

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193352** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.13

(22) Дата подачи заявки
2020.06.12

(51) Int. Cl. *C07D 231/12* (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)
C07D 207/337 (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ АСТАЦИНОВЫХ ПРОТЕИНАЗ

(31) 19180240.4

(32) 2019.06.14

(33) EP

(86) PCT/EP2020/066352

(87) WO 2020/249760 2020.12.17

(71) Заявитель:
ВИВОРИОН ТЕРАПЬЮТИКС Н.В.
(DE)

(72) Изобретатель:
Рамсбек Даниль, Тан Катрин,
Шленциг Дагмар, Буххольц Мирко,
Кинис Хольгер, Шиллинг Штефан
(DE)

(74) Представитель:
Носырева Е..Л. (RU)

(57) Изобретение относится к новым производным гидроксамовой кислоты, применимым в качестве ингибиторов астациновых металлопротеиназ, в частности проколлаген-С-протеиназных (PCP) ферментов, мепринов, овастациона и/или астацинов нематод; более конкретно меприна- α , меприна- β , BMP-1, овастациона человека или млекопитающих и/или DPY-31 от нематод; к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения; к способам лечения или профилактики заболеваний или состояний, в частности, связанных с указанными металлопротеиназами; и к соединениям и фармацевтическим композициям для применения в таких способах.

A1

202193352

202193352

A1

ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ АСТАЦИНОВЫХ ПРОТЕИНАЗ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым производным гидроксамовой кислоты, применимым в качестве ингибиторов астациновых металлопротеиназ, в частности проколлаген-С-протеиназных (PCP) ферментов, мепринов, овастациона и/или астацинов нематод; более конкретно меприна- α , меприна- β , BMP-1, овастациона человека или млекопитающих и/или DPY-31 от нематод; к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения; к способам лечения или профилактики заболеваний или состояний, в частности, связанных с указанными металлопротеиназами; и к соединениям и фармацевтическим композициям для применения в таких способах.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Протеиназы из астацинового семейства представляют широко распространенную группу металлопротеиназ, присутствующих как у низших, так у высших организмов.

Астацины представляют собой подсемейство метцинкинового суперсемейства протеиназ, все из которых имеют консервативную последовательность связывания цинка в своем активном сайте, консервативный метионинсодержащий поворот (Met-поворот), поддерживающий сайт связывания цинка, и поразительно подобные трехмерные структуры своих каталитических доменов (Sterchi et al., *Mol Aspects Med.* (2008), 29(5): 309-328). В организме человека имеется по меньшей мере четыре фермента из астацинового семейства: костный морфогенетический белок-1 (BMP-1), два меприна (меприн- α и меприн- β), а также овастацин. Кроме того, паразитические нематоды, такие как трихинелла и анкилостома, секретируют целый ряд астацинов, которые обнаруживаются во всем таксоне *Nemathelminthes*.

BMP-1 и меприны участвуют в образовании коллагена и, таким образом, играют роль в различных заболеваниях, ассоциированных с патологическим образованием соединительной ткани, такими как фиброзные состояния, включая фиброз легких и келоиды. Кроме того, было описано, что меприны ассоциированы с различными типами рака, болезнью Альцгеймера, острой почечной недостаточностью и

хроническими воспалительными болезнями кишечника. Ингибиторы меприна, таким образом, представляют новые кандидаты для лечения таких заболеваний.

Овастацин, в свою очередь, играет роль в размножении. После оплодотворения ооцита происходит уплотнение блестящей оболочки (ZPN), которое индуцируется активностью овастацина и обеспечивает механическую защиту для оплодотворенной яйцеклетки за счет установления блока против полиспермии и обеспечения нормального развития эмбриона. Однако, если такое уплотнение происходит слишком рано или даже в отсутствие оплодотворения, может возникнуть бесплодие. Таким образом, ингибирование овастацина может представлять новый подход для решения проблемы нереализованного стремления родить ребенка и/или в контексте экстракорпорального оплодотворения и репродуктивной медицины.

Кроме того, несколько астациновых протеаз было идентифицировано у нематод. Они играют важную роль в образовании коллагенсодержащей кутикулы. Заражение нематодами представляет большую проблему, в частности в животноводстве. Кроме того, паразитические нематоды служат причиной нескольких тропических болезней. Ингибирование этих ферментов препятствует образованию внешнего защитного слоя и приводит к замедлению роста или гибели червей. Таким образом, ингибиторы таких астацинов нематод представляют новые антигельминтные средства для лечения заражения паразитами.

20 *Метцинкины и астациновое семейство*

Как отмечено выше, астацины представляют собой семейство мультидоменных металлопептидаз с разнообразными функциями в метаболизме. Они являются либо секретируемыми, либо заякоренными в мембране, и их регуляция осуществляется за счет синтеза в виде неактивных зимогенов и за счет совместной локализации с белковыми ингибиторами. Уникальные представители семейства состоят из N-концевых сигнальных пептидов и просегментов, цинкзависимых каталитических доменов, а также нижерасположенных внеклеточных доменов, трансмембранных якорей и цитозольных доменов. Была охарактеризована структура каталитических доменов четырех астацинов и зимогена одного из них и показано, что они содержат компактные цинкзависимые фрагменты из ~200 остатков, разделенные щелью активного сайта на N-концевой и C-концевой субдомен. Астацины содержат

расширенный цинксвязывающий мотив (HEXXHXXGXXH), который содержит три лиганда металла, и это группирует их в метцинкиновый клан металлопептидаз. В зрелых несвязанных астацинах консервативный тирозин выступает в качестве дополнительного лиганда цинка, который открывается после связывания субстрата или ингибитора при перемещении «тирозинового переключателя». Другими характерными структурными элементами каталитических доменов астацинов являются три большие α -спирали и β -складчатая структура из пяти нитей, а также две или три дисульфидные связи. N-концевые просегменты являются варибельными по длине и довольно неструктурированными. Они ингибируют каталитический цинк, следуя механизму «аспартатного переключателя», опосредованному аспартатом, встроенным в консервативный мотив (FXGD). Удаление просегмента открывает глубокую и расширенную щель активного сайта, при этом в целом видно преобладание аспартатных остатков в кармане специфичности (S1') (Gomis-Rüth et al., *Biol. Chem.* (2012), 393: 1027-1041).

Помимо семейства астацинов, дополнительные семейства в пределах метцинкинового суперсемейства включают ADAM («дезинтегрин и металлопротеиназа», такие как домен-17 металлопептидаз ADAM (ADAM17), также называемый TACE (фактор некроза опухоли- α -конвертирующий фермент); и ADAM10, т. е. α -секретазу) и MMP («матричные металлопротеиназы», такие как коллагеназа MMP1; желатиназа MMP2; MMP9 и MMP13), показанные на фиг. 1 из Sterchi et al., *Mol Aspects Med.* (2008), 29(5): 309-328.

Например, известны ингибиторы TACE (ADAM17). Однако многие из этих соединений проявляют отсутствие селективности, являясь сильными ингибиторами матричных металлопротеаз и, в частности, MMP-1, ингибирование которой, как предполагалось, вызывает боль в суставах в клинических испытаниях ингибиторов металлопротеаз, как описано в WO 2008/142376 A1. В указанном документе раскрыты соединения бициclosульфониловой кислоты (BCSA), у всех из которых в качестве общего структурного мотива имеется 2-(1,1-диоксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]изотиазол-3-ил)уксусная кислота, (1,1-диоксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-изотиазол[4,5-b]пиридин-3-ил)уксусная кислота, 2-(1,1-диоксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-бензо[b]тиофен-3-ил)уксусная кислота или их замещенные производные. Другими словами, все соединения в указанном документе имеют группу SO₂ в положении 1 в

пределах 5-членного кольца бициклической системы. Кроме того, все из 5-членных колец, образующих часть бициклических систем, описанных в указанном документе, являются частично насыщенными, т. е. складчатыми. Наконец, соединения, раскрытые в указанном документе, являются ингибиторами TACE (металлопротеазы ADAM), а не астациновых металлопротеиназ.

В геномах человека и мыши гены, кодирующие астациновые протеазы, включают *BMP-1*, *tl11*, *tl12*, *mepl1a*, *mepl1b* и *astl*. Первые три кодируют так называемую подгруппу толлоидов, которая включает белок BMP-1 и его основной сплайс-вариант, толлоид млекопитающих. Эти двое также известны как проколлаген С-протеазы и важны для сборки внеклеточного матрикса. Гены *mepl1a* и *mepl1b* кодируют мультидоменные белки, меприн- α и меприн- β соответственно. Дополнительная подгруппа астацинов у позвоночных содержит так называемые ферменты вылупления, представленные только одним представителем у млекопитающих, имеющим название овастацин, который играет роль во взаимодействии