2H), 1,87 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 391 [M+H]⁺.

Пример 18-1. N-гидрокси-1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид



Стадия 1. 5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-тиол

[00195] Раствор 2-амино-4-(трифторметил)фенола (5 г, 28,23 ммоль), гидроксида калия (4,75 г, 84,7 ммоль) и сероуглерода (50 мл) в этаноле (100 мл) перемешивали в течение 1 часа при 90°C на масляной бане. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в воде (100 мл) и значение pH данного раствора доводили до 4-3 М водным раствором HCl. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением 5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-тиола (2,6 г, 42%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 220 [M+H]⁺.

Стадия 2. метил 1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат

[00196] Раствор 5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-тиола (129 мг, 0,588 ммоль), метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (60 мг, 0,294 ммоль) и 6 М водного раствора HCl (1 капля) в н-бутаноле (10 мл) облучали микроволновым излучением при 180°C в течение 1,5 часа. Полученную смесь объединяли и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:20 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (500 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 391 [M+H]⁺.

Стадия 3. N-гидрокси-1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид

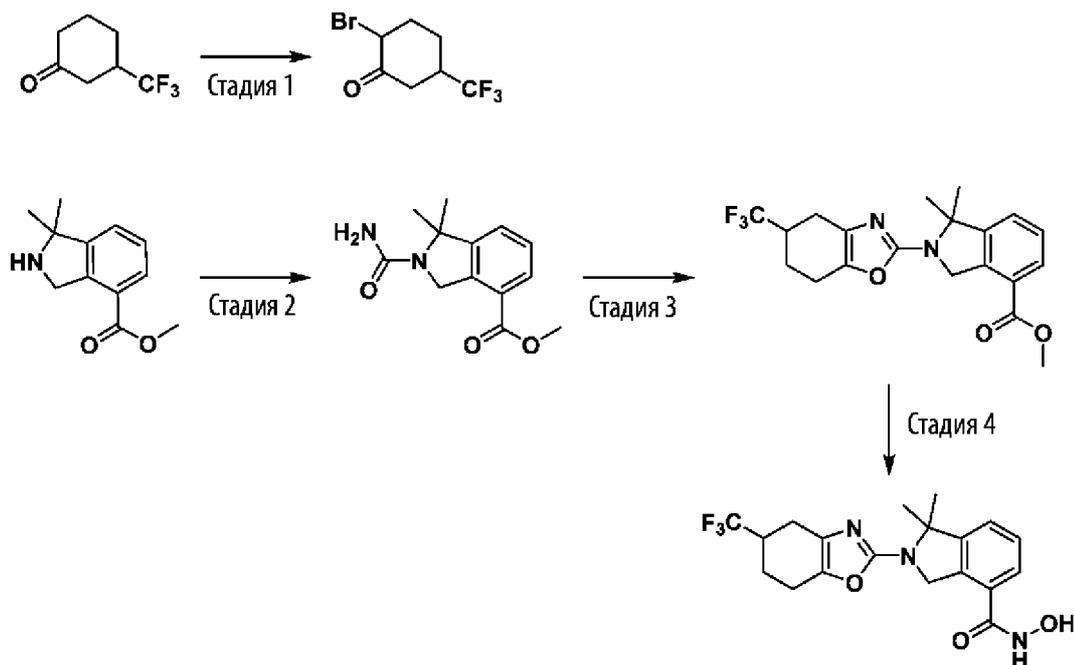
[00197] Гидроксиламин (50% в воде, 3,75 мл, 61,2 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (400 мг, 1,03 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 8,0 мл) и значение pH данного раствора доводили до 13-1 М водным раствором NaOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесью непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка SunFire Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода с 0,1% МК и ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 35% В вплоть до 62% В в течение 10 минут; 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-

1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид (109 мг, 27%) в виде сероватого твердого вещества. ^1H -ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): δ 11,50-10,60 (уш, 1H), 9,70-8,70 (уш, 1H), 7,72-7,47 (м, 5H), 7,42-7,40 (д, 1H), 5,20 (с, 2H), 1,81 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00198] Данные соединения получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид.

Пример.	Структура	Название	^1H -ЯМР	(ESI, m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$
18-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): δ 11,32 (с, 1H), 8,24-8,23 (д, 1H), 8,10-8,08 (м, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 1,84 (с, 6H).	325
18-3		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 11,16 (уш, 1H), 9,15 (уш, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,56-7,47 (м, 3H), 5,21 (с, 2H), 1,81 (с, 6H)	392

Пример 19-1. Получение N-гидрокси-1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид



Стадия 1. 2-бром-5-(трифторметил)циклогексан-1-он

[00199] Бром (0,3 мл, 6,02 ммоль) добавляли по каплям к раствору 3-(трифторметил)циклогексан-1-она (1 г, 6,02 ммоль) в уксусной кислоте (15 мл) при 0°C и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением 2-бром-5-(трифторметил)циклогексан-1-она (1 г, 68%) в виде красного масла. ГХ-МС: 244 [М].

Стадия 2. метил 2-карбамоил-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат

[00200] Раствор метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (500 мг, 2,44 ммоль), триэтиламина (1,02 мл, 7,30 ммоль), 4-диметиламинопиридина (298 мг, 2,44 ммоль) и триметилсилил изоцианата (5 мл, 36,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали при 40°C в течение 3,5 суток. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 2-карбамоил-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (300 мг, 50%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 249 [M+H]⁺.

Стадия 3. метил 1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат

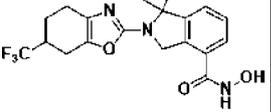
[00201] Раствор метил 2-карбамоил-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (90 мг, 0,36 ммоль) и 2-бром-5-(трифторметил)циклогексан-1-она (180 мг, 0,73 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов на масляной бане. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (CombiFlash-1): Колонка: C18 силикагель; Подвижная фаза: А: вода с 0,05% ТФА; подвижная фаза В: CH₃CN; Градиент: 10%-70% В в течение 30 минут; Детектор, УФ 254 нм. Собранные фракции объединяли и упаривали под вакуумом с получением метил 1,1-

диметил-2-[5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (49 мг, 34%) в виде желтого масла. MS: (ESI, m/z): 395 [M+H]⁺.

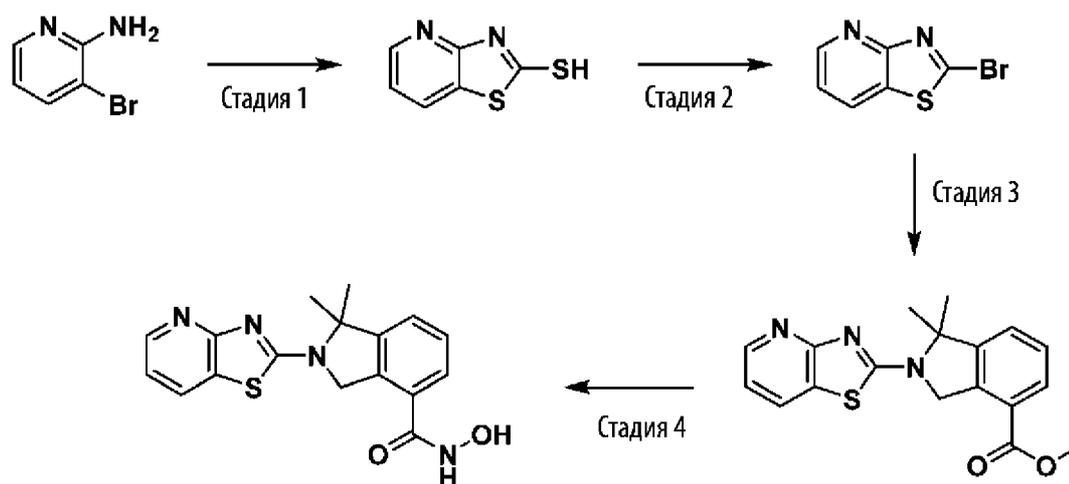
Стадия 4. N-гидрокси-1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид

[00202] Гидроксиламин (50% в воде, 0,91 мл, 14,4 ммоль) и 1 M водный раствор гидроксида натрия (0,24 мл, 0,24 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (49 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 1,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали флэш-препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода с 10 ммоль NH₄HCO₃, Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В вплоть до 45% В в течение 10 минут; 254/220 нм. Собранные фракции объединяли и лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид (5,3 мг, 11%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ (м.д.): δ ¹H-ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ (м.д.): δ 11,05 (уш, 1H), 9,09 (уш, 1H), 7,59-7,41 (м, 3H), 4,91 (с, 2H), 2,68-2,48 (м, 5H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,76-1,74 (м, 1H), 1,66 (с, 6H). MS: (ESI, m/z): 396 [M+H]⁺.

[00203] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1,3-бензоксазол-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺
19-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(DMCO, 300 МГц, м.д.): δ 9,12-9,07 (м, 1H), 7,67-7,40 (м, 3H), 4,91 (м, 2H), 2,87-2,49 (м, 5H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,67-1,65 (м, 7H).	396

Пример 20-1. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



*Стадия 1. тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиол*

[00204] Раствор 3-бромпиридин-2-амина (5,0 г, 28,9 ммоль) и калий О-этил дитиокарбоната (6,51 г, 40,6 ммоль) в ДМФА (25 мл) перемешивали при 130°C в течение ночи на масляной бане. Значение pH данного раствора доводили до 4 3 М водным раствором HCl. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиола (3 г, 62%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, *m/z*): 169 [M+H]⁺.

*Стадия 2. 2-бромтиазоло[4,5-*b*]пиридин*

[00205] Бром (2,82 г, 17,6 ммоль) добавляли по каплям к раствору тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиола (1,00 г, 5,94 ммоль) в HBr/AcOH (10 мл) при 0°C и полученный раствор перемешивали при 0-10°C в течение 2 часов на водяной/масляной бане. Затем реакцию гасили добавлением льда. Значение pH данного раствора доводили до 4-5 2 М водным раствором NaOH при 0-10 °C. Полученный раствор экстрагировали 5×100 мл дихлорметан/MeOH (10:1) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-бромтиазоло[4,5-*b*]пиридина (1,1 г, 86%) в виде коричневого твердого вещества. МС: (ESI, *m/z*): 215 [M+H]⁺.

*Стадия 3. метил 1,1-диметил-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат*

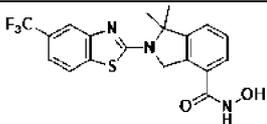
[00206] Раствор 2-бромтиазоло[4,5-*b*]пиридина (188 мг, 0,87 ммоль), метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (60 мг, 0,29 ммоль), предкатализатора RuPhos 2G (24 мг, 0,029 ммоль), RuPhos (24 мг, 0,058 ммоль) и карбоната цезия (0,284 г, 0,87 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи на масляной бане. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 3:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением метил 1,1-диметил-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (70 мг, 7%) в виде сероватого твердого вещества. МС: (ESI, *m/z*): 340 [M+H]⁺.

*Стадия 4. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид*

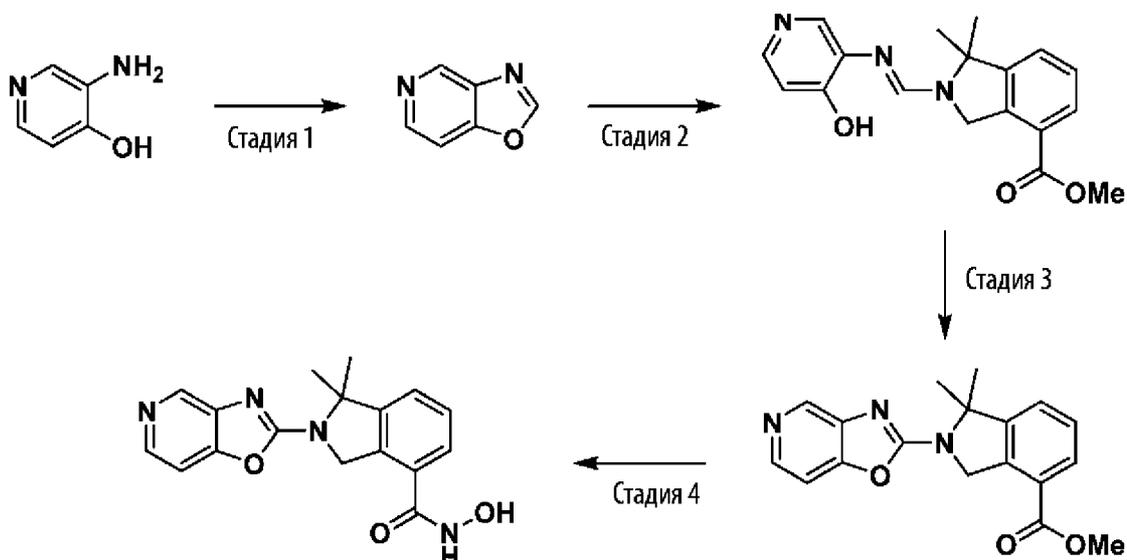
[00207] Гидроксиламин (50% в воде, 0,86 мл, 14,1 ммоль) и 1 М водный раствор

гидроксида натрия (0,24 мл, 0,24 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (70 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 1,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенный продукт очищали флэш-препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: Вода с 10 ммоль NH₄HCO₃, Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 20% В вплоть до 35% В в течение 10 минут; 254/220 нм. Собранную фракцию объединяли и лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида (6,2 мг, 18%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ (м.д.): δ 8,33-8,22 (м, 2H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,54-7,42 (м, 2H), 7,07-7,03 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 1,85 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 341 [M+H]⁺.

[00208] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-1,1-диметил-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺
20-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): δ 11,29 (с, 1H), 8,09 (д, J=8 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 1,86 (с, 6H).	408

Пример 21-1. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-*c*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. оксазоло[4,5-с]пиридин

[00209] Смесь 3-аминопиридин-4-ола (500 мг, 4,54 ммоль), триметоксиметана (5 мл) и уксусной кислоты (0,4 мл) облучали микроволновым излучением при 160 °С в течение 0,5 часов. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением оксазоло[4,5-с]пиридина (0,23 г, 42%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 121 [M+H]⁺.

Стадия 2. метил (Е)-2-(((4-гидроксипиридин-3-ил)имино)метил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат

[00210] Раствор оксазоло[4,5-с]пиридина (100 мг, 0,83 ммоль), метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (340 мг, 1,66 ммоль) и трифторметансульфоновой кислоты (12,5 мг, 0,083 ммоль) в CH₃CN (8 мл) перемешивали при 60°С в течение ночи на масляной бане. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10-20% метанол/дихлорметан) с получением метил (Е)-2-(((4-гидроксипиридин-3-ил)имино)метил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 326 [M+H]⁺.

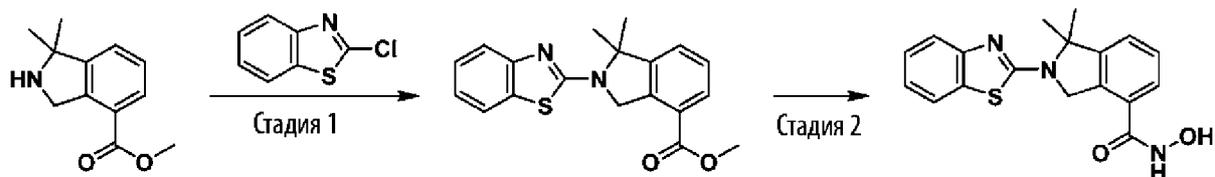
Стадия 3. метил 1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00211] Раствор метил (Е)-2-(((4-гидроксипиридин-3-ил)имино)метил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,31 ммоль) и (диацетокси)бензола (100 мг, 0,31 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (79 мг, 79%) в виде коричневого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 324 [M+H]⁺.

Стадия 4. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00212] Гидроксиламин (50% в воде, 1,80 мл, 28,8 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,48 мл, 0,48 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (79 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 1,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали флэш-препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Waters HSS C18, 19×150 мм; Подвижная фаза: А: Вода/0,05% МК, Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 0,7 мл/мин; Градиент: 5% В вплоть до 30% В в течение 7,0 минут; 254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (33,3 мг, 38%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): δ 11,32 (с, 1H), 9,30-9,10 (м, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,62 (д, J=6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=6 Гц, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 1,84 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 325 [M+H]⁺.

Пример 22-1. 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. метил 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат

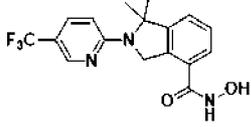
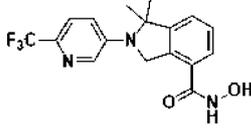
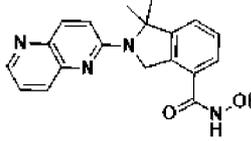
[00213] Раствор 2-хлор-1,3-бензотиазола (397 мг, 2,34 ммоль), метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (240 мг, 1,17 ммоль), RuPhos (109 мг, 0,23 ммоль), RuPhos 2G (91 мг, 0,12 ммоль) и карбоната цезия (1,143 г, 3,51 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали под вакуумом и остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на пластинках их силикагеля (элюирование смесью 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (90 мг, 23%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 339 [M+H]⁺

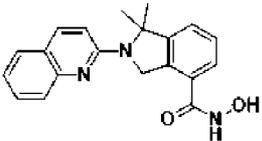
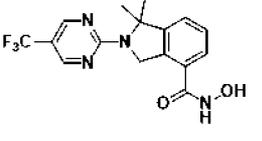
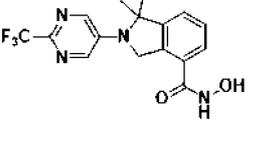
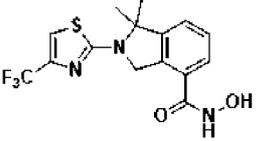
Стадия 2. 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид

[00214] Гидроксиламин (50% в воде, 2,17 мл, 34,5 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (1,2 мл, 1,2 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(1,3-бензотиазол-2-ил)-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (100 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 5,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную смесь частично упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка

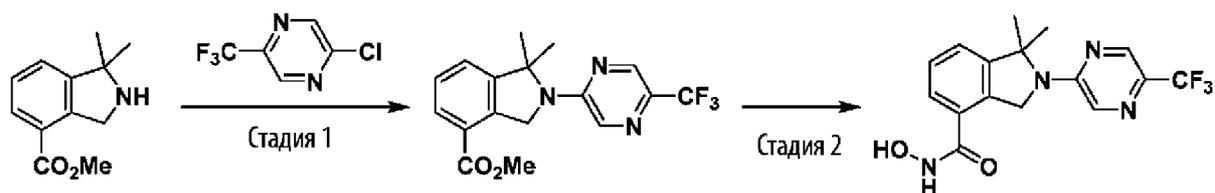
XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода с 0,1% МК, В: АСN; Скорость потока, 20 мл/мин; Градиент, 5% В вплоть до 80% В в течение 8 минут; Детектор, 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамида (29 мг, 29%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): δ 11,22 (уш, 1H), 9,23 (уш, 1H), 7,81 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 3H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 1,82 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 340 [M+H]⁺.

[00215] Данные соединения получали в соответствии с методиками, описанными выше для 2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамида.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺
22-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): δ 8,49 (с, 1H), 7,85 (д, J=9,6 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,47-7,42 (м, 1H), 6,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 1,80 (с, 6H).	352
22-3		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-4-карбоксамида	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): δ 8,28 (с, 1H), 7,60 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,55-7,51 (м, 2H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,31-7,29 (м, 1H), 4,83 (с, 2H), 1,67 (с, 6H)	352
22-4		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(1,5-нафтиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): δ 11,19 (уш, 1H), 9,17 (уш, 1H), 8,59-8,57 (м, 1H), 8,14 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J=9 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,28-	335

			7,25 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 1,79 (с, 6H).	
22-5		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 11,31 (уш, 1H), 8,44-7,91 (м, 3H), 7,79 (уш, 2H), 7,69-7,61 (м, 2H), 7,54-7,50 (м, 2H), 5,37 (с, 2H), 7,91 (с, 6H).	334
22-6		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 11,17 (уш, 1H), 9,11 (уш, 1H), 8,80 (с, 2H), 7,59-7,56 (м, 2H), 7,47-7,43 (м, 1H), 5,10 (с, 2H), 1,80 (с, 6H).	353
22-7		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 8,55 (с, 2H), 7,62-7,60 (м, 2H), 7,49-7,47 (м, 1H), 4,96 (с, 2H), 1,74 (с, 6H).	353
22-9		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 11,20 (уш, 1H), 9,51 (уш, 1H), 7,62-7,56 (м, 3H), 7,49-7,43 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 1,77 (с, 6H).	358

Пример 22-8. N-Гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. Метил 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)изоиндолин-4-

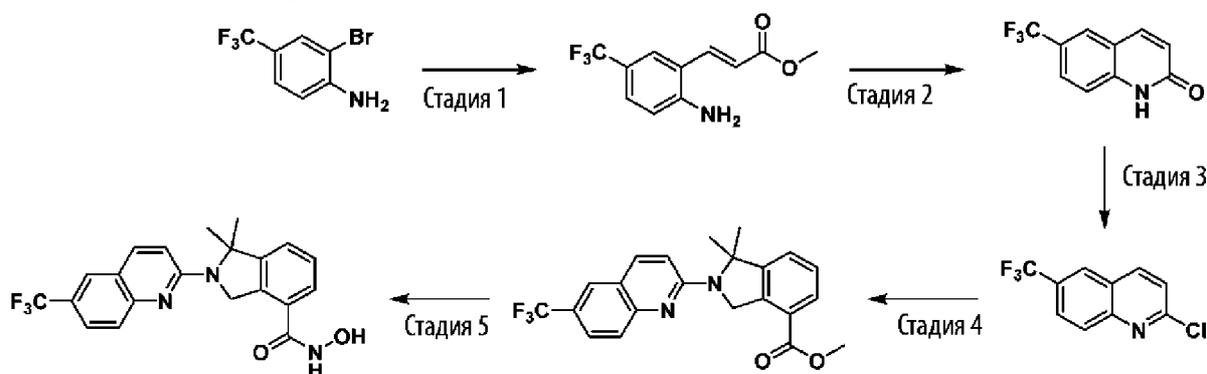
карбоксилат

[00216] Смесь метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (100 мг, 0,49 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиразина (180 мг, 0,99 ммоль), предкатализатора 2 поколения серии RuPhos (38 мг, 0,05 ммоль), RuPhos (23 мг, 0,05 ммоль) и карбоната цезия (477 мг, 1,46 ммоль) в толуоле (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 часов на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (150 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ESI, m/z): 352 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-Гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

Гидроксиламин (50% в воде, 1,69 мл, 25,6 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,86 мл, 0,86 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-[5-(трифторметил)пиразин-2-ил]изоиндол-4-карбоксилата (150 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 3,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и твердые вещества отфильтровывали. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка:, Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% муравьиной кислоты) и ацетонитрил (40,0% ацетонитрила вплоть до 50,0% в течение 8 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида (17,4 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): δ 11,21 (уш с, 1 H), 9,16 (уш с, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 8,16 (уш с, 1 H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 2 H), 7,49-7,45 (м, 1 H), 5,09 (с, 2 H), 1,80 (с, 6 H). ЖХ-МС: (ESI, m/z): 353 [M+H]⁺.

Пример 23-1. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. (E)-метил 3-(2-амино-5-(трифторметил)фенил)акрилат

[00217] Раствор 2-бром-4-(трифторметил)анилина (5,00 г, 20,8 ммоль), три(о-

толил)фосфина (1,27 г, 4,18 ммоль), палладий (II) ацетата (460 мг, 2,78 ммоль), метил проп-2-еноата (9,00 г, 104 ммоль) и триэтиламина (6,57 мл, 47,1 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 25% этилацетат/петролейный эфир) с получением (E)-метил 3-(2-амино-5-(трифторметил)фенил)акрилата (3,4 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 246 [M+H]⁺.

Стадия 2. 6-(трифторметил)хинолин-2(1H)-он

[00218] Раствор (E)-метил 3-(2-амино-5-(трифторметил)фенил)акрилата (3,4 г, 13,87 ммоль) и конц. HCl (25 мл) в тетрагидрофуране (40 мл) и воде (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Полученный раствор разбавляли 80 мл воды и значение pH данного раствора доводили до 7-2 М водным раствором NaOH. Полученный раствор экстрагировали 3x150 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 3x200 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью дихлорметан/метанол (20:1)) с получением 6-(трифторметил)хинолин-2(1H)-она (2,16 г, 73%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 214 [M+H]⁺

Стадия 3. 2-хлор-6-(трифторметил)хинолон

[00219] Смесь 6-(трифторметил)хинолин-2(1H)-она (1,2 г, 5,63 ммоль, 1,00 экв) и фосфорил трихлорида (25 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Полученную смесь упаривали под вакуумом и остаток разбавляли 50 мл воды. Значение pH данного раствора доводили до 7-2 М водным раствором NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали 3x100 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 3x150 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5% этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-хлор-6-(трифторметил)хинолона (1,2 г, 92%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 232 [M+H]⁺

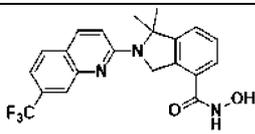
Стадия 4. метил 1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00220] Раствор 2-хлор-6-(трифторметил)хинолина (450 мг, 1,94 ммоль), метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (200 мг, 0,97 ммоль), RuPhos (91 мг, 0,19 ммоль), RuPhos 2G (76 мг, 0,10 ммоль) и карбоната цезия (954 мг, 2,93 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (65 мг, 17%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 401 [M+H]⁺.

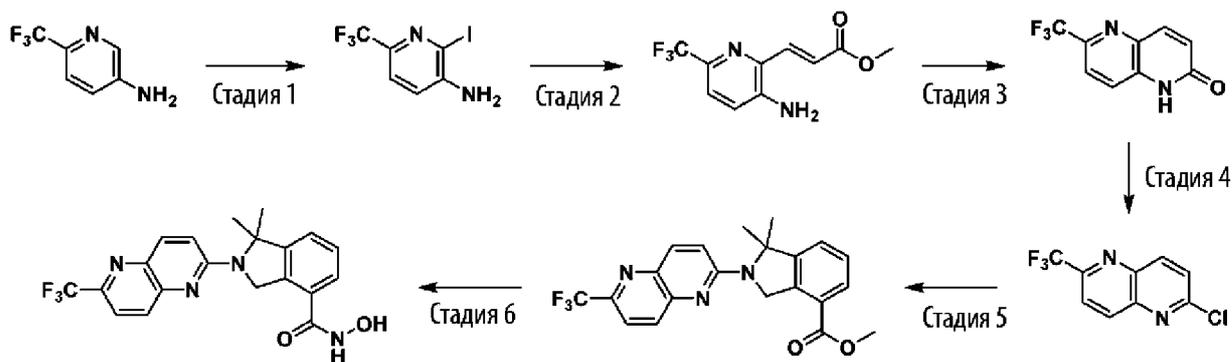
Стадия 5. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00221] Гидроксиламин (50% в воде, 1,28 мл, 20,9 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,70 мл, 0,70 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (70 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 4,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную смесь частично упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода с 0,1% МК, Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока, 20 мл/мин; Градиент, 18% В вплоть до 58% В в течение 8 минут; Детектор, 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (28,6 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): δ 11,20 (уш, 1H), 9,18 (уш, 1H), 8,27-8,16 (м, 2H), 7,76 (с, 2H), 7,60-7,56 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,15 (уш, 1H), 5,10 (с, 2H), 1,92 (с, 6H). МС: (ESI, *m/z*): 402 [M+H]⁺.

[00222] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, <i>m/z</i>) [M+H] ⁺
23-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(7-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, <i>м.д.</i>): 9,15 (с, 1H), 8,22 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,97 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,49-7,45 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,09 (с, 2H), 1,93 (с, 6H)	402

Пример 24-1. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. 2-йод-6-(трифторметил)пиридин-3-амин

[00223] Раствор 6-(трифторметил)пиридин-3-амина (1 г, 6,17 ммоль), йода (1,57 г, 6,17 ммоль) и сульфата серебра (1,92 г, 6,17 экв) в этаноле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в 20 мл воды и значение pH данного раствора доводили до 8 1 М водным раствором NaOH. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали 30 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-йод-6-(трифторметил)пиридин-3-амина (1,2 г, 68%) в виде серого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 289 [M+H]⁺.

Стадия 2. метил (2E)-3-[3-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]проп-2-еноат

[00224] Раствор 2-йод-6-(трифторметил)пиридин-3-амина (1,1 г, 3,82 ммоль), триэтиламина (1,60 мл, 11,5 ммоль), палладий (II) ацетата (231 мг, 1,03 ммоль), три(о-толил)фосфина (86 г, 2,06 ммоль) и метил проп-2-еноата (1,6 г, 18,59 ммоль, 5,00 экв.) в ацетонитриле (100 мл) нагревали при 90°C в течение ночи на масляной бане. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Затем реакционную смесь гасили добавлением 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил (2E)-3-[3-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]проп-2-еноата (900 мг, 96%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 247 [M+H]⁺.

Стадия 3. 6-(трифторметил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-он

[00225] Раствор метил (2E)-3-[3-амино-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]проп-2-еноата (900 мг, 3,66 ммоль) и 6 М водного раствора HCl (6 мл, 36 ммоль) в тетрагидрофуране (7,0 мл) перемешивали при 75°C в течение 50 часов на масляной бане. Затем реакционную смесь гасили добавлением 30 мл воды. Значение pH данного раствора доводили до 7 2 М водным раствором NaHCO₃. Полученный раствор экстрагировали 3x30 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом.

Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 50% этилацетат/петролейный эфир) с получением 6-(трифторметил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-она (550 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 215 [M+H]⁺.

Стадия 4. 2-хлор-6-(трифторметил)-1,5-нафтиридин

[00226] Смесью 6-(трифторметил)-1,2-дигидро-1,5-нафтиридин-2-она (200 мг, 0,93 ммоль) и фосфорил трихлорида (5 мл) перемешивали при 105°C в течение 3 часов на масляной бане. Полученную смесь упаривали под вакуумом и затем реакционную смесь гасили добавлением 10 мл льда/воды. Смесью экстрагировали 3×20 мл этилацетата и объединенные органические слои промывали 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-хлор-6-(трифторметил)-1,5-нафтиридина (230 мг) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 233 [M+H]⁺

Стадия 5. метил 1,1-диметил-2-[6-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат

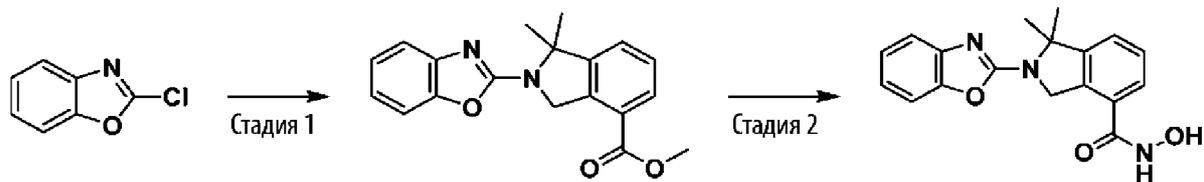
[00227] Смесью 2-хлор-6-(трифторметил)-1,5-нафтиридина (250 мг, 1,07 ммоль), метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (440 мг, 2,14 ммоль), RuPhos 2G (83 мг, 0,10 ммоль), RuPhos (51 мг, 0,10 ммоль) и карбоната цезия (874 мг, 2,68 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 105°C в течение ночи на масляной бане. Полученную смесь упаривали под вакуумом и затем реакционную смесь гасили добавлением 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3×20 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:2 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-[6-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (80 мг, 19%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 402 [M+H]⁺.

Стадия 6. N-гидрокси-1,1-диметил-2-[6-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид

[00228] Гидроксиламин (50% в воде, 0,73 мл, 12 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,40 мл, 0,40 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-[6-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (80 мг, 0,20 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 2,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода с 0,1% МК, Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 38% В вплоть до 65% В в течение 6,5 минут; 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-[6-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксамид (15,6 мг, 19%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ (м.д.): 11,17 (уш, 1H), 9,16 (уш, 1H), 8,27-8,21 (м, 2H), 7,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,63-

7,59 (м, 2H), 7,51-7,46 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 1,94 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 403 [M+H]⁺

Пример 25-1. 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид



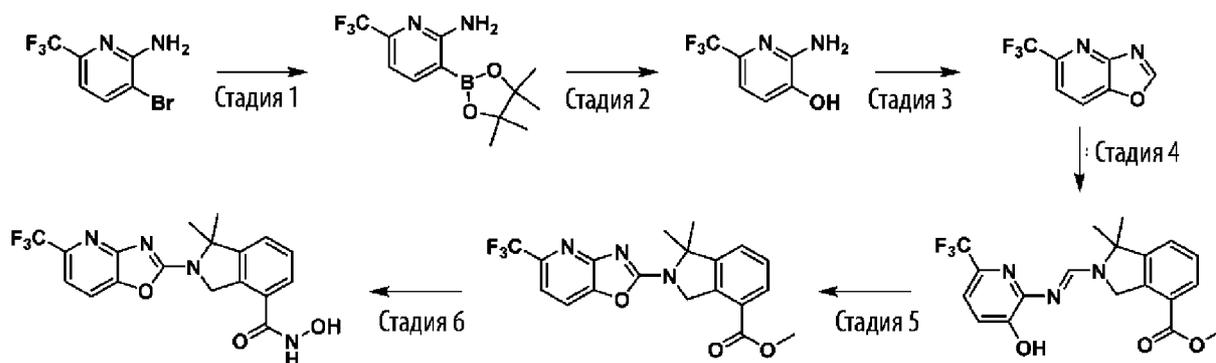
Стадия 1. метил 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат

[00229] Раствор 2-хлор-1,3-бензоксазола (337 мг, 2,19 ммоль), метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (150 мг, 0,73 ммоль) и триэтиламина (0,30 мл, 2,18 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный раствор разбавляли 30 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (125 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 323 [M+H]⁺

Стадия 2. 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид

[00230] Гидроксиламин (50% в воде, 2,74 мл, 44,7 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (1,49 мл, 1,49 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(1,3-бензоксазол-2-ил)-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилата (120 мг, 0,37 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 5,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Преп. Колонка XBridge VEN C18 OBD, 5 мкм, 19x250 мм; Подвижная фаза, А: Вода с 10 ммоль NH₄HCO₃, Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока: 30 мл/мин; Градиент: 20% В вплоть до 60% В в течение 8 минут; Детектор, 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид (42 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): 9,92 (уш, 2H), 7,63-7,58 (м, 2H), 7,50-7,46 (м, 2H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 7,06-7,02 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 1,79 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 324 [M+H]⁺.

Пример 26-1. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пирдин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амин

[00231] Смесь 3-бром-6-(трифторметил)пиридин-2-амина (1,2 г, 4,98 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,9 г, 7,48 ммоль), аддукта $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ с хлороформом (258 мг, 0,25 ммоль), трициклогексилфосфин тетрафторбората (183 мг, 0,50 ммоль) и ацетата калия (733 мг, 7,47 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) перемешивали при 80 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амина (1,16 г, 81%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 289 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-амино-6-(трифторметил)пиридин-3-ол

[00232] Раствор 3-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)пиридин-2-амина (1,16 г, 4,03 ммоль) и 30% водного раствора перекиси водорода (9,00 мл, 8,0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 25% этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-амино-6-(трифторметил)пиридин-3-ола (394 мг, 55%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 179 [M+H]⁺.

Стадия 3. 5-(трифторметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин

[00233] Смесь 2-амино-6-(трифторметил)пиридин-3-ола (394 мг, 2,21 ммоль) и триметил ортоформиата (8 мл) облучали микроволновым излучением при 150 °С в течение 40 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 25% этилацетат/петролейный эфир) с получением 5-(трифторметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (112 мг, 27%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 189 [M+H]⁺.

Стадия 4. метил (E)-2-((3-гидрокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имино)метил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат

[00234] Раствор 5-(трифторметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (112 мг, 0,60 ммоль), метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-карбоксилата (122 мг, 0,59 ммоль) и трифторметансульфоновой кислоты (10,2 мг, 0,06 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 20% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил (E)-2-(((3-гидрокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имино)метил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (138 мг, 59%) в виде сероватого твердого вещества. МС: (ESI, *m/z*): 394 [M+H]⁺.

*Стадия 5. метил 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат*

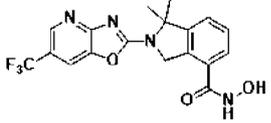
[00235] Смесь метил (E)-2-(((3-гидрокси-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)имино)метил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (136 мг, 0,35 ммоль) и (диацетоксиодо)бензола (123 мг, 0,38 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 20% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (120 мг, 89%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ESI, *m/z*): 392 [M+H]⁺.

*Стадия 6. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид*

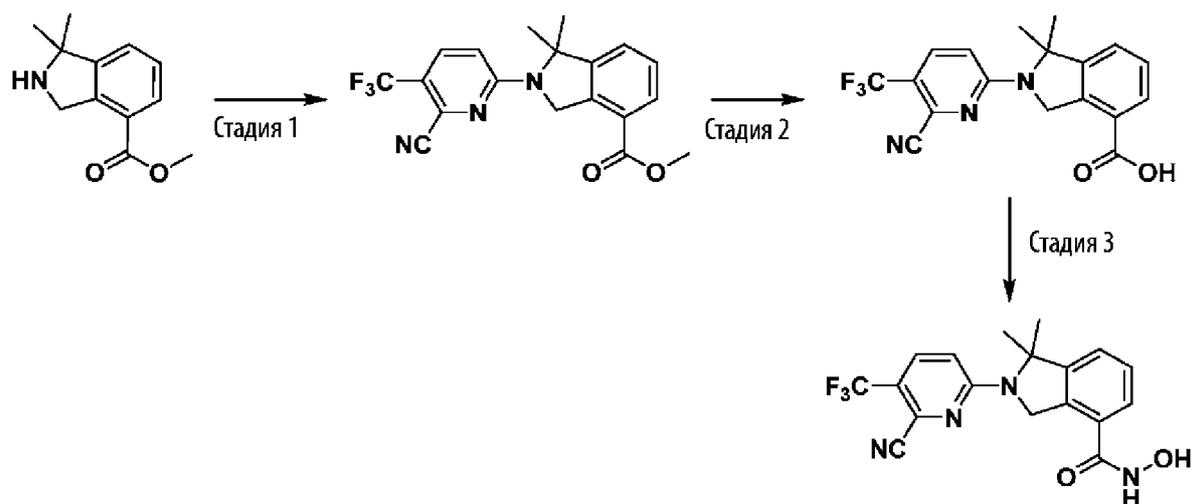
[00236] Гидроксиламин (50% в воде, 2,07 мл, 33,8 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (1,12 мл, 1,12 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (110 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 5,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Твердые вещества отфильтровывали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода с 0,1% МК, Подвижная фаза В: ACN; Скорость потока, 20 мл/мин; Градиент, 27% В вплоть до 60% В в течение 8 минут; Детектор, 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида (38,5 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): 11,14 (уш, 1H), 9,16 (уш, 1H), 8,01 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,53-7,46 (м, 2H), 5,24 (с, 2H), 1,81 (с, 6H). МС: (ESI, *m/z*): 393 [M+H]⁺

[00237] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида:

Пример	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, <i>m/z</i>)
.				

				[M+H] ⁺
26-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 11,23 (уш, 1H), 9,19 (уш, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,50-7,47 (м, 1H), 5,24 (с, 2H), 1,82 (с, 6H).	393

Пример 27-1. 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. метил 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат

[00238] Раствор метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (200 мг, 0,97 ммоль), 6-хлор-3-(трифторметил)пиколинонитрила (200 мг, 0,97 ммоль), RuPhos 2G (70 мг, 0,10 ммоль), RuPhos (90 мг, 0,19 ммоль) и карбоната цезия (960 мг, 2,95 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (80 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 376 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-

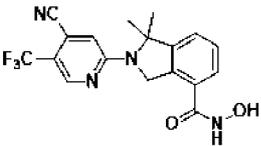
карбоновая кислота

[00239] Раствор метил 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (80 мг, 0,21 ммоль) и 1 М водного раствора гидроксида лития (1,1 мл, 1,05 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Значение pH данного раствора доводили до 3 2 М водным раствором HCl. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 65%) в виде зеленого твердого вещества. MS: (ESI, m/z): 362 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид

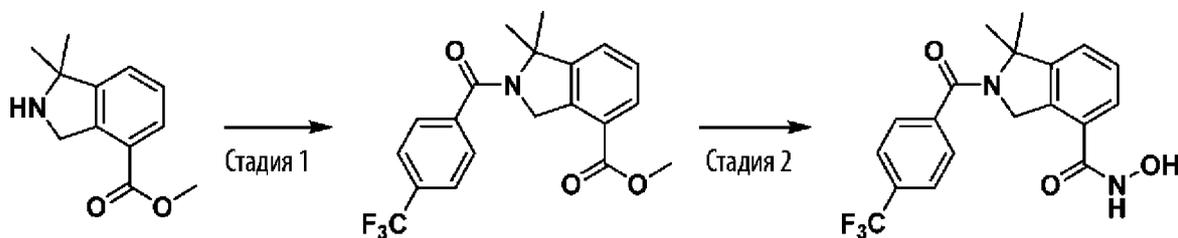
[00240] Раствор 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,14 ммоль), NMM (14 мг, 0,14 ммоль), изопропил хлороформиата (1,0 М в толуоле, 0,14 мл, 0,14 ммоль) в ДМАА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли гидрохлорид гидроксиламина (10 мг, 0,14 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19x150 мм; Подвижная фаза А: Вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 24% В вплоть до 80% В в течение 8 минут; 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид (14,4 мг, 28%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): 11,16 (уш, 1H), 9,12 (уш, 1H), 8,08-8,02 (м, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,99 (м, 2H), 1,78 (с, 6H). MS: (ESI, m/z): 377 [M+H]⁺

[00241] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для 2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид.

Пример	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺
27-2		2-(4-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 10,92 (уш, 1H), 9,17 (уш, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,47-7,43 (м,	377

			1H), 7,20 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 1,79 (с, 6H).
--	--	--	--

Пример **28-1.** **N-гидрокси-1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксамид.**



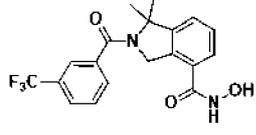
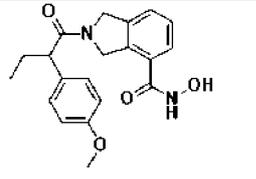
Стадия 1. метил 1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00242] Раствор 4-(трифторметил)бензойной кислоты (278 мг, 1,46 ммоль), DMTMM (404 мг, 1,46 ммоль) и метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,49 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь разбавляли 30 мл этилацетата и промывали 2×30 мл воды. Органическую фазу промывали 30 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 50% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксилата (80 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 378 [M+H]⁺

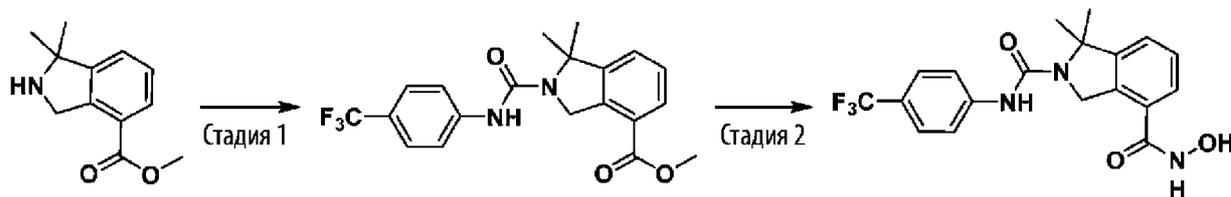
Стадия 2. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00243] Гидроксиламин (50% в воде, 1,36 мл, 22,3 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,37 мл, 0,37 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксилата (70 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 2,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 8 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АСN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В вплоть до 82% В в течение 8 минут; 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксамид (25,1 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): 11,16 (уш, 1H), 9,04 (уш, 1H), 7,86 (д, J=8 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8 Гц, 2H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,44-7,41 (м, 1H), 4,78 (с, 2H), 1,81 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 379 [M+H]⁺.

[00244] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксамид.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, <i>m/z</i>) [M+H] ⁺
28-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(3-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 11,05 (уш, 1H), 9,00 (уш, 1H), 7,84 (д, <i>J</i> =8 Гц, 2H), 7,70 (д, <i>J</i> =8 Гц, 2H), 7,53-7,39 (м, 3H), 4,76 (с, 2H), 1,80 (с, 6H).	379
28-3		N-гидрокси-2-(2-(4-метоксифенил)бутилоил)изоиндолин-4-карбоксамид	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 11,16 (уш с, 1 H) 9,12 (уш с, 1 H) 7,30-7,54 (м, 3 H) 7,24 (дд, <i>J</i> =11,58, 8,65 Гц, 2 H) 6,88 (дд, <i>J</i> =8,79, 2,35 Гц, 2 H) 4,99-5,24 (м, 1 H) 4,45-4,84 (м, 3 H) 3,70 (д, <i>J</i> =0,88 Гц, 4 H) 1,86-2,05 (м, 1 H) 1,60 (тт, <i>J</i> =13,85, 6,96 Гц, 1 H) 0,72-0,88 (м, 3 H)	355

Пример 29-1. N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид



Стадия 1. метил 1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)фенилкарбамоил)изоиндолин-4-карбоксилат

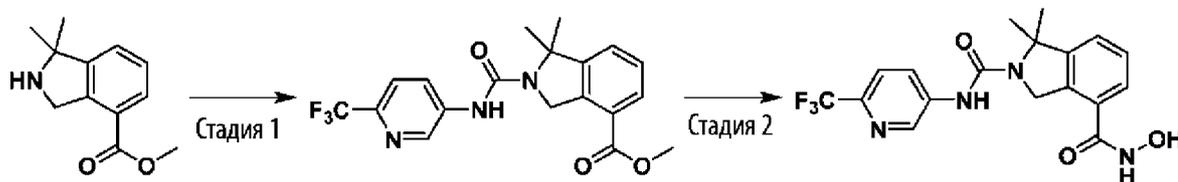
[00245] Раствор метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилата (150 мг, 0,73 ммоль), триэтиламина (0,30 мл, 2,19 ммоль) и 4-(трифторметил)фенил изотиоцианата (164 мг, 0,88 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь выливали в 20 мл воды и экстрагировали 3×15 мл дихлорметана.

Объединенные органические фазы промывали 15 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 25% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)фенилкарбамоил)изоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 393 [M+H]⁺.

Стадия 2. N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид

[00246] Гидроксиламин (50% в воде, 1,86 мл, 30,6 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,51 мл, 0,51 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)фенилкарбамоил)изоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 2,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 40% В вплоть до 50% В в течение 8 минут; 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамида (18,5 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): 11,15 (уш, 1H), 8,67 (уш, 1H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,44-7,40 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 1,71 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 394 [M+H]⁺.

Пример 30-1. N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид



Стадия 1. метил 1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-илкарбамоил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00247] Смесь 6-(трифторметил)пиридин-3-амина (95 мг, 0,59 ммоль), трифосгена (26 мг, 0,09 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (0,51 мл, 2,92 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат (60 мг, 0,29 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в 15 мл воды и экстрагировали 3×30 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-илкарбамоил)изоиндолин-4-карбоксилата (51 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 394 [M+H]⁺.

Стадия 2. *N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид*

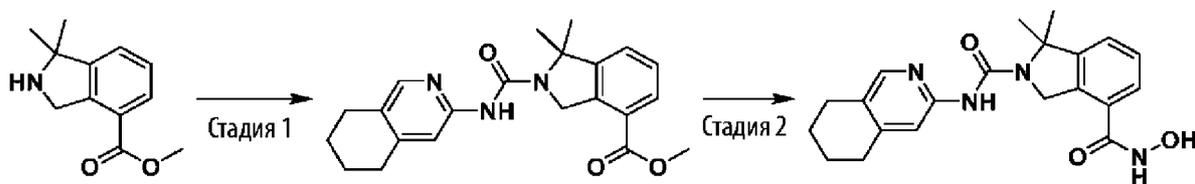
[00248] Гидроксиламин (50% в воде, 0,96 мл, 15,6 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,26 мл, 0,26 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-илкарбамоил)изоиндолин-4-карбоксилата (51 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 3,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% МК) и АСН (30,0% АСН вплоть до 50,0% в течение 7 минут); Детектор, УФ 254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением *N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид* (31,3 мг, 61%) в виде сероватого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (ДМСО, 300 МГц), δ (м.д.): 11,18 (уш, 1Н), 8,92 (д, *J*=6,9 Гц, 2Н), 8,27 (д, *J*=9 Гц, 1Н), 7,79 (д, *J*=8,7 Гц, 1Н), 7,52 (т, *J*=6,5 Гц, 1Н), 7,53-7,40 (м, 3Н), 5,10 (с, 2Н), 1,71 (с, 6Н). МС: (ESI, *m/z*): 395 [M+H]⁺.

[00249] Данные соединения получали в соответствии с методиками, описанными выше для *N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид*.

Пример.	Структура	Название	¹ Н-ЯМР	(ESI, <i>m/z</i>) [M+H] ⁺
30-2		<i>N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид</i>	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 9,16 (уш, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,07 (д, <i>J</i> =1,5 Гц, 2Н), 7,56-7,39 (м, 3Н), 5,20 (с, 2Н), 1,73 (с, 6Н).	395
30-3		<i>N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид</i>	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 11,13 (уш, 1Н), 9,14 (с, 1Н), 8,50 (д, <i>J</i> =5,7 Гц, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 7,89-7,87 (м, 1Н), 7,53-7,50 (м, 2Н), 7,45-7,40 (м, 1Н), 5,09 (с, 2Н), 1,71 (с, 6Н).	395

30-4		N4-гидрокси-1,1- диметил-N2-(5- (трифторметил)пирид ин-3-ил)изоиндолин- 2,4-дикарбоксамид	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 11,10 (уш, 1Н), 9,15 (уш, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,07 (д, $J=1,5$ Гц, 2Н), 7,56-7,38 (м, 3Н), 5,19 (с, 2Н), 1,71 (с, 6Н).	395
30-5		N4-гидрокси-1,1- диметил-N2-(4- (трифторметил)пирид ин-2-ил)изоиндолин- 2,4-дикарбоксамид	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 9,11 (уш, 1Н), 8,53 (д, $J=5,1$ Гц, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,55 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,49 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,44-7,39 (м, 1Н), 7,33 (д, $J=5,1$ Гц, 1Н), 5,20 (с, 2Н), 1,71 (с, 6Н).	395
30-6		N4-гидрокси-1,1- диметил-N2-(6- (трифторметил)пирид ин-2-ил)изоиндолин- 2,4-дикарбоксамид	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 11,12 (уш, 1Н), 9,08 (be, 2Н), 8,15 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 7,99- 7,94 (м, 1Н), 7,55- 7,39 (м, 4Н), 5,21 (с, 2Н), 1,70 (с, 6Н).	395
30-7		N2-(бензо[d]оксазол- 2-ил)-N4-гидрокси- 1,1- диметилизоиндолин- 2,4-дикарбоксамид	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 11,50 (уш, 1Н), 9,16 (уш, 1Н), 7,53- 7,32 (м, 5Н), 7,24- 7,14 (м, 2Н), 5,01 (с, 2Н), 1,73 (с, 6Н).	367

Пример 31-1. N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид



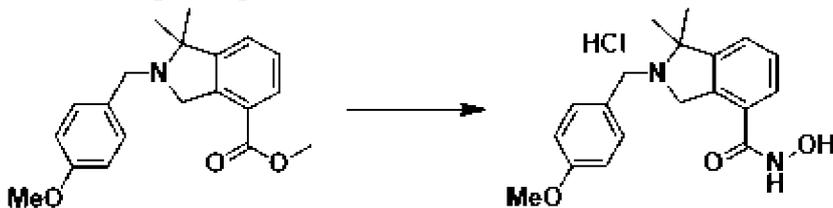
Стадия 1. метил 1,1-диметил-2-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илкарбамоил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00250] Смесь 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-амина (73 мг, 0,49 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (80 мг, 0,49 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли метил 1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксилат (100 мг, 0,49 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь выливали в 15 мл воды и экстрагировали 3×30 мл дихлорметана. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:2 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илкарбамоил)изоиндолин-4-карбоксилата (80 мг, 43%) в виде сероватого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 380 [M+H]⁺.

Стадия 2. N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид

[00251] Гидроксиламин (50% в воде, 1,55 мл, 25,3 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,53 мл, 0,53 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-илкарбамоил)изоиндолин-4-карбоксилата (80 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 5,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка:, Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (25,0% ACN вплоть до 50,0% в течение 8 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамида (22,5 мг, 28%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMCO, 300 МГц), δ (м.д.): 8,14 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,54 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 5,09 (с, 2H), 2,71-2,64 (м, 4H), 1,72 (м, 4H), 1,69 (с, 6H). МС: (ESI, m/z): 381 [M+H]⁺.

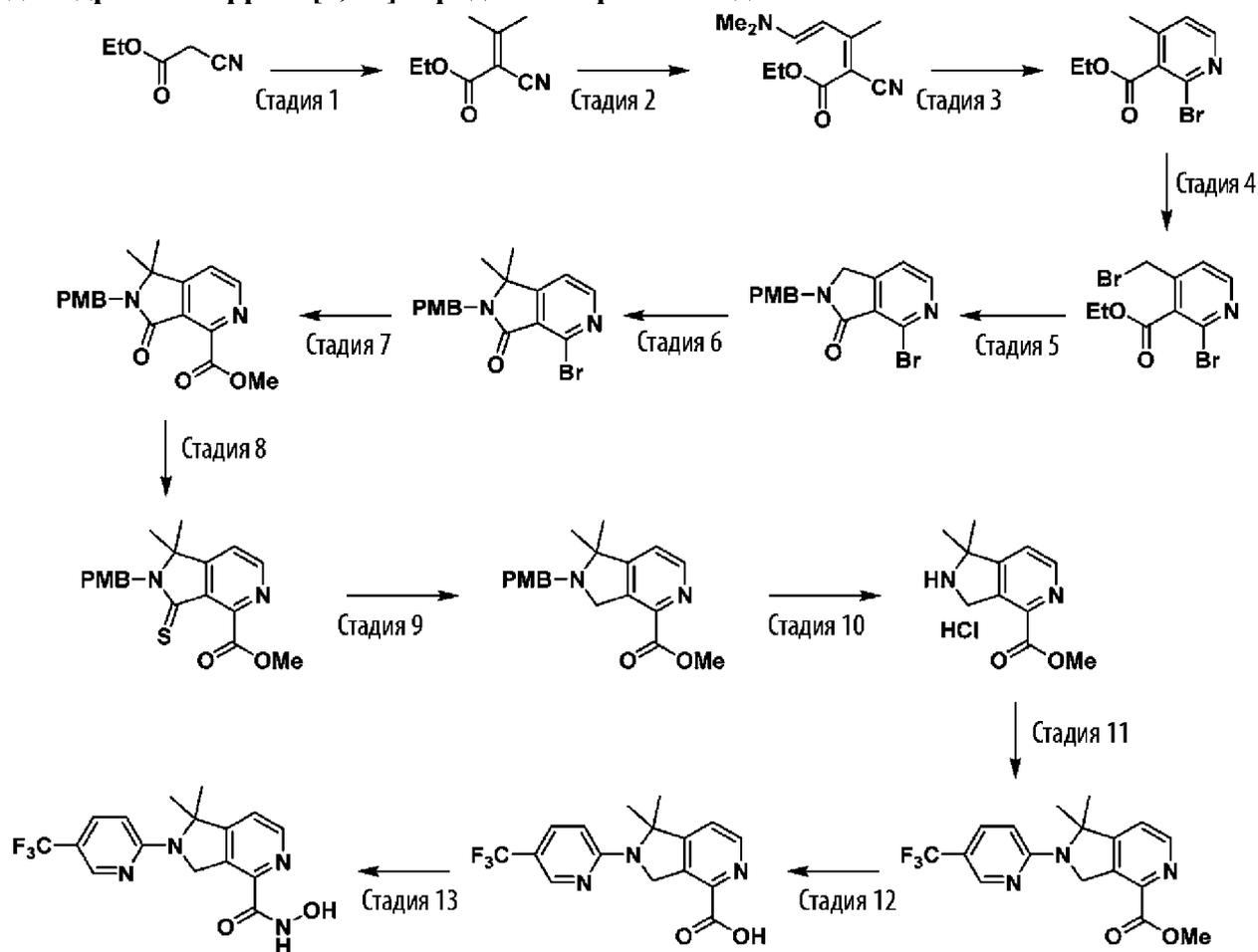
Пример 32-1. N-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид гидрохлорид



[00252] Гидроксиламин (50% в воде, 0,51 мл, 8,4 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,28 мл, 0,28 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(4-метоксибензил)-

1,1-диметилизондолин-4-карбоксилата (45 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 3,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: SUNFIRE, 19×250 мм, 5 мкм; Подвижная фаза А: вода/0,05% МК, Подвижная фаза В: АСН; Скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: 5-30% В в течение 8 минут; 254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с 1 М водным раствором НСl (1 мл) с получением N-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизондолин-4-карбоксамид гидрохлорида (13,8 мг, 28%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР-РН-ФМА-PJ94-1213-0: (400 МГц, ДМСО-d₆, м.д.): δ 11,42 (уш, 1H), 10,83 (уш, 1H), 7,65-7,46 (м, 5H), 7,06-7,04 (м, 2H), 4,94-4,64 (м, 1H), 4,64-4,61 (м, 1H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,56 (с, 3H). МС: (ESI, m/z): 327 [M-HCl+H]⁺.

Пример 33-1. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксамид



Стадия 1. этил 2-циано-3-метилбут-2-еноат

[00253] Раствор этил 2-цианоацетата (45,2 г, 399 ммоль) и ацетона (59 мл, 798,91 ммоль) в пиперидине (2 мл) и уксусной кислоте (50 мл) перемешивали при 90°C в течение 24 часов на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли 200 мл воды и экстрагировали 3×200 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 50 мл солевого раствора,

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:50 этилацетат/петролейный эфир) с получением этил 2-циано-3-метилбут-2-еноата (33,4 г, 55%) в виде желтой жидкости. МС: (ESI, m/z): 154 [M+H]⁺.

Стадия 2. (2Z,4E)-этил 2-циано-5-(диметиламино)-3-метилпента-2,4-диеноат

[00254] Диметилацеталь N, N-диметилформамида (30,0 мл, 225 ммоль) добавляли по каплям к раствору этил 2-циано-3-метилбут-2-еноата (31,4 г, 205 ммоль) в этаноле (216 мл). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 15 часов на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 25% этилацетат/петролейный эфир) с получением (2Z,4E)-этил 2-циано-5-(диметиламино)-3-метилпента-2,4-диеноата (33,5 г, 78%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 209 [M+H]⁺.

Стадия 3. этил 2-бром-4-метилникотинат

[00255] Бромистый водород (40% в уксусной кислоте, 130 мл) добавляли по каплям к раствору (2Z,4E)-этил 2-циано-5-(диметиламино)-3-метилпента-2,4-диеноата (33,5 г, 160,86 ммоль) в уксусной кислоте (130 мл) при 40°C и полученный раствор перемешивали при 55°C в течение 15 часов на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в 300 мл воды/льда. Значение pH данного раствора доводили до 9,2 М водным раствором карбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали 300 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 25% этилацетат/петролейный эфир) с получением этил 2-бром-4-метилникотината (31,96 г, 81%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 244 [M+H]⁺.

Стадия 4. этил 2-бром-4-(бромметил)никотинат

[00256] Раствор этил 2-бром-4-метилникотината (15,0 г, 61,5 ммоль), N-бромсукцинимид (21,98 г, 123,5 ммоль), AIBN (1,01 г, 6,17 ммоль) и уксусной кислоты (3,71 г, 61,7 ммоль) в четыреххлористом углероде (80 мл) перемешивали при 60°C в течение 7 часов под лампой с вольфрамовой нитью на 300 Вт. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли 200 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и экстрагировали 3×200 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 200 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением этил 2-бром-4-(бромметил)никотината (23,98 г) в виде красного масла. МС: (ESI, m/z): 322 [M+H]⁺.

Стадия 5. 4-бром-2-(4-метоксибензил)-1,2-дигидротирроло[3,4-с]пиридин-3-он

[00257] Раствор этил 2-бром-4-(бромметил)никотината (23,98 г, 74,25 ммоль), 4-метоксибензиламина (9,75 мл, 74,7 ммоль) и триэтиламина (15,6 мл, 112 ммоль) в метаноле (60 мл) перемешивали в течение 7 часов при 80°C на масляной бане. Реакционную смесь

охлаждали до комнатной температуры и упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли 200 мл воды и экстрагировали 3×200 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 200 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 50% этилацетат/гексан) с получением (4-бром-2-(4-метоксибензил)-1,2-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-3-она (5,0 г, 20%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 333 [M+H]⁺.

Стадия 6. 4-бром-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-1,2-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-3-он

[00258] Раствор 4-бром-2-(4-метоксибензил)-1,2-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-3-она (4,5 г, 13,5 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли по каплям к раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,63 г, 40,8 ммоль) в ТГФ (240 мл) при 0°C и полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 минут. При 0°C добавляли йодметан (2,53 мл, 40,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь выливали в 300 мл воды/льда и экстрагировали 2×250 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 50% этилацетат/гексан) с получением 4-бром-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-1,2-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-3-она (2,2 г, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 361 [M+H]⁺.

Стадия 7. метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат

[00259] В реактор для давления на 100 мл вносили 4-бром-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-1,2-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-3-он (2,0 г, 5,54 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлоропалладий (II) (410 мг, 0,56 ммоль), триэтиламин (2,31 мл, 16,6 ммоль) и метанол (50 мл). Монооксид углерода (г, 60 атм) вводили в систему и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. Смесь в системе охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 50% этилацетат/гексан) с получением метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (1,1 г, 58%) в виде красного твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 341 [M+H]⁺.

Стадия 8. метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-3-тиоксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат

[00260] Раствор метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (1,10 г, 3,23 ммоль) и пентасульфида фосфора (718 мг, 3,23 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) перемешивали при 130°C в течение ночи на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 50% этилацетат/гексан) с получением метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-3-

тиоксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (500 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 357 [M+H]⁺.

Стадия 9. метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат

[00261] Раствор метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-3-тиоксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (500 мг, 1,40 ммоль) и гексагидрата никель (II) хлорида (3,98 г, 16,74 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Порциями добавляли боргидрид натрия (319 мг, 8,43 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: C18, 20-45 мкм, 100 А; подвижная фаза: вода (0,1% МК) и АСN (5% АСN вплоть до 20% в течение 15 минут); Детектор, УФ 220/254 нм. Собранную фракцию упаривали под вакуумом с получением метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (150 мг, 33%) в виде сероватого масла. МС: (ESI, m/z): 327 [M+H]⁺.

Стадия 10. метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат гидрохлорид

[00262] Раствор метил 2-(4-метоксибензил)-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (150 мг, 0,46 ммоль) в трифторуксусной кислоте (15 мл) перемешивали при 90°C в течение 8 часов на масляной бане. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% МК) и АСN (8% вплоть до 15,0% в течение 4 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с 1 каплей 2 М водного раствора HCl с получением метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат гидрохлорида (40 мг, 36%) в виде сероватого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 207 [M-HCl+H]⁺.

Стадия 11. метил 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат

[00263] Раствор метил 1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилат гидрохлорида (140 мг, 0,58 ммоль), 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина (209 мг, 1,15 ммоль), RuPhos 2G (45 мг, 0,06 ммоль), RuPhos (27 мг, 0,06 ммоль) и карбоната цезия (567 мг, 1,74 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на пластинках их силикагеля (элюирование смесью 25% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 1,1-диметил-2-(5-

(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (65 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 352 [M+H]⁺.

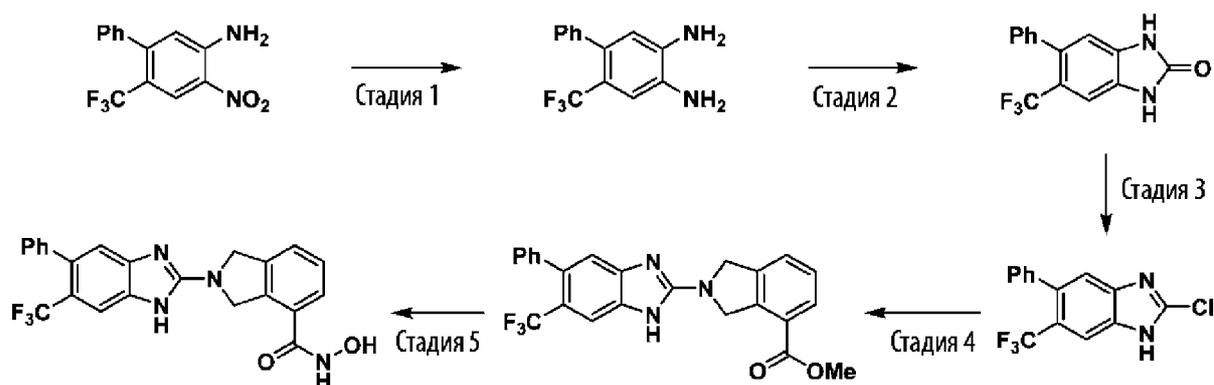
Стадия 12. 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоновая кислота

[00264] 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,38 мл, 0,38 ммоль) добавляли к раствору метил 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксилата (65 мг, 0,19 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и метаноле (1 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и значение рН доводили до 7 2 М водным раствором HCl. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: колонка: C18, 20-45 мкм, 100 А; подвижная фаза: вода (0,05% NH₄HCO₃) и ACN (5% ACN вплоть до 50% в течение 30 минут); Детектор, УФ 220/254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоновой кислоты (40 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 338 [M+H]⁺.

Стадия 13. N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксамид

[00265] Раствор 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоновой кислоты (40 мг, 0,12 ммоль) в ДМАА (2 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли изопропил хлороформат (1,0 М в толуоле, 0,59 мл, 0,59 ммоль) и NMM (60 мг, 0,59 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и затем охлаждали до 0 °С. Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (41 мг, 0,59 ммоль) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением метанола (2 капли). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка: XBridge Phenyl OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% МК) и ACN (40,0% ACN вплоть до 70,0% в течение 7 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксамид (10,5 мг, 25%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР: (DMCO, 400 МГц, м.д.): δ 11,47 (уш, 1H), 9,15 (уш, 1H), 8,60 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,89-7,86 (м, 1H), 7,69 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 1,83 (с, 6H) MS: (ESI, m/z): 353 [M+H]⁺.

Пример 34-1 N-гидрокси-2-(5-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1: 6-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамин

[00266] Газообразный водород вводили в раствор 2-нитро-5-фенил-4-(трифторметил)анилина (500 мг, 1,77 ммоль) и 10% палладия на угле (37,7 мг) в метаноле (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом с получением 6-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамина (450 мг, 100%) в виде коричневого масла. МС: (ESI, m/z): 253 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-фенил-6-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он

[00267] 1,1'-Карбонилдиимдазол (376 мг, 2,32 ммоль) порциями добавляли к раствору 6-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-3,4-диамина (450 мг, 1,78 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2)) с получением 5-фенил-6-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (341 мг, 69%) в виде оранжевого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 279 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-хлор-5-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол

[00268] Смесь 5-фенил-6-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (341 мг, 1,23 ммоль) в оксихлориде фосфора (5 мл) перемешивали при 105°C в течение 4 часов на масляной бане. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли 20 мл воды и значение pH данного раствора доводили до 8 насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 3×25 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 20 мл воды и 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-хлор-5-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазола (310 мг, 85%) в виде коричневого масла. МС: (ESI, m/z): 297 [M+H]⁺.

Стадия 4: метил 2-(5-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

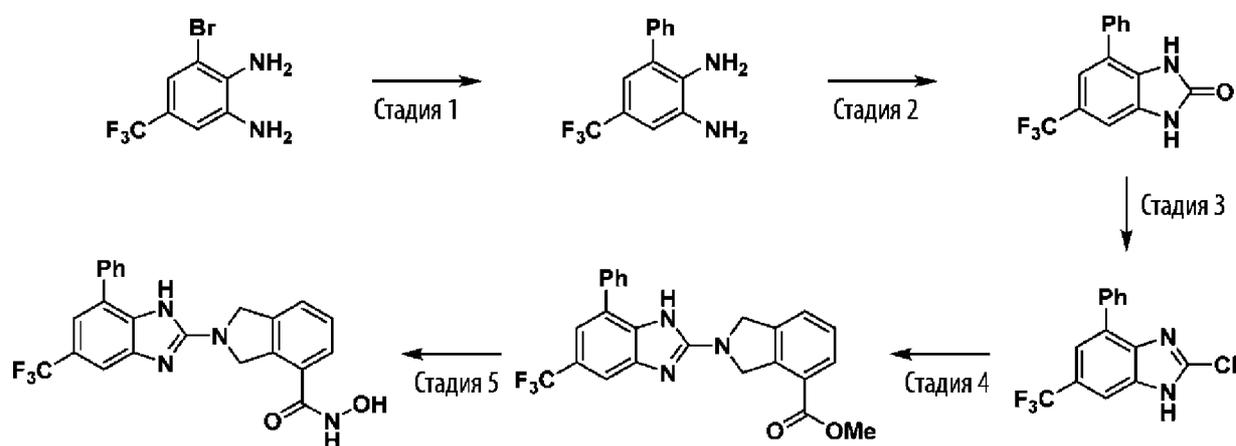
[00269] Смесь 2-хлор-5-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазола (150 мг, 0,51 ммоль), метил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (108 мг, 0,51

ммоль), карбоната калия (209 мг, 1,51 ммоль) и бромида меди (I) (36 мг, 0,25 ммоль) в изопропанолe (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 17 часов и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2)) с получением метил 2-(5-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (36 мг, 16%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 438 [M+H]⁺.

Стадия 5: N-гидрокси-2-(5-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00270] Гидроксиламин (50% в воде, 0,16 мл, 2,47 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,16 мл, 0,16 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(5-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (36 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 1,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 19×100 мм; Подвижная фаза: вода с 0,05% ТФА и ACN (6% ACN вплоть до 40% в течение 7 минут); Скорость потока: 25 мл/мин; Детектор: 254, 220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(5-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (15,6 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMCO, 400 МГц) δ (м.д.): 11,34 (с, 1H), 9,14 (уш, 1H), 7,71-7,62 (м, 3H), 7,52-7,41 (м, 5H), 7,35-7,33 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 5,22 (с, 2H), 5,06 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 439 [M+H]⁺.

Пример 35-1. N-гидрокси-2-(7-фенил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1: 5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-2,3-диамин

[00271] Раствор 3-бром-5-(трифторметил)бензол-1,2-диамина (2 г, 7,84 ммоль), фенолбороновой кислоты (1,9 г, 15,68 ммоль), карбоната калия (2,2 г, 15,68 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлоропалладия (II) с дихлорметаном (320 мг, 0,39 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи на масляной бане. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли 50 мл воды и экстрагировали 3×40 мл

этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10)) с получением 5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-2,3-диамина (1,34 г, 68%) в виде желтого масла. МС: (ESI, m/z): 253 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-фенил-6-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он

[00272] Раствор 5-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-2,3-диамина (1,34 г, 5,31 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (1,1 г, 6,79 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в 30 мл этилацетата и промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:8)) с получением 4-фенил-6-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (0,67 г, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 279 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-хлор-4-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол

[00273] Смесью 4-фенил-6-(трифторметил)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она (670 мг, 2,41 ммоль) в оксихлориде фосфора (6 мл) перемешивали при 105°C в течение ночи на масляной бане. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли 30 мл воды и значение pH данного раствора доводили до 8 насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали 3×30 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 50 мл воды и 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением 2-хлор-4-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазола (0,61 г, 85%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 297 [M+H]⁺.

Стадия 4: метил 2-(7-фенил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00274] Смесью 2-хлор-4-фенил-6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазола (300 мг, 1,01 ммоль), метил 2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоксилат гидрохлорида (220 мг, 1,03 ммоль), карбоната калия (420 мг, 3,04 ммоль) и бромида меди (I) (150 мг, 1,05 ммоль) в изопропанол (5 мл) перемешивали при 110°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь разбавляли 20 мл воды и экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 20 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10)) с получением метил 2-(7-фенил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (65 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 438 [M+H]⁺.

Стадия 5: N-гидрокси-2-(7-фенил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-

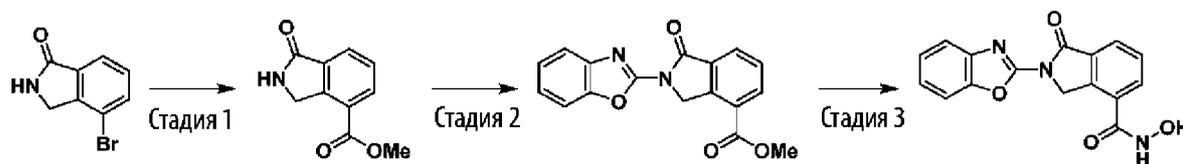
ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00275] Гидроксиламин (50% в воде, 0,30 мл, 4,46 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,30 мл, 0,30 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(7-фенил-5-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (65 мг, 0,15 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 1,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Sunfire C18, 5 мкм, 19×100 мм; Подвижная фаза: вода с 0,05% ТФА и АСН (8% АСН вплоть до 60% в течение 8 минут); Скорость потока: 25 мл/мин; Детектор: 254, 220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(7-фенил-5-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (19,2 мг, 29%) в виде сероватого твердого вещества. ¹Н-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): 11,28 (уш, 1Н), 9,13 (уш, 1Н), 8,00-7,89 (м, 2Н), 7,63-7,40 (м, 8Н), 5,18 (с, 2Н), 4,98 (с, 2Н). МС: (ESI, m/z): 439 [M+H]⁺.

[00276] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-2-(7-фенил-5-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид.

Пример.	Структура	Название	¹ Н-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺
35-2		N-гидрокси-2-(7-фенил-1Н-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 11,32 (уш, 1Н), 9,14 (уш, 1Н), 7,83-7,65 (м, 2Н), 7,63-7,42 (м, 8Н), 7,36-7,33 (м, 1Н), 7,27 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 5,24 (с, 2Н), 5,02 (с, 2Н)	371

Пример 36-1. 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1-оксоизоиндолин-4-карбоксамид

*Стадия 1: метил 1-оксоизоиндолин-4-карбоксилат*

[00277] Монооксид углерода (г, 10 атм) вводили в реактор для давления на 250 мл, содержащий раствор 4-бромизоиндолин-1-она (3,0 г, 14,2 ммоль), ацетат натрия (2,32 г, 28,3 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (517 мг, 0,71 ммоль) в метаноле (150 мл). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 24 часов и затем охлаждали до комнатной температуры.

Полученный раствор упаривали под вакуумом и остаток разбавляли 50 мл воды и экстрагировали 3x50 мл этилацетата. Объединенные органические фазы промывали 100 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:1)) с получением метил 1-оксоиндолин-4-карбоксилата (2,08 г, 77%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ (м.д.): 8,75 (с, 1H), 8,15 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,65 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,89 (с, 3H). МС: (ESI, m/z): 192 [M+H]⁺.

Стадия 2: метил 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-оксоиндолин-4-карбоксилат

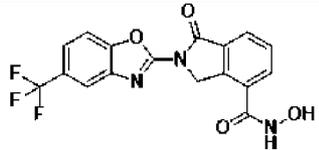
[00278] Раствор метил 1-оксоиндолин-4-карбоксилата (192 мг, 1,00 ммоль), 2-хлор-1,3-бензоксазола (307 мг, 2,00 ммоль), XantPhos (24 мг, 0,04 ммоль), аддукта Pd₂(dba)₃ с хлороформом (10 мг, 0,01 ммоль) и карбоната цезия (890 мг, 2,73 ммоль) в толуоле (10 мл) облучали при 120°C в течение 1 часа в микроволновой печи. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 50 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали 50 мл солевого раствора, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 50% этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-оксоиндолин-4-карбоксилата (105 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 309 [M+H]⁺.

Стадия 3. 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1-оксоиндолин-4-карбоксамид

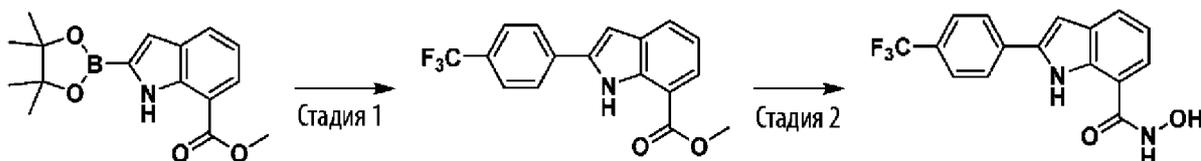
[00279] Раствор метил 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-1-оксоиндолин-4-карбоксилата (103 мг, 0,33 ммоль) и гидроксилamina (50% в воде, 0,5 мл, 8,2 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 2,5 мл) перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре и затем добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,5 мл, 0,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и значение pH данного раствора довели до 6 1 М водным раствором HCl. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: X Bridge C18 19x150 мм; 5 мкм, подвижная фаза, вода (0,05% ТФА) и ACN (30% вплоть до 35% в течение 8 минут); Скорость потока: 15 мл/мин; Детектор, УФ 254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1-оксоиндолин-4-карбоксамид (15,6 мг, 15%) в виде розового твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц) δ (м.д.): 11,51 (уш, 1H), 9,27 (уш, 1H), 8,02-8,05 (м, 2H), 7,66-7,75 (м, 3H), 7,32-7,37 (м, 2H), 5,39 (с, 2H). МС: (ESI, m/z): 310 [M+H]⁺.

[00280] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для 2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1-оксоиндолин-4-карбоксамид

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺

36-2		N-гидрокси-1-оксо-2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	378
------	---	--	-----

Пример 37-1. N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксамид



Стадия 1. метил 2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксилат

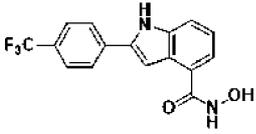
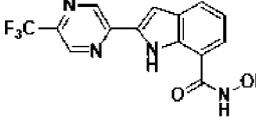
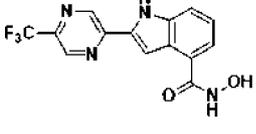
[00281] Раствор метил 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-7-карбоксилата (63 мг, 0,13 ммоль), 1-бром-4-(трифторметил)бензола (595 мг, 2,64 ммоль), XPhos 2G (105 мг, 0,13 ммоль), XPhos (63 мг, 0,13 ммоль) и карбоната цезия (1,08 г, 3,31 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 часов на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем выливали в 20 мл воды. Полученный раствор экстрагировали 3x20 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир (1:20)) с получением метил 2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксилата (300 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 320 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксамид

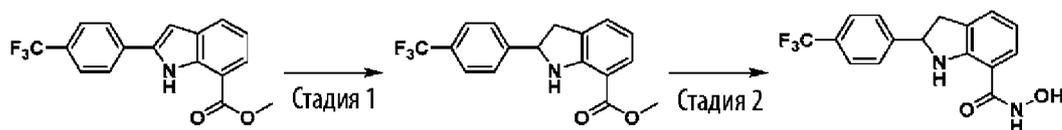
[00282] Гидроксиламин (50% в воде, 0,92 мл, 15,0 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,50 мл, 0,50 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксилата (80 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 1,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19x250 мм; подвижная фаза, вода (0,1% МК) и АСН (25,0% АСН вплоть до 55,0% в течение 7 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксамид (44,4 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц, м.д.): δ 11,30 (с, 1H), 11,17 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,81 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,75 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H). МС: (ESI, m/z): 321 [M+H]⁺.

[00283] Данные соединения получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксамид.

Пример	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI,
--------	-----------	----------	--------------------	-------

				m/z [M+H] ⁺
37-2		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 11,97 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 1H)	321
37-3		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)-1H-индол-7-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 11,50 (с, 1H), 11,16 (с, 1H), 9,56 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 7,89 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H)	323
37-4		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)-1H-индол-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 12,23 (с, 1H), 11,06 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,4$, 1H), 7,35 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H)	323

Пример 38-1. N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид



Стадия 1. метил 2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилат

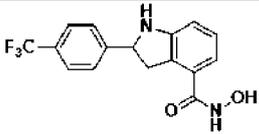
[00284] Триэтилсилан (727 мг, 6,30 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил 2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксилата (200 мг, 0,63 ммоль) в трифторуксусной кислоте (10 мл) при 50°C и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 часов на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры и затем гасили добавлением 2 мл метанола. Полученную смесь упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли 20 мл этилацетата, промывали 2×50 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилата (100 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS: (ESI, m/z): 322 [M+H]⁺.

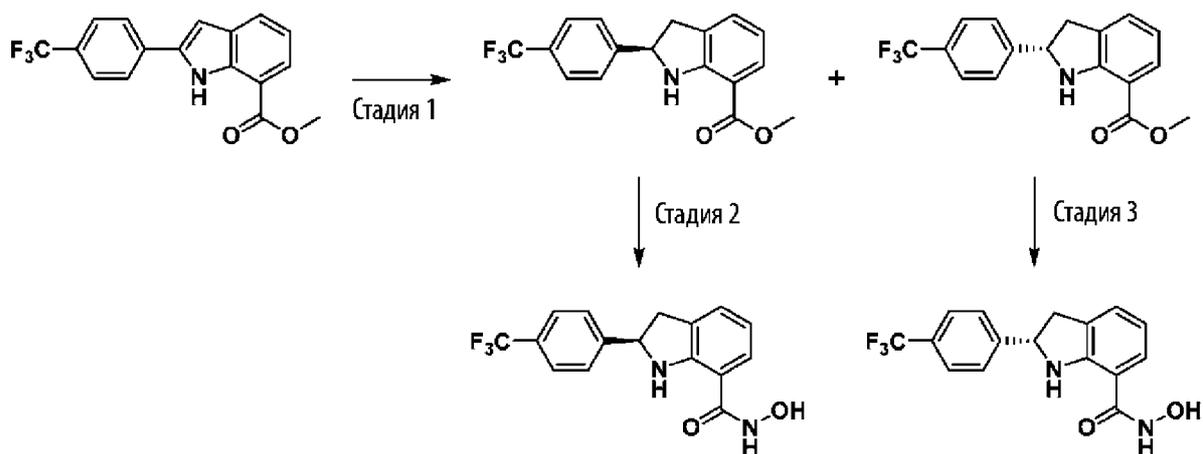
Стадия 2. N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид

[00285] Гидроксиламин (50% в воде, 1,14 мл, 18,6 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,62 мл, 0,62 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилата (100 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 3,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (25,0% ACN вплоть до 55,0% в течение 7 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид (32,7 мг, 33%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц, м.д.): δ 8,86 (с, 1H), 7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,56-6,52 (м, 1H), 5,14-5,10 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 2,80-2,74 (м, 1H), MS: (ESI, m/z): 323 [M+H]⁺.

[00286] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, m/z) [M+H] ⁺
38-2		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-4-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 8,91 (с, 1H), 7,71 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,03-6,99 (м, 1H), 6,77 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,01-4,97 (м, 1H), 3,71-3,64 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 1H)	323

Пример 39-1. (R)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид и Пример 39-2. (S)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид



Стадия 1. (R)-метил 2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилат и (S)-метил 2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилат

[00287] Рацемический метил 2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилат (150 мг) разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, Chiralpak IB, 2×25 см, 5 мкм; Подвижная Фаза А: Гексан, Подвижная Фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 30% В вплоть до 30% В в течение 10 минут; 254/220 нм; ВУ1: 4,25; ВУ2: 5,55. Первый элюирующий изомер (ВУ=4,25 мин.) собирали и упаривали под вакуумом с получением (R)-метил 2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилата (67 мг, 33%) в виде сероватого твердого вещества (соотнесенного как R-изомер). МС: (ESI, m/z): 322 [M+H]⁺. Второй элюирующий изомер (ВУ=5,55 мин.) собирали и упаривали под вакуумом с получением (S)-метил 2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилата (70 мг, 35%) в виде сероватого твердого вещества (соотнесенного как S-изомер). МС: (ESI, m/z): 322 [M+H]⁺.

Стадия 2. (R)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамида

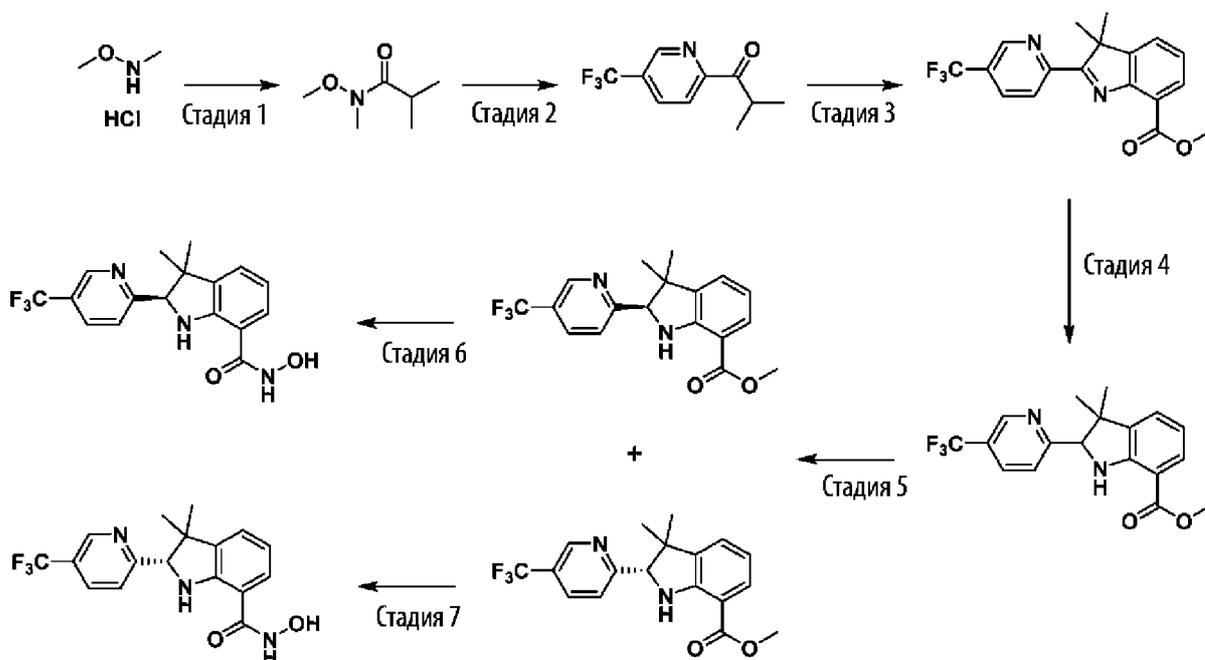
[00288] Гидроксиламин (50% в воде, 1,37 мл, 22,4 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,75 мл, 0,75 ммоль) добавляли к раствору (R)-метил 2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилата (60 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 3,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃) и ACN (20,0% ACN вплоть до 50,0% в течение 7 минут, вплоть до 70,0% в течение 3 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением (R)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамида (14,4 мг, 24%) в виде сероватого твердого вещества (соотнесенного как R-изомер). ¹H-ЯМР (ДМСО, 300 МГц), δ (м.д.): 7,70 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,55-6,50 (м, 1H), 5,13-5,07 (м, 1H), 3,53-3,40 (м, 1H), 2,80-2,72 (м, 1H). МС: (ESI, m/z): 323 [M+H]⁺.

Стадия 3. (S)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамида

[00289] Гидроксиламин (50% в воде, 1,14 мл, 18,6 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,64 мл, 0,64 ммоль) добавляли к раствору (S)-метил 2-(4-

(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксилата (51 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 3,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, Колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3) и АСN (20,0% АСN вплоть до 50,0% в течение 7 минут, вплоть до 70,0% в течение 3 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию упаривали под вакуумом с получением (S)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамида (13,1 мг, 26%) в виде сероватого твердого вещества (соотнесенного как S-изомер). ^1H -ЯМР (ДМСО, 300 МГц), δ (м.д.): 7,69 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,29 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,55-6,50 (м, 1H), 5,13-5,07 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 1H). МС: (ESI, m/z): 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 40-1. (R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид и Пример 40-2. (S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид



Стадия 1. N-метокси-N-метилизобутирамид

[00290] 2-Метилпропаноилхлорид (26,0 г, 246 ммоль) добавляли к раствору метокси(метил)амин гидрохлорида (20,0 г, 205 ммоль) и триэтиламина (85 мл, 615 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0 °С и полученный раствор перемешивали в течение 3,5 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 300 мл ледяной воды. Полученный раствор экстрагировали 3×300 мл дихлорметана и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением N-метокси-N-метилизобутирамида (20,7 г, 67%) в виде желтого масла. МС (ESI, m/z): 132 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2. 2-метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-он

[00291] н-Бутиллитий (2,5 М в н-гексане, 22,0 мл, 44,4 ммоль) добавляли по каплям

к раствору 2-бром-5-(трифторметил)пиридина (5,0 г, 22,1 ммоль) в ТГФ (35 мл) при -80°C и полученный раствор перемешивали в течение 10 минут. При -80°C добавляли N-метокси-N-метилизобутирамид (3,49 г, 26,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -80°C в течение 1 часа. Затем реакционную смесь гасили добавлением 40 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и смеси давали нагреться до комнатной температуры. Полученный раствор экстрагировали 3x40 мл этилацетата и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:7 этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-она (550 мг, выход 8%) в виде желтого твердого вещества. МС (ESI, m/z): 218 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3H-индол-7-карбоксилат

[00292] Раствор 2-метил-1-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)пропан-1-она (570 мг, 1,84 ммоль), метил 2-гидразинилбензоата (557 мг, 2,76 ммоль) и уксусной кислоты (31 мкл, 0,55 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 4 часов. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали под вакуумом. Остаток растворяли в 5 мл уксусной кислоты и перемешивали при 118°C в течение 4 часов. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали под вакуумом. Остаток затем разбавляли добавлением 5 мл диэтилового эфира. Значение pH данного раствора доводили до 7 твердым карбонатом калия. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, C_{18} силикагель; Подвижная фаза: А: 0,1% МК в воде, В: АСN, с повышением В от 0% до 100% в течение 30 минут; Детектор, УФ 254 нм. Собранную фракцию упаривали под вакуумом с получением метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3H-индол-7-карбоксилата (240 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. МС (ESI, m/z): 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4. метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксилат

[00293] Боргидрид натрия (30 мг, 0,79 ммоль) добавляли к раствору метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3H-индол-7-карбоксилата (240 мг, 0,69 ммоль) в ТГФ/MeOH (6:1, 5 мл) при $0-10^{\circ}\text{C}$ и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и значение pH данного раствора доводили до 6 1 М водным раствором HCl. Карбонат калия (порошок) добавляли для доведения pH до 8 и смесь фильтровали. Фильтрат упаривали под вакуумом и остаток очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка, C_{18} силикагель; Подвижная фаза: А: 0,1% МК в воде, В: АСN; Градиент: повышение В от 0% до 100% в течение 30 минут; Детектор, УФ 254 нм. Собранную фракцию упаривали под вакуумом с получением метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксилата (186 мг, 77%) в виде желтого масла. МС (ESI, m/z): 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5. (R)-метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-

карбоксилат и (S)-метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксилат

[00294] Метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксилат (200 мг) разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Chiralpak IB, 2×25 см, 5 мкм; Подвижная Фаза А: Гексан, Подвижная Фаза В: EtOH; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 5% В вплоть до 5% В в течение 9,5 минут; 220/254 нм. Первый элюирующий изомер (ВУ=6,01 мин.) собирали и упаривали под вакуумом с получением (R)-метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксилата (50 мг, 25%) в виде желтого масла (соотнесенного как R-изомер). Второй элюирующий изомер (ВУ=7,71 мин.) собирали и упаривали под вакуумом с получением (S)-метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксилата (50 мг, 25%) в виде желтого масла. МС (ESI, m/z): 351 [M+H]⁺

Стадия 6. (R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид

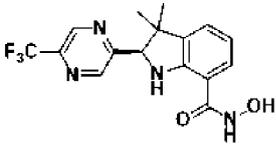
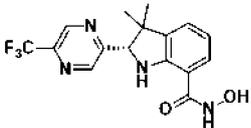
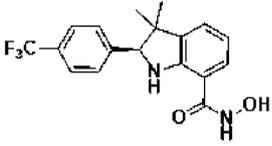
[00295] Гидроксиламин (50% в воде, 1,05 мл, 17,1 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,43 мл, 0,43 ммоль) добавляли к раствору (R)-метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксилата (50 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 1,0 мл) при 0-10 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Преп. Колонка XBridge C18 OBD, 100 А, 5 мкм, 19 мм x 250 мм; Подвижная фаза А: вода (0,1% МК), Подвижная Фаза В: ACN; Скорость потока: 20 мл/мин; Градиент: 40% В вплоть до 60% В в течение 8 минут; 254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением (R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамида (27,5 мг, 57%) в виде белого твердого вещества (соотнесенного как R-изомер). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 10,99 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,22-8,20 (м, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,64-6,60 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 1,50 (с, 3H), 0,61 (с, 3H). МС (ESI, m/z): 352 [M+H]⁺.

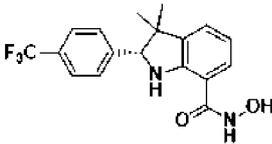
Стадия 7. (S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид

[00296] Гидроксиламин (50% в воде, 1,05 мл, 17,1 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,43 мл, 0,43 ммоль) добавляли к раствору (S)-метил 3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксилата (50 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ/MeOH (4:1, 1,0 мл) при 0-10 °С. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% МК) и ACN (25,0% ACN вплоть до 55,0% в течение 7 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением (S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамида (13,7 мг, 28%) в виде белого твердого вещества (соотнесенного как S-изомер). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 10,98 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,22-8,20 (м, 1H), 7,70 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,0

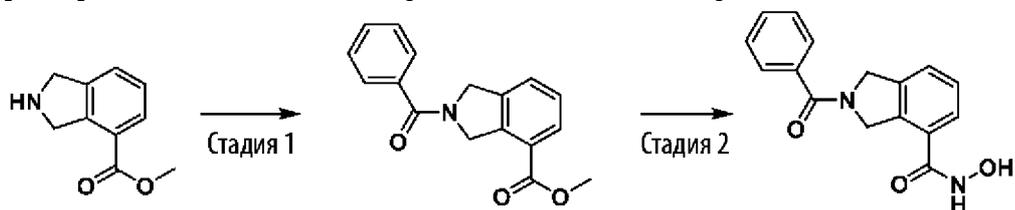
Гц, 1H), 7,13 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,64-6,60 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 1,50 (с, 3H), 0,61 (с, 3H). МС (ESI, m/z): 352 $[M+H]^+$.

[00297] Данные соединения получали в соответствии с методиками, описанными выше для (R)- и (S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид.

Пример	Структура	Название	^1H -ЯМР	(ESI, m/z) $[M+H]^+$
40-3		(R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 10,98 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,33 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,67-6,63 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 1,50 (с, 3H), 0,67 (с, 3H)	353
40-4		(S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид	(ДМСО, 400 МГц, м.д.): 10,98 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,33 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,67-6,63 (м, 1H), 4,85 (с, 1H), 1,50 (с, 3H), 0,67 (с, 3H)	353
40-5		(S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 11,01-10,98 (уш, 1H), 8,86 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,58 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,34-7,31 (м, 2H), 7,13 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,65-6,60 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,65 (с, 3H).	351

40-6		(R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид	(ДМСО, 300 МГц, м.д.): 10,99 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,34-7,31 (м, 2H), 7,13 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,65-6,60 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 1,41 (с, 3H), 0,61 (с, 3H).	351
------	---	---	---	-----

Пример 41-1. 2-бензоил-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1: метил 2-бензоилизоиндолин-4-карбоксилат

[00298] Раствор метил изоиндолин-4-карбоксилата (50 мг, 0,282 ммоль), бензоил хлорида (0,033 мл, 0,282 ммоль) и карбоната калия (117 мг, 0,847 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) нагревали при перемешивании при 50°C в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли 10 мл воды. Раствор экстрагировали 2×10 мл этилацетата и объединенные органические фазы упаривали досуха с получением метил 2-бензоилизоиндолин-4-карбоксилата (50 мг, 60%) в виде неочищенного материала. МС: (ESI, m/z): 282 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-бензоил-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид

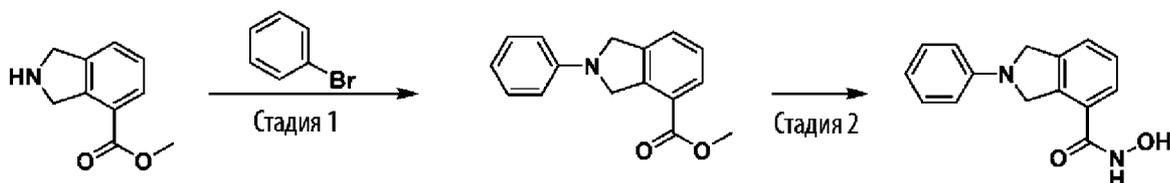
[00299] Раствор метил 2-бензоилизоиндолин-4-карбоксилата (50 мг, 0,16 ммоль) и гидроксиламина (50% в воде, 0,5 мл, 8,2 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 2,5 мл) перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре и затем добавляли 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,5 мл, 0,5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем упаривали досуха. Остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: X Bridge C18 19×150 мм; 5 мкм, подвижная фаза, вода (0,05% HCO₂H) и ACN (0% вплоть до 35% в течение 8 минут); Скорость потока: 15 мл/мин; Детектор, УФ 254 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 2-бензоил-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид (15,7 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,07-11,31 (м, 1 H) 8,99-9,22 (м, 1 H) 7,43-7,70 (м, 6 H) 7,22-7,43 (м, 2 H) 4,69-5,18 (м, 4 H). МС: (ESI, m/z): 283 [M+H]⁺.

[00300] Данное соединение получали в соответствии с методиками, описанными

выше для 2-бензоил-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксиамида.

Пример.	Структура	Название	¹ H-ЯМР	(ESI, <i>m/z</i>) [M+H] ⁺
41-2		N-гидрокси-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-4-карбоксиамид	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ м.д. 10,91 (уш дд, <i>J</i> =3,08, 1,91 Гц, 1 H) 8,79-9,02 (м, 1 H) 7,10-7,51 (м, 5 H) 6,84 (уш д, <i>J</i> =8,50 Гц, 2 H) 3,59-4,00 (м, 9 H)	299

Пример 42-1. N-гидрокси-2-фенилизоиндолин-4-карбоксиамид



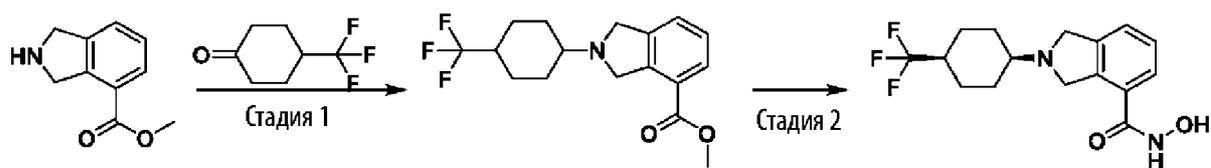
Стадия 1. метил 2-фенилизоиндолин-4-карбоксилат

[00301] Раствор метил изоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,56 ммоль), бромбензола (89 мг, 0,56 ммоль), Xphos 3G (10 мг, 0,012 ммоль) и трет-бутоксид натрия (70 мг, 0,73 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат упаривали под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10-40% этилацетат/гексан) с получением метил 2-фенилизоиндолин-4-карбоксилата (20 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI, *m/z*): 254 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-гидрокси-2-фенилизоиндолин-4-карбоксиамид

[00302] Гидроксиламин (50% в воде, 0,26 мл, 3,9 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,23 мл, 0,23 ммоль) добавляли к раствору метил 2-фенилизоиндолин-4-карбоксилата (20 мг, 0,079 ммоль) в ТГФ/МеОН (4:1, 2,5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную смесь упаривали и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Колонка XBridge Prep C₁₈ OBD, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода с 0,1% МК, В: АСН; Скорость потока, 23 мл/мин; Градиент, 35% В вплоть до 85% В в течение 8 минут; Детектор, 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением N-гидрокси-2-фенилизоиндолин-4-карбоксиамида (6,1 мг, 30%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 10,94-11,28 (м, 1 H) 8,90-9,21 (м, 1 H) 7,43-7,55 (м, 2 H) 7,28-7,38 (м, 1 H) 7,19 (дд, *J*=8,50, 7,33 Гц, 2 H) 6,53-6,68 (м, 3 H) 4,44-4,79 (м, 4 H). МС: (ESI, *m/z*): 255 [M+H]⁺.

Пример 43-1. N-гидрокси-2-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)изоиндолин-4-карбоксамид



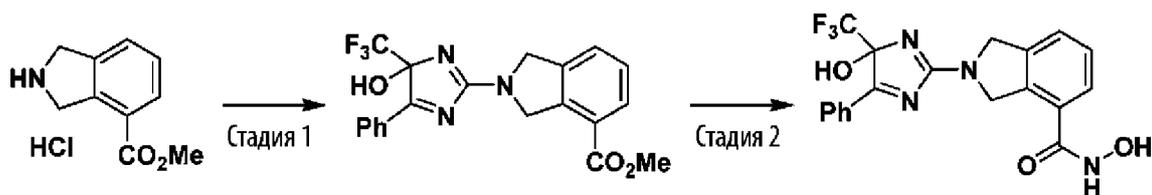
Стадия 1. метил 2-(4-(трифторметил)циклогексил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00303] Метил изоиндолин-4-карбоксилат (25 мг, 0,141 ммоль) растворяли в ДХЭ (3 мл), затем добавляли 4-(трифторметил)циклогексанон (0,019 мл, 0,141 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (8,08 мкл, 0,141 ммоль) (2 капли). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, затем добавляли триацетосиборогидрид натрия (44,9 мг, 0,212 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли и упаривали досуха. Метил 2-(4-(трифторметил)циклогексил)изоиндолин-4-карбоксилат (40 мг) использовали на следующей стадии в виде неочищенного продукта. МС (ESI, m/z): 228 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-гидрокси-2-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00304] Гидроксиламин (50% в воде, 0,7 мл, 10,6 ммоль) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (0,7 мл, 0,7 ммоль) добавляли к раствору метил 2-(4-(трифторметил)циклогексил)изоиндолин-4-карбоксилата (40 мг, 0,122 ммоль) в ТГФ/МеОН (1:1, 2,0 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную смесь упаривали и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Waters SunFire C₁₈, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза А: вода с 0,1% МК, В: АСН с 0,1% МК; Скорость потока, 23 мл/мин; Градиент, 0% В вплоть до 5% В в течение 5 минут; Детектор, 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 2 пиков с одинаковой молекулярной массой. Пик 2 собирали и соединение соотносили как N-гидрокси-2-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)изоиндолин-4-карбоксамид (2 мг, 5%) в виде сероватого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 329 [M+H]⁺.

Пример 44-1. N-гидрокси-2-(4-гидрокси-5-фенил-4-(трифторметил)-4H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. метил 2-(4-гидрокси-5-фенил-4-(трифторметил)-4H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

[00305] Гидроксид натрия (100 мг, 2,5 ммоль) добавляли к смеси метил изоиндолин-

4-карбоксилат гидрохлорида (132 мг, 0,62 ммоль) и метил карбамидотиоата (67 мг, 0,75 ммоль) в этаноле (3 мл) и добавляли воду (3 мл). Раствор нагревали в герметичной пробирке при 100°C в течение 4 часов. Растворитель удаляли и добавляли солевой раствор (10 мл) и этилацетат (10 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в ацетонитриле (8 мл) и добавляли 3,3,3-трифтор-1-фенилпропан-1,2-дион (138 мг, 0,68 ммоль) и карбонат калия (256 мг, 1,9 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение ночи и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 2:1 гексан/этилацетат) с получением метил 2-(4-гидрокси-5-фенил-4-(трифторметил)-4Н-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (44 мг, 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 404 [M+H].

Стадия 2. N-гидрокси-2-(4-гидрокси-5-фенил-4-(трифторметил)-4Н-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00306] Смесь метил 2-(4-гидрокси-5-фенил-4-(трифторметил)-4Н-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (0,2 М в 4:1 ТГФ/МеОН, 150 мкл, 30 мкмоль), гидроксиламина (50% в воде, 120 мкл) и 1 М водного раствора гидроксида натрия (1 М в воде, 100 мкл). Флакон встряхивали при комнатной температуре в течение ночи и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМСО (500 мкл) и уксусной кислоте (40 мкл) и очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Waters SunFire C₁₈, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза, А: вода с 0,1% муравьиной кислоты, В: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты; Скорость потока, 23 мл/мин; Градиент, от 0% В до 5% В в течение 5 минут; Детектор, 254, 220 нм. Собранную фракцию упаривали с получением N-гидрокси-2-(4-гидрокси-5-фенил-4-(трифторметил)-4Н-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (2,6 мг, 21%) в виде сероватого твердого вещества. (ESI, m/z): 405 [M+H].

Пример 45-1. N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. метил 2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат

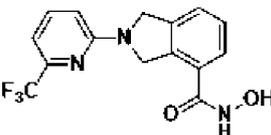
[00307] Смесь 2-бром-5-(трифторметил)пиридина (0,2 М в ДМФА, 165 мкл, 33 мкмоль), метил изоиндолин-4-карбоксилат гидрохлорида (0,2 М в ДМФА, 150 мкл, 30 мкмоль) и триэтиламина (40 мкл) встряхивали при 100°C в течение ночи. Добавляли воду (500 мкл) и этилацетат (600 мкл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (600 мкл). Объединенные органические экстракты упаривали с получением метил 2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата в виде коричневого масла,

которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС: (ESI, m/z): 323 [M+H].

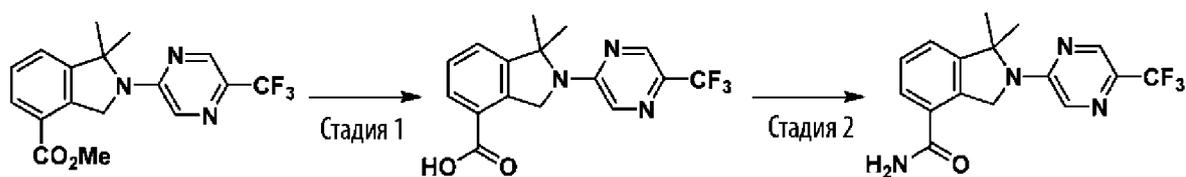
Стадия 2. N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

[00308] Метил 2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилат (из стадии 1) растворяли в ТГФ/МеОН (4:1, 200 мкл) и добавляли гидроксилламин (50% в воде, 120 мкл) и водный раствор гидроксида натрия (1 М, 100 мкл). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение ночи и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМСО (500 мкл) и уксусной кислоте (40 мкл) и очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка: Waters SunFire C₁₈, 5 мкм, 19×150 мм; Подвижная фаза, А: вода с 0,1% муравьиной кислоты, В: ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислоты; Скорость потока, 23 мл/мин; Градиент, от 0% В до 5% В в течение 5 минут; Детектор, 254, 220 нм. Собранную фракцию упаривали с получением N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида (3,7 мг, 38%) в виде сероватого твердого вещества. МС: (ESI, m/z): 324 [M+H].

[00309] Данное соединение синтезировали в соответствии с методиками, описанными выше для N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамида.

Пример	Структура	Название	ЖХ-МС [M+1] ⁺	ВЭЖХ ВУ (мин)
45-2		N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид	324,03	1,34

Пример 50-1. 1,1-Диметил-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид



Стадия 1. 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)изоиндолин-4-карбоновая кислота

[00310] Раствор гидроксида лития (68 мг, 2,86 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к смеси метил 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксилата (100 мг, 0,29 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Смесь упаривали под вакуумом и остаток очищали обращенно-фазовой колонкой со следующими условиями: Колонка, C₁₈ силикагель, 40 г, 20-45 мкм, 100 А; подвижная фаза, вода с 0,05% трифторуксусной кислоты и ацетонитрил (0% вплоть

до 60% ацетонитрила в течение 30 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию упаривали с получением 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)изоиндолин-4-карбоновой кислоты (75 мг, 78%) в виде сероватого твердого вещества. ЖХ-МС: (ESI, m/z): 338 [M+H]⁺.

Стадия 2. *1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид*

[00311] Смесь 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)изоиндолин-4-карбоновой кислоты (75 мг, 0,22 ммоль), НАТУ (103 мг, 0,27 ммоль), N, N-диизопропилэтиламина (0,12 мл, 0,66 ммоль) и хлорида аммония (14 мг, 0,27 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: Колонка:, Колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза, вода (0,1% муравьиной кислоты) и ацетонитрил (25,0% ацетонитрила вплоть до 55,0% в течение 7 минут); Детектор, УФ 254/220 нм. Собранную фракцию лиофилизировали с получением 1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид (25,5 мг, 34%) в виде сероватого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО, 400 МГц) δ (м.д.): δ 8,59 (с, 1 H), 8,19 (уш с, 1 H), 8,02 (с, 1 H), 7,78 (д, J=7,6 Гц, 1 H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1 H), 7,50-7,47 (м, 2 H), 5,13 (с, 2 H), 1,80 (с, 6 H). ЖХ-МС: (ESI, m/z): 337 [M+H]⁺.

Пример 46. Анализ I гистондеацетилазы in vitro

[00312] Анализ связывания зонда HDAC11 проводили в формате анализа флуоресценции с временным разрешением (TRF). Рекомбинантную полноразмерную HDAC11 человека с N-концевой GST меткой экспрессировали и очищали из бакуловируса в клетках насекомого Sf9 (SignalChem, № H93-30G-1000). Каждый анализ проводили в черных 1536 луночных микропланшетах (Corning, № 3936) в конечном объеме 8 мкл в буфере для анализа, содержащем 50 mM HEPES (pH 7,5), 50 mM KCl, 50 mM NaCl, 0,5 mM GSH (L-Глутатион восстановленный, Sigma № G4251), 0,03% BGG (0,22 мкМ отфильтрованный, Sigma, № G7516-25G) и 0,01% Triton X-100 (Sigma, № T9284-10L). 100 нл 10-точечного 3-кратного серийного разведения в ДМСО предварительно распределяли на соответствующие лунки 1536 луночных планшетов для анализа для конечного диапазона концентраций в испытании от 25 мкМ до 1,3 нМ, соответственно. Конечная концентрация в анализе HDAC11 и зонда (меченного флуоресцеином ингибитора HDAC 11) представляла собой 2,5 нМ и 20 нМ, соответственно. 4 мкл 2х зонда и 2х анти-GST Тербия (Cisbio, № 61GSTXLB) добавляли на планшеты для анализа с последующим добавлением 4 мкл 2х HDAC11. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 16 часов перед считыванием флуоресценции с временным разрешением на Envision (Возбуждение при 340 нм и Эмиссия при 485 нм и 535 нм, Perkin Elmer).

[00313] Данные анализов HDAC11 регистрировали в процентах ингибирования (inh) по сравнению с контрольными лунками на основе следующего уравнения: % inh=1 - ((FLU

- AveLow) / (AveHigh - AveLow)) где FLU представляет собой измеренную флуоресценцию с временным разрешением. AveLow представляет собой среднюю флуоресценцию с временным разрешением контроля без фермента (n=32). AveHigh представляет собой среднюю флуоресценцию с временным разрешением контроля ДМСО (n=32). Значения IC₅₀ определяли путем аппроксимации кривой стандартным алгоритмом логистического уравнения с четырьмя параметрами, включенным в пакет программного обеспечения Activity Base: IDBS XE Designer Model205. Данные аппроксимировали алгоритмом Левенберга - Марквардта.

[00314] Как указано в Таблице 2 ниже, «+++» означает, что IC₅₀ ниже 0,5 мкМ; «++» означает, что IC₅₀ от 0,5 мкМ до 1 мкМ; и «+» означает, что IC₅₀ выше 1 мкМ.

Таблица 2: Диапазоны IC₅₀ для Соединений по Данному Описанию

Соединение №	Диапазон HDAC11 IC ₅₀	Соединение №	Диапазон HDAC11 IC ₅₀	Соединение №	Диапазон HDAC11 IC ₅₀
1-1	+++	18-3	+++	30-6	+
1-2	+	19-1	+++	30-7	+
1-3	+	19-2	+++	31-1	++
1-4	+	20-1	+	32-1	+
1-5	++	20-2	+++	33-1	++
2-1	+++	21-1	+++	34-1	+++
2-2	+++	22-1	+++	35-1	++
3-1	+	22-2	+++	35-2	+
4-1	+	22-3	+++	36-1	+
5-1	+++	22-5	+++	37-1	++
5-2	+	22-6	+++	37-2	++
6-1	++	22-7	+++	37-3	+++
6-2	+	22-8	+++	37-4	+++
7-1	+	22-9	+	38-1	++
7-2	+++	23-1	+++	38-2	+
7-3	+	23-2	++	39-1	+++
7-4	+++	24-1	+++	39-2	+
7-5	+	25-1	+++	40-1	+
8-1	+	26-1	+++	40-2	+++
9-1	++	26-2	+++	40-3	+++
9-2	+	27-1	+++	40-4	+
10-1	+	27-2	+++	40-5	++
11-1	+++	28-1	+	40-6	+
12-1	+++	28-2	+	1-6	+
13-1	+	29-1	+++	1-7	+
14-1	+	30-1	++	28-3	+
15-1	+++	30-2	+	41-1	+
16-1	+++	30-3	+++	41-2	+
17-1	+++	30-4	+	42-1	+
18-1	+++	30-5	+++	44-1	+
18-2	+++	36-2	+++	45-1	+++
				45-2	+

Пример 47. Анализ II гистондеацетилазы in vitro

[00315] Измерение активности HDAC11 деацетилазы проводили с помощью анализа изменения электрофоретической подвижности от Naposyn (Санта Клара, Калифорния). Полноразмерные рекомбинантные белки HDAC11 экспрессировали в бакуловирусной системе и очищали аффинной хроматографией. Ферментативные реакции проводили в 384

луночных планшетах в общем объеме 25 мкл в буфере для реакции, содержащем: 100 мМ HEPES, pH 7,5, 25 мМ KCl, 0,1% бычьего сывороточного альбумина, 0,01% Triton X-100, 1% ДМСО (из соединений), 2 мкМ флуоресцентно меченного пептидного субстрата и фермента. Фермент добавляли при конечной концентрации 10 нМ. Использовали пептидный субстрат FAM-RHKK(tri-fluor-Ac)-NH₂. Соединения тестировали при 12 концентрациях с интервалами разведения 3х. Образцы отрицательного контроля (ингибирование 0% в отсутствие ингибитора) и образцы положительного контроля (ингибирование 100%) размещали в четырех повторах в каждом планшете для анализа. Реакционные смеси инкубировали при 25°C и гасили добавлением 45 мкл буфера для прекращения (100 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% Triton X-100, 0,05% LCH).

[00316] Прекращенные планшеты для анализа анализировали на инструменте микрофлюидного электрофореза LabChip® 3000 (Perkin Elmer/Caliper Life Sciences). Измеряли интенсивность флуоресценции электрофоретически отделенного деацетилированного продукта и пептидного субстрата. Активность в каждом образце определяли как отношение произведения к сумме (PSR): P/(S+P), где P представляет собой высоту пика пептидного продукта, а S представляет собой высоту пика пептидного субстрата. Процент ингибирования (P_{inh}) определяли с помощью следующего уравнения:

$$P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) * 100 ,$$

где PSR_{inh} представляет собой отношение произведения к сумме в присутствии ингибитора, PSR_{0%} представляет собой среднее отношение произведения к сумме в отсутствие ингибитора и PSR_{100%} представляет собой среднее отношение произведения к сумме в образцах контроля ингибирования 100%. Значения IC₅₀ ингибиторов определяли аппроксимацией кривых процентов ингибирования с помощью модели доза-ответ с 4 параметрами с использованием программного обеспечения XLfit 4.

[00317] Анализ, описанный в данном документе как Пример 47, использовали в Примерах 48-52.

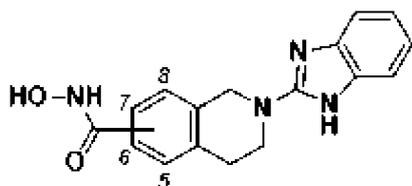
Пример 48. Отношение Структуры и Активности Региохимии Гидроксамовой Кислоты

[00318] В первоначальных исследованиях изучали влияние положения гидроксамовой кислоты на активности как HDAC6, так и HDAC11. Как показано в Таблице 3, региохимия заместителя гидроксамовой кислоты влияла на активность как HDAC11, так и HDAC6. Замещение в положении 6 (соединение **50-5**) показывало сравнимую активность HDAC6, но приводило к потере активности HDAC11 относительно первоначального лида (**50-4**). Введение группы гидроксамовой кислоты в положение 8 (**50-6**) приводило к 20-кратному уменьшению активности HDAC6, но только 2-кратному уменьшению активности HDAC11, что означает, что такое введение может являться потенциально допустимым. Наибольшее изменение наблюдали, когда гидроксамовая кислота была замещена в положении 5. Хотя соединение **50-2** демонстрировало лишь умеренную активность HDAC11, не наблюдали никакой значимой активности HDAC6.

[00319] Как указано в Таблице 3 ниже, для IC₅₀: «+++» означает, что IC₅₀ ниже 0,5

мкМ; «+++» означает, что IC_{50} от 0,51 мкМ до 2,0 мкМ; и «+» означает, что IC_{50} выше 2 мкМ.

Таблица 3. ОСА Региохимии Гидроксамовой Кислоты



Соед. №	Положение Гидроксамовой Кислоты	HDAC 11 IC_{50} (мкМ) ^a	HDAC 6 IC_{50} (мкМ) ^a
50-4	7	+	+++
50-2	5	++	+
50-5	6	+	+++
50-6	8	+	+++

^aАктивность измеряли анализом изменения электрофоретической подвижности с полноразмерными рекомбинантными белками HDAC человека и флуоресцентно меченными пептидными субстратами. Она приведена как среднее значение по данным по меньшей мере двух отдельных прогонов.

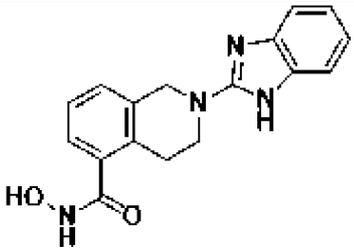
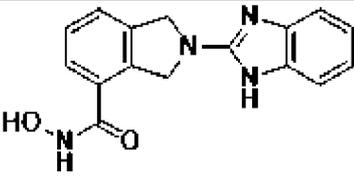
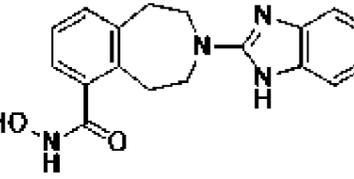
Пример 49. Оптимизация Ядра Гидроксамовой Кислоты

[00320] В Таблице 4 приведена работа по изучению ядра гидроксамовой кислоты. Исходя из тетрагидроизохинолина, исследовали изменения в размере кольца насыщенного кольца. Таким образом, исследовали изоиндолиновое и 2,3,4,5-тетрагидробензодиазепиновое ядра. Как изоиндолиновое (**1-6**), так и бензодиазепиновое (**50-3**) ядра были допустимыми и показывали >10-кратные увеличения активности к HDAC11 при сохранении селективности к HDAC6. Хотя тетрагидробензодиазепин **50-2** показывал лучшую активность к HDAC11, работа по оптимизации была сосредоточена на изоиндолине **1-6** из-за сочетания его разумной активности и значительной микросомальной стабильности относительно **50-3**.

[00321] Как указано в Таблице 4 ниже, для IC_{50} : «+++» означает, что IC_{50} ниже 0,5 мкМ; «++» означает, что IC_{50} от 0,51 мкМ до 1,0 мкМ; и «+» означает, что IC_{50} выше 1 мкМ. Для $m-CL_{int}$: «+++» означает, что $m-CL_{int}$ ниже 50 мкл/мин/мг; «++» означает, что $m-CL_{int}$ от 51 мкл/мин/мг до 100 мкл/мин/мг; и «+» означает, что $m-CL_{int}$ выше 100 мкл/мин/мг. Для растворимости: «+++» означает, что растворимость > 55 мкМ; «++» означает, что 30 мкМ < растворимость ≤ 55 мкМ; «+» означает, что растворимость ≤ 30 мкМ. Для LipE: «+++» означает, что LipE > 6,5; «++» означает, что 5,5 < LipE ≤ 6,5; «+» означает, что LipE ≤ 5,5.

Таблица 4. Оптимизация Ядра Гидроксамовой Кислоты

№	Структура	HDAC11 ^a IC_{50} (мкМ)	HDAC6 ^a IC_{50} (мкМ)	$m-CL_{int}$ ^b (мкл/мин/мг)	LipE ^c
---	-----------	--	---------------------------------------	---	-------------------

50-2		+	+	+++	+
1-6		+++	+	+++	++
50-3		+++	+	+	+

^aАктивность измеряли анализом изменения электрофоретической подвижности с полноразмерными рекомбинантными белками HDAC человека и флуоресцентно меченными пептидными субстратами. Она приведена как среднее значение по данным по меньшей мере двух отдельных прогонов. ^bСобственный клиренс *in vitro* после инкубации с микросомами печени мыши. ^cЛипофильная эффективность= pIC_{50} HDAC11 - $clogD_{7.4}$.

Пример 50. Оптимизация N-Арилового Заместителя

[00322] Дополнительная оптимизация гетероциклического кольца в положении 2 изоиндолинового кольца приведена в Таблице 5. Исследовали множество замен для бензимидазольного кольца (1-6), в котором аналоги бензоксазола (15-1), бензотиазола (7-4), пиридина (45-1), и хинолина (7-2) показали улучшенную активность к HDAC11, хотя и с значительной потерей микроамальной стабильности по данным измерения $m-CL_{int}$ (собственный клиренс после инкубации с микросомами печени мыши). Насыщение одного из ароматических колец (1-4) или удаление одного из колец (с получением имидазола 1-2) приводило к потере активности и микросомальной стабильности. Следует отметить, что введение липофильной трифторметильной группы (12-1) приводило к значительному увеличению как активности, так и $LipE$, но опять же с потерей микросомальной стабильности относительно 1-6. При отсутствии структуры сокристалла HDAC11 создали модель гомологии на основе внутренних структур сокристалла HDAC8. Моделирование соединения 12-1 в модели гомологии подтверждало гипотезу липофильного связывания, где для трифторметильной группы, было спрогнозировано эффективное заполнение небольшого кармана, прилегающего к сайту связывания цинка, образованного гидрофобными остатками и карбонилами скелета.

[00323] Как указано в Таблице 5 ниже, для IC_{50} : «+++» означает, что IC_{50} ниже 0,5 мкМ; «++» означает, что IC_{50} от 0,51 мкМ до 1,0 мкМ; и «+» означает, что IC_{50} выше 1 мкМ. Для $m-CL_{int}$: «+++» означает, что $m-CL_{int}$ ниже 50 мкл/мин/мг; «++» означает, что $m-CL_{int}$ от 51 мкл/мин/мг до 100 мкл/мин/мг; и «+» означает, что $m-CL_{int}$ выше 100 мкл/мин/мг. Для

LipE: «+++» означает, что $LipE > 6,5$; «++» означает, что $5,5 < LipE \leq 6,5$; «+» означает, что $LipE \leq 5,5$.

Таблица 5. Оптимизация *N*-Арилового Заместителя

Соединение №	HDAC11 ^a IC ₅₀ (мкМ)	m-CL _{int} ^b (мкл/мин/мг)	LipE ^c
1-6	+	+++	++
15-1	+++	+	+++
7-4	+++	+	+
12-1	+++	+	++
45-1	+++	++	++
7-2	+++	++	+
1-2	+	++	++
1-4	+	+	++

^aАктивность измеряли анализом изменения электрофоретической подвижности с полноразмерными рекомбинантными белками HDAC человека и флуоресцентно меченными пептидными субстратами. Она приведена как среднее значение по данным по меньшей мере двух отдельных прогонов. ^bСобственный клиренс *in vitro* после инкубации с микросомами печени мыши. ^cЛипофильная эффективность = $pIC_{50} HDAC11 - clogD_{7.4}$.

Пример 51. Оптимизация *N*-Арилизиндолинов

[00324] Как указано выше, хотя изменение ядра и *N*-арилового заместителя приводило к улучшению как активности, так и LipE, данные изменения также приводили к соединениям с плохой микросомальной стабильностью. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, было предположено, что две бензиловых метиленовых группы, присутствующие в изоиндолиновом ядре, были наиболее вероятными сайтами метаболизма и предположено, что блокировка данных сайтов привела бы к соединениям с улучшенной микросомальной стабильностью.

[00325] Первоначальная работа была сосредоточена на замене бензильной группы в положении 1 (Таблица 6). Ожидалось, что менее затрудненная бензильная группа будет более склонной к окислению относительно положения 3 (которое, вероятно, экранировано соседней гидроксамовой кислотой). Таким образом, введение геминальной диметилевой группы приводило к соединению **17-1** которое сохраняло активность и LipE исходного соединения (**12-1**) со значительным увеличением стабильности. Данная тенденция была согласующейся во всех аналогах, включающих бензоксазол **18-1** и пиридины **22-2** и **22-3**. Также исследовали растворимость и проницаемость указанных изоиндолинов. Пиридины, такие как **22-2** и **22-3**, и родственный пиримидиновый (**22-6** и **22-7**) и пиразиновый (**22-8**) аналоги были определены как подходящие кандидаты.

[00326] Затем измеряли клеточную активность в анализе связывания с мишенью с помощью резонансного переноса энергии биолюминесценции (BRET) с использованием HDAC11, слитой с люциферазой Nanoluc, и проприетарного соединения, меченного флуоресцентным зондом. В целом, соединения демонстрировали от пятикратного до двадцатикратного изменения между биохимическими и клеточными анализами, причем многие имели значения клеточной IC_{50} менее 100 нМ. В частности, (трифторметил)пиридиновые (**22-3**) и (трифторметил)пиразиновые (**22-8**) аналоги, демонстрировали значения IC_{50} менее 20 нМ.

[00327] Соединение **22-8** предполагалось как потенциально пригодное фармакологически активное соединение на основе его общей активности и профиля ADME *in vitro*. Для обеспечения более тщательного исследования биологии HDAC11, планировали использовать структурно соответствующий сопутствующий аналог неактивного контроля для использования в тандеме с **22-8**. Таким образом, соединение **50-1** было синтезировано и профилировано для данной цели (Пример 50-1), и, как и ожидалось, замена гидроксамовой кислоты, необходимой для связывания цинка в активном сайте, первичным амидом привела к потере всей активности HDAC11 (Таблица 6).

Кроме того было определено, что **22-8** представляет собой высокоселективный ингибитор HDAC11, показывающий более, чем 1000-кратную селективность по сравнению с другими 10 членами семейства HDAC (Таблица 5), и было обнаружено, что **50-1** является неактивным ко всем HDAC.

[00328] Как указано в Таблице 6 ниже, для IC_{50} : «+++» означает, что IC_{50} ниже 0,5 мкМ; «++» означает, что IC_{50} от 0,51 мкМ до 1,0 мкМ; и «+» означает, что IC_{50} выше 1 мкМ. Для $m-CL_{int}$: «+++» означает, что $m-CL_{int}$ ниже 50 мкл/мин/мг; «++» означает, что $m-CL_{int}$ от 51 мкл/мин/мг до 100 мкл/мин/мг; и «+» означает, что $m-CL_{int}$ выше 100 мкл/мин/мг. Для растворимости: «+++» означает, что растворимость > 55 мкМ; «++» означает, что 30 мкМ < растворимость ≤ 55 мкМ; «+» означает, что растворимость ≤ 30 мкМ. Для PAMPA: «+++» означает, что PAMPA > 10 см/с; «++» означает, что 1 см/с < PAMPA ≤ 10 см/с; «+» означает, что PAMPA ≤ 1 см/с. Для $clogD_{7,4}$: «+++» означает, что $clogD_{7,4}$ > 2,5; «++» означает, что 2,0 < $clogD_{7,4}$ ≤ 2,5; «+» означает, что $clogD_{7,4}$ ≤ 2,0. Для LipE: «+++» означает, что LipE > 6,5; «++» означает, что 5,5 < LipE ≤ 6,5; «+» означает, что LipE ≤ 5,5.

Таблица 6. Оптимизация *N*-Арилизоиндолинов

	HDAC11 ^a IC_{50} (мкМ)	HDAC11 BRET ^b IC_{50} (мкМ)	$m-CL_{int}$ ^c (мкл/мин/ мг)	Раствори мость ^d (мкМ)	PAMPA ^e (10^{-6} см/с)	$clogD_{7,4}$ ^f	LipE ^g
17-1	+++	НТ	+++	++	+	+++	++
18-1	+++	НТ	+++	+	++	+++	++
18-2	+++	+++	+++	+++	+	+	+++

22-2	+++	+++	+++	+	+++	+++	++
22-3	+++	+++	+++	++	++	++	++
22-6	+++	+++	+++	++	+++	++	++
22-7	+++	+++	+++	+++	НТ	+	++
22-8	+++	+++	+++	++	+++	++	++
50-1	+	+	+++	+	+++	+++	+

^aАктивность измеряли анализом изменения электрофоретической подвижности с полноразмерными рекомбинантными белками HDAC человека и флуоресцентно меченными пептидными субстратами. Она приведена как среднее значение по данным по меньшей мере двух отдельных прогонов. НТ представляет собой Не Тестировали. ^bКлеточный анализ BRET. ^cСобственный клиренс *in vitro* после инкубации с микросомами печени мыши. ^dКинетическая растворимость при pH 7,4. ^eПроницаемость, измеренная с помощью параллельного анализа проницаемости искусственной мембраны. ^fРасчетное значение logD при pH 7,4. ^gЛипофильная эффективность= pIC_{50} HDAC11 - $clogD_{7.4}$.

[00329] Как указано в Таблице 7 ниже, для IC_{50} : «+++» означает, что IC_{50} ниже 0,5 мкМ; «++» означает, что IC_{50} от 0,51 мкМ до 1,0 мкМ; и «+» означает, что IC_{50} выше 1 мкМ.

Таблица 7. Профили Активности HDAC **22-8** и **50-1**^a

HDAC IC_{50} (мкМ)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
22-8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+++
50-1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

^aАктивность измеряли анализом изменения электрофоретической подвижности с полноразмерными рекомбинантными белками HDAC человека и флуоресцентно меченными пептидными субстратами. Она приведена как среднее значение по данным по меньшей мере двух отдельных прогонов.

Пример 52. Фармакокинетический Профиль **22-8**

[00330] На основе его общего профиля *in vitro* **22-8** выдвигали в исследования ФК у мыши для измерения его пригодности в качестве фармакологически активного соединения *in vivo*. Фармакокинетические свойства **22-8** оценивали у самцов бестимусных мышей Balb/c с отслеживанием как внутривенного (в.в.), так и внутрибрюшинного (в.б.) дозирования (Таблица 8). Указанное соединение показало умеренный клиренс (42 мл/мин/кг) и высокий объем распределения, что приводит к периоду полувыведения 9,4 часов после в.в. дозирования. При в.б. дозировании **22-8** имело сравнимое $t_{1/2}$ (10,2 часов) и улучшенную экспозицию, что приводит к биодоступности 81%. **22-8** также поддерживало уровни свободного лекарства выше клеточной IC_{50} в течение вплоть до 4 часов после единичной в.б. дозы 5 мг/кг, таким образом, обеспечивая потенциально пригодный инструмент для дальнейшего понимания биологии HDAC11 *in vitro* и *in vivo*.

Таблица 8. Фармакокинетический Профиль 22-8^a

ВВ Доза (мг/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	C_0 (мкМ)	AUC_{last} (мкМ*ч)	V_{ss} (л/кг)	CL (мл/мин/кг)
1	9,4	3,5	1,0	18	42
ВВ Доза (мг/кг)	$t_{1/2}$ (ч)	C_{max} (мкМ)	AUC_{last} (мкМ*ч)	Биодоступность (%F)	
5	10,2	4,2	3,8	81	

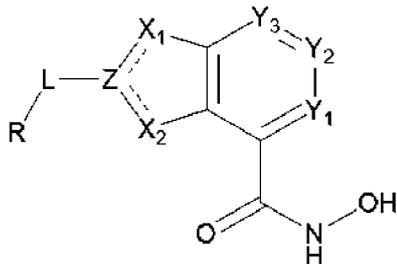
^aДозировано у самцов бестимусных мышей Balb/c ($n=3$). Состав для Дозирования: 5% ДМАО/1% Tween 80/94% стерильной воды

Эквиваленты

[00331] Хотя данное изобретение было описано в совокупности с конкретными вариантами реализации изобретения, изложенными выше, многие их альтернативы, модификации и другие вариации будут очевидными для специалистов в данной области техники. Подразумевается, что все такие альтернативы, модификации и вариации входят в сущность и объем данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемые соли, где:

Z представляет собой N, C или CH;

X₁ и X₂ каждый независимо представляет собой в каждом случае -CR¹R²-, =CR¹-, -NR³- или -C(O)-, если позволяет валентность, при условии, что только один из X₁ и X₂ представляет собой -C(O)-;

пунктирная линия между Z---X₁ и Z---X₂ отсутствует или представляет собой связь, при условии, что, как максимум, только одна из пунктирных линий представляет собой связь;

Y₁, Y₂ и Y₃ каждый независимо представляет собой N или CR¹;

L представляет собой связь, -(CR¹R²)_p-, -C(O)NR³-, -NR³C(O)-, -O(CR¹R²)_pC(O)-, -C(O)(CR¹R²)_pO-, -(CR¹R²)_pC(O)- или -C(O)(CR¹R²)_p-;

R представляет собой -C₄-C₈ циклоалкенил, -C₃-C₈ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, где каждый циклоалкенил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, оксо, -NO₂, -CN, -R¹, -R², -SR³, -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂NR³R⁴, -S(O)₂R¹, -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -NR³S(O)₂R¹, -S(O)R¹, -S(O)NR³R⁴ и -NR³S(O)R¹;

R¹ и R² независимо представляют собой, в каждом случае, -H, -R³, -R⁴, -C₁-C₆ алкил, -C₂-C₆ алкенил, -C₄-C₈ циклоалкенил, -C₂-C₆ алкинил, -C₃-C₈ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, -OH, галоген, -NO₂, -CN, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂R⁵, -S(O)₂(C₁-C₆ алкил), -(C₁-C₆ алкил)S(O)₂R⁵, -C(O)C₁-C₆ алкил, -C(O)OC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкил или -(CHR⁵)_pNR³R⁴, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂N(R³)₂-, -S(O)₂R⁵, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -NR³S(O)₂R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R⁵, гетероциклил, арил и гетероарил;

или R¹ и R² могут объединяться с атомом углерода, к которому они оба

присоединены с образованием спироцикла, спирогетероцикла или спироциклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием циклоалкила, гетероцикла, гетероарила, содержащего 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

или R^1 и R^2 , при присутствии на не соседних атомах, могут объединяться с образованием необязательно мостикового циклоалкила, необязательно мостикового гетероцикла или необязательно мостикового циклоалкенила, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

R^3 и R^4 независимо представляют собой, в каждом случае, -H, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2R^5$, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил или $-(CHR^5)_pN(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, где каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, галоген, $-NO_2$, оксо, -CN, $-R^5$, $-O(C_1-C_6)$ алкил, $-NH(C_1-C_6)$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NHC_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-S(O)R^5$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)R^5$, гетероциклил, арил и гетероарил;

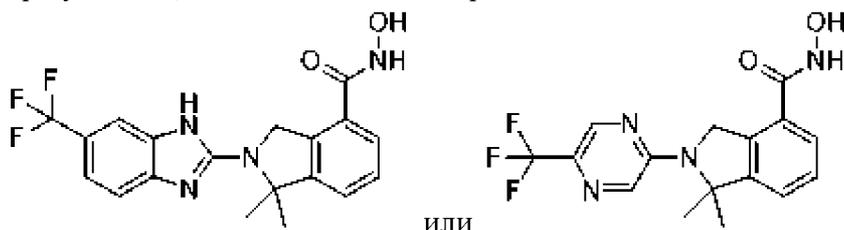
R^5 независимо представляет собой, в каждом случае, -H, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из N, S, P и O, -OH, галоген, $-NO_2$, -CN, $-NHC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6$ алкил, $-C(O)C_1-C_6$ алкил, $-C(O)OC_1-C_6$ алкил, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})SO_2C_1-C_6$ алкил, $-S(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-S(O)N(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$, $-N(C_1-C_6 \text{ алкил})S(O)(C_1-C_6 \text{ алкил})$ или $-(CH_2)_pN(C_1-C_6 \text{ алкил})_2$; и

p равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

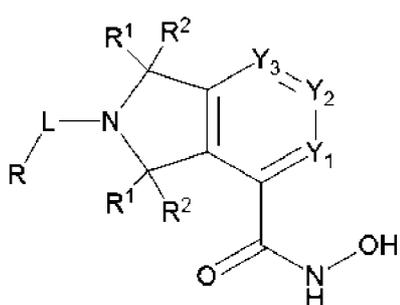
при условии, что, когда X_2 представляет собой $-C(O)-$, X_1 представляет собой CH_2 , Y_1 , Y_2 и Y_3 каждый представляет собой CH , и L представляет собой связь, то R представляет собой группу, отличную от замещенного или незамещенного фенила; и

при условии, что X_1 и X_2 каждый не представляет собой азот; и

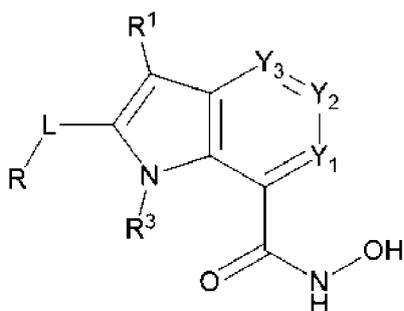
при условии, что соединение не представляет собой:



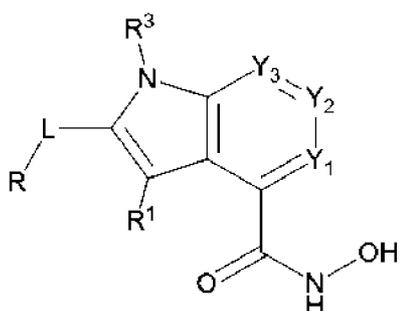
2. Соединение по п. 1, выбранное из:



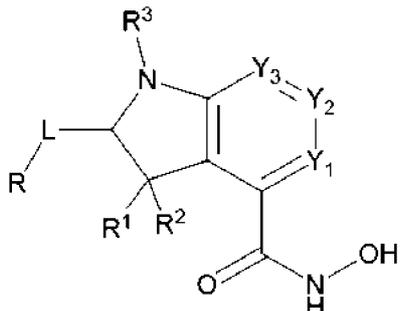
I-A



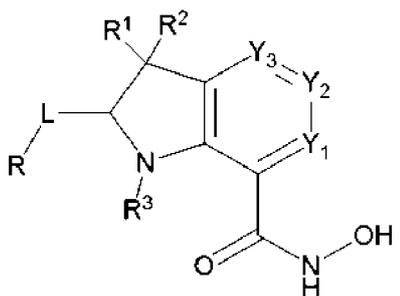
I-B



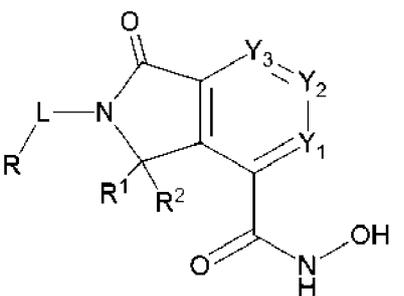
I-C



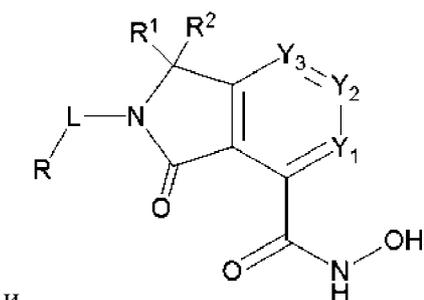
I-D



I-E



I-F



и

I-G.

3. Соединение по пп. 1 или 2, где один из Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой N, а два других Y_1 , Y_2 и Y_3 представляют собой CR^1 .

4. Соединение по пп. 1 или 2, где два из Y_1 , Y_2 и Y_3 представляют собой N, а один другой Y_1 , Y_2 и Y_3 представляет собой CR^1 .

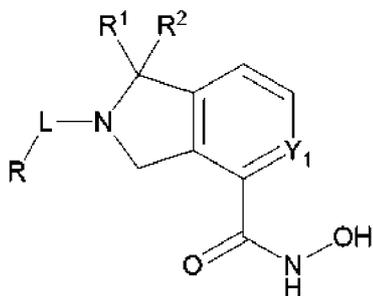
5. Соединение по любому из пп. 1-5, где Y_1 , Y_2 и Y_3 каждый представляет собой CR^1 .

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где L представляет собой химическую связь.

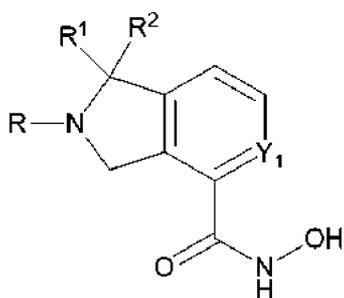
7. Соединение по любому из пп. 1-5, где L представляет собой $-C(O)-$.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, где L представляет собой $-(CR^1R^2)_p-$, $-C(O)NR^3-$, $-NR^3C(O)-$, $-C(O)(CR^1R^2)_pO-$ или $-(CR^1R^2)_pC(O)-$, где p равно 1 или 2.

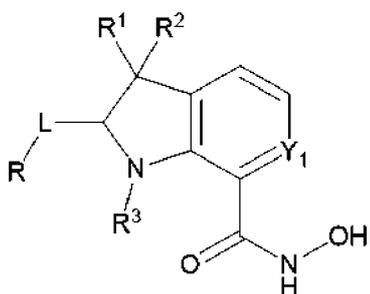
9. Соединение по п. 1, имеющее Формулу II-A-i, II-A-ii, II-B-i, II-B-ii, II-C-i, II-C-ii, II-D-i, II-D-ii, II-E-i, II-E-ii, II-F-i или II-F-ii:



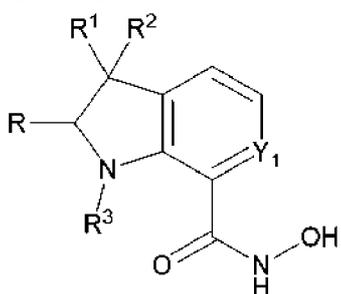
(II-A-i)



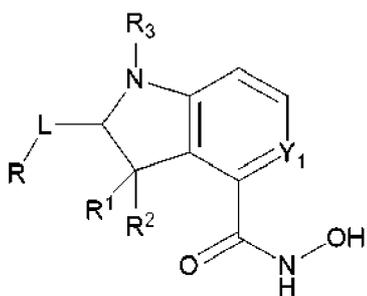
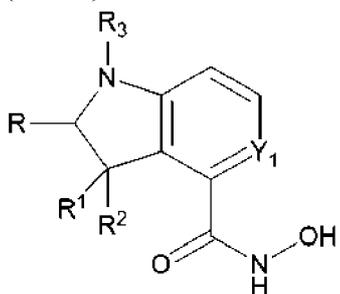
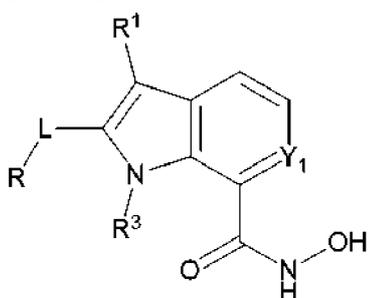
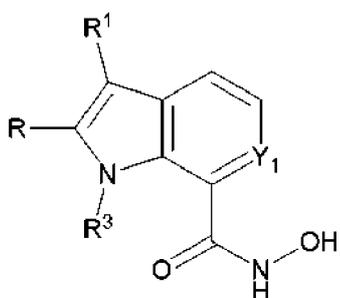
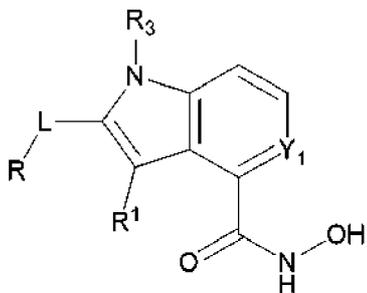
(II-A-ii)

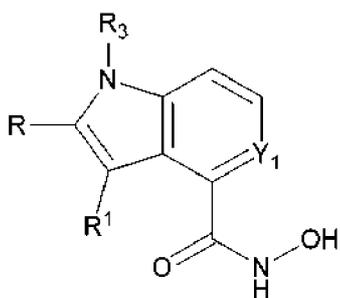
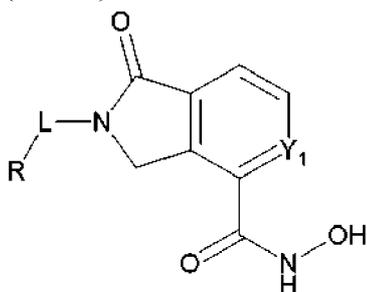
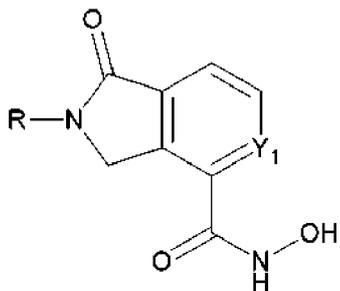


(II-B-i)



(II-B-ii)

**(II-C-i)****(II-C-ii)****(II-D-i)****(II-D-ii)****(II-E-i)**

**(II-E-ii)****(II-F-i), или****(II-F-ii).**

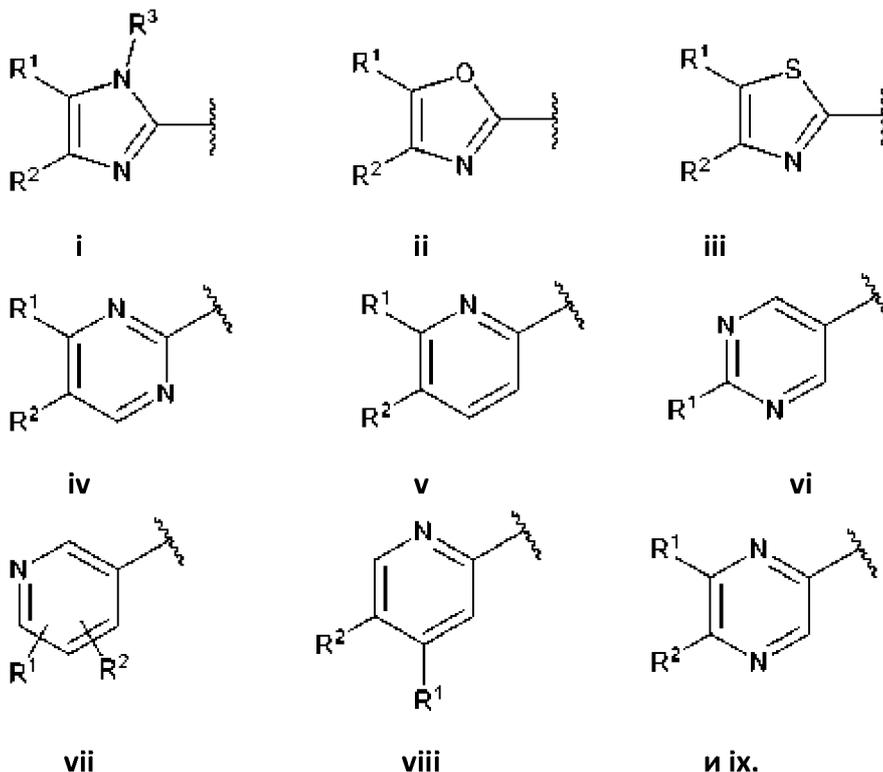
10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R представляет собой гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, где каждый гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более из группы, включающей -OH, галоген, оксо, -NO₂, -CN, -R¹, -R², -SR³, -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂NR³R⁴, -S(O)₂R¹, -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -NR³S(O)₂R¹, -S(O)R¹, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R¹, гетероциклил, арил или гетероарил.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R представляет собой гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или более из группы, включающей -OH, галоген, оксо, -NO₂, -CN, -R¹, -R², -SR³, -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂NR³R⁴, -S(O)₂R¹, -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -NR³S(O)₂R¹, -S(O)R¹, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R¹, гетероциклил, арил или гетероарил.

12. Соединение по любому из пп. 1-10, где R представляет собой арил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, где указанный арил необязательно замещен одним или более из группы, включающей -OH, галоген, оксо, -NO₂, -CN, -R¹, -R², -SR³, -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂NR³R⁴, -S(O)₂R¹, -C(O)R¹, -C(O)OR¹, -NR³S(O)₂R¹, -S(O)R¹, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R¹, гетероциклил, арил или гетероарил.

13. Соединение по любому из пп. 1-10, где R представляет собой фенил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, где указанный фенил необязательно замещен одним или более из группы, включающей -OH, галоген, оксо-, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^1$, $-\text{R}^2$, $-\text{SR}^3$, $-\text{OR}^3$, $-\text{NHR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$, $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})_2\text{R}^1$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{S}(\text{O})\text{R}^1$, гетероциклил, арил или гетероарил.

14. Соединение по любому из пп. 1-11, где R представляет собой группу, выбранную из следующих:



15. Соединение по п. 1, где:

Z представляет собой N, C или CH;

X_1 и X_2 каждый независимо представляет собой в каждом случае $-\text{CR}^1\text{R}^2-$, $=\text{CR}^1-$, $-\text{NR}^3-$ или $-\text{C}(\text{O})-$, если позволяет валентность, при условии, что только один из X_1 и X_2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})-$;

пунктирная линия между $\text{Z} \cdots \text{X}_1$ и $\text{Z} \cdots \text{X}_2$ отсутствует или представляет собой связь, при условии, что, как максимум, только одна из пунктирных линий представляет собой связь;

Y_1 и Y_2 каждый представляет собой CR^1 , и Y_3 представляет собой N или CR^1 ;

L представляет собой связь, $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_p-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3-$, $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})-$, $-(\text{CR}^1\text{R}^2)_p\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^1\text{R}^2)_p-$;

R представляет собой $-\text{C}_3-\text{C}_8$ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, где каждый циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей -OH, $-\text{R}^1$, $-\text{R}^2$ и $-\text{OR}^3$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой, в каждом случае, -H, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил или арил,

где каждый алкил или арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, включающей галоген и $-OR^3$;

или R^1 и R^2 , при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием циклоалкила или гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или более независимых R^3 и R^4 ;

R^3 и R^4 независимо представляют собой, в каждом случае, $-H$, $-C_1-C_6$ алкил или $-C(O)C_1-C_6$ алкил, где каждый алкил необязательно замещен одним или более атомов галогена; и

p равно 0 или 1.

16. Соединение по п. 1, где:

Z представляет собой N ;

X_1 и X_2 каждый представляет собой $-CR^1R^2-$;

пунктирная линия между $Z \cdots X_1$ и $Z \cdots X_2$ отсутствует;

Y_1 , Y_2 и Y_3 каждый независимо представляет собой CR^1 ;

L представляет собой связь;

R представляет собой 5-10-членный гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N , S , P и O , где гетероарил необязательно замещен одним или более $-R^1$ и $-R^2$;

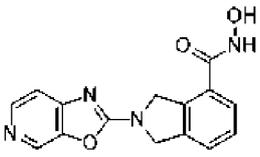
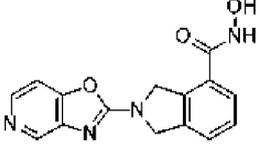
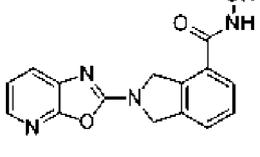
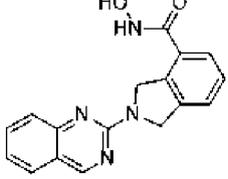
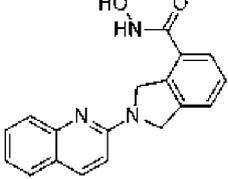
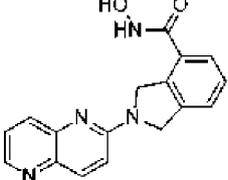
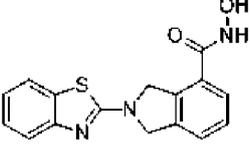
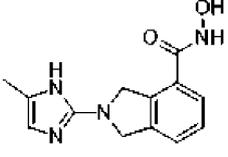
R^1 и R^2 независимо представляют собой, в каждом случае, $-H$ или $-C_1-C_6$ алкил, где каждый алкил необязательно замещен одним или более атомов галогена;

или R^1 и R^2 , при присутствии на соседних атомах, могут объединяться с образованием циклоалкила.

17. Соединение по п. 1, имеющее структуру:

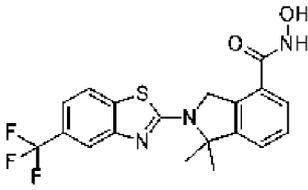
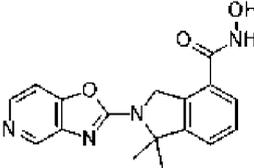
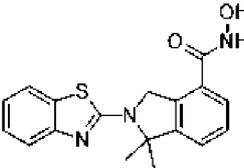
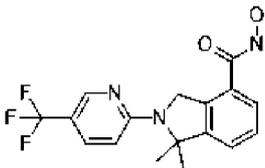
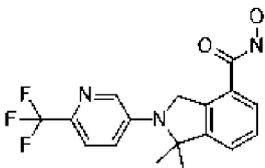
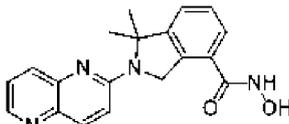
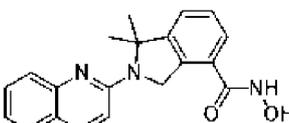
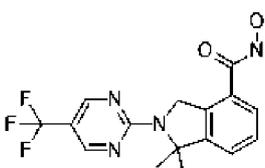
Пример	Структура	Название
1-1		N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
1-2		2-(4,5-диметил-1H-имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
1-3		N-гидрокси-2-(5-пропил-1H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

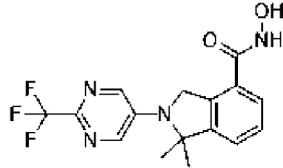
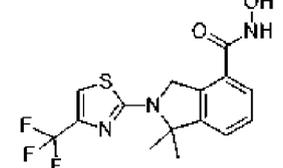
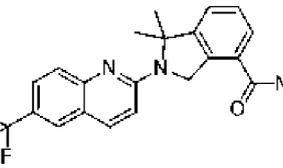
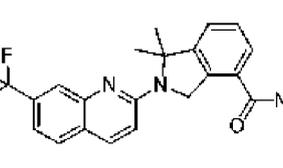
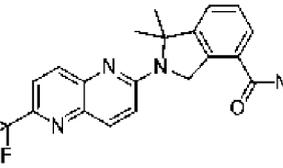
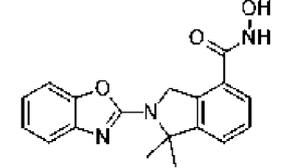
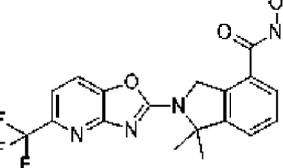
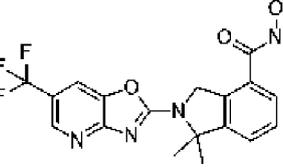
Пример	Структура	Название
1-4		N-гидрокси-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
1-5		2-(6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
1-6		2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
2-1		(R)-N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
2-2		(S)-N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
3-1		N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
4-1		N-гидрокси-2-(3H-имидазо[4,5-в]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
5-1		N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-в]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

Пример	Структура	Название
5-2		N-гидрокси-2-(оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
6-1		N-гидрокси-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
6-2		N-гидрокси-2-(оксазоло[5,4-б]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
7-1		N-гидрокси-2-(хиназолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
7-2		N-гидрокси-2-(хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
7-3		N-гидрокси-2-(1,5-нафтиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
7-4		2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
7-5		N-гидрокси-2-(5-метил-1H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

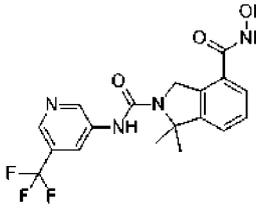
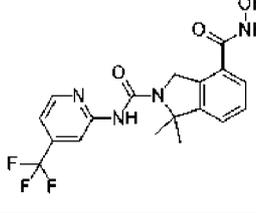
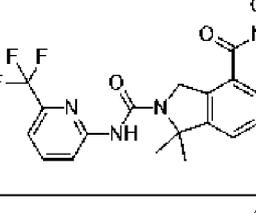
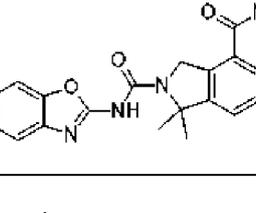
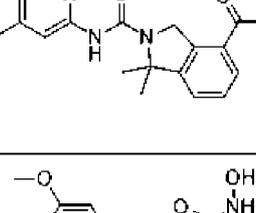
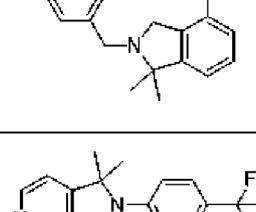
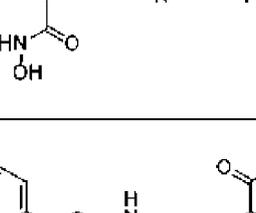
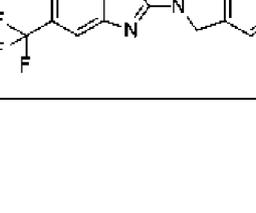
Пример	Структура	Название
8-1		N-гидрокси-2-(1,5-нафтиридин-3-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
9-1		2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
9-2		2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
10-1		N-гидрокси-2-(тиазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
11-1		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
12-1		N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
13-1		N-гидрокси-2-(4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
14-1		2-(5-ацетил-4,5,6,7-тетрагидро-3H-имидазо[4,5- <i>c</i>]пиридин-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид

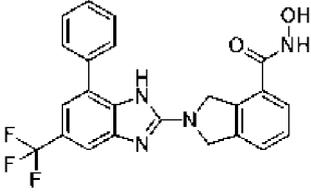
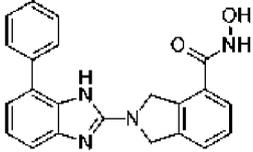
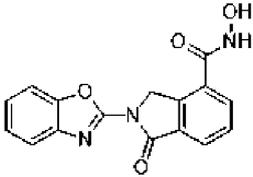
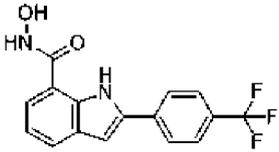
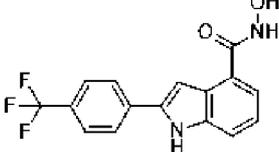
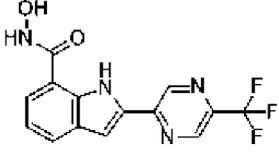
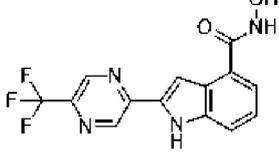
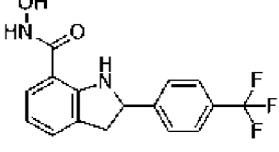
Пример	Структура	Название
15-1		2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
16-1		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
18-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
18-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
18-3		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
19-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
19-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
20-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(тиазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

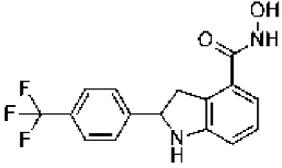
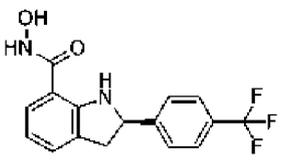
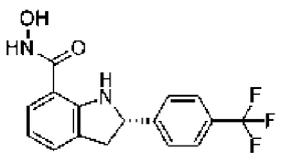
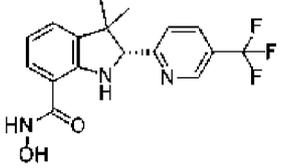
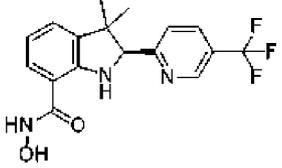
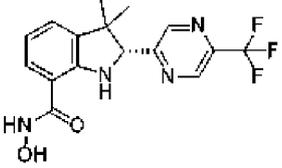
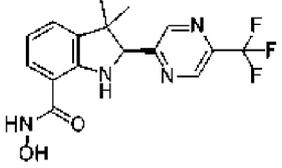
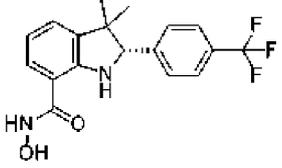
Пример	Структура	Название
20-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)бензо[d]тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
21-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(оксазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-1		2-(бензо[d]тиазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид
22-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-3		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-4		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(1,5-нафтиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-5		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-6		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

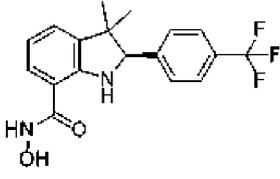
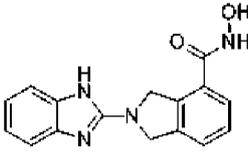
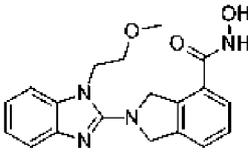
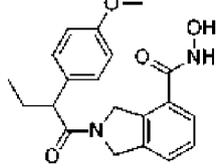
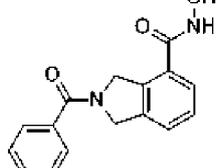
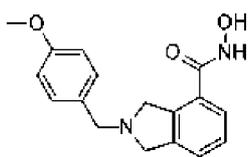
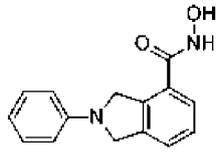
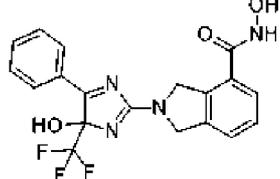
Пример	Структура	Название
22-7		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(2-(трифторметил)пиримидин-5-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
22-9		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
23-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
23-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(7-(трифторметил)хинолин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
24-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)-1,5-нафтиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
25-1		2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид
26-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
26-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(6-(трифторметил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

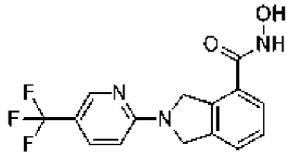
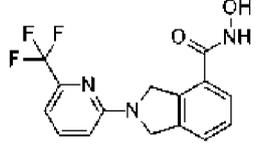
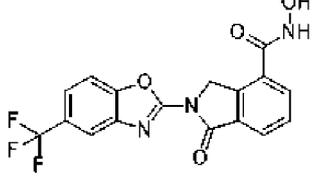
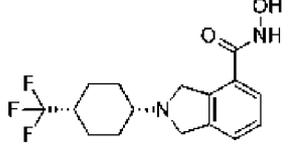
Пример	Структура	Название
27-1		2-(6-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид
27-2		2-(4-циано-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-N-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид
28-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(4-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксамид
28-2		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(3-(трифторметил)бензоил)изоиндолин-4-карбоксамид
29-1		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(4-(трифторметил)фенил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-1		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-2		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-3		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид

Пример	Структура	Название
30-4		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5-(трифторметил)пиридин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-5		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-6		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
30-7		N2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N4-гидрокси-1,1-диметилизоиндолин-2,4-дикарбоксамид
31-1		N4-гидрокси-1,1-диметил-N2-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-ил)изоиндолин-2,4-дикарбоксамид
32-1		N-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-1,1-диметилизоиндолин-4-карбоксамид
33-1		N-гидрокси-1,1-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-4-карбоксамид
34-1		N-гидрокси-2-(6-фенил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

Пример	Структура	Название
35-1		N-гидрокси-2-(7-фенил-5-(трифторметил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
35-2		N-гидрокси-2-(7-фенил-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
36-1		2-(бензо[d]оксазол-2-ил)-N-гидрокси-1-оксоизоиндолин-4-карбоксамид
37-1		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-7-карбоксамид
37-2		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-индол-4-карбоксамид
37-3		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбоксамид
37-4		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1H-индол-4-карбоксамид
38-1		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид

Пример	Структура	Название
38-2		N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-4-карбоксамид
39-1		(R)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид
39-2		(S)-N-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид
40-1		(R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид
40-2		(S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)индолин-7-карбоксамид
40-3		(R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)индолин-7-карбоксамид
40-4		(S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(5-(трифторметил)пирозин-2-ил)индолин-7-карбоксамид
40-5		(S)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид

Пример	Структура	Название
40-6		(R)-N-гидрокси-3,3-диметил-2-(4-(трифторметил)фенил)индолин-7-карбоксамид
1-6		2-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
1-7		N-гидрокси-2-(1-(2-метоксиэтил)-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
28-3		N-гидрокси-2-(2-(4-метоксифенил)бутаноил)изоиндолин-4-карбоксамид
41-1		2-бензоил-N-гидроксиизоиндолин-4-карбоксамид
41-2		N-гидрокси-2-(4-метоксибензил)изоиндолин-4-карбоксамид
42-1		N-гидрокси-2-фенилизоиндолин-4-карбоксамид
44-1		N-гидрокси-2-(4-гидрокси-5-фенил-4-(трифторметил)-4H-имидазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид

Пример	Структура	Название
45-1		N-гидрокси-2-(5-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
45-2		N-гидрокси-2-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид
36-2		N-гидрокси-1-оксо-2-(5-(трифторметил)бензо[d]оксазол-2-ил)изоиндолин-4-карбоксамид; или
43-1		N-гидрокси-2-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)изоиндолин-4-карбоксамид

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

По доверенности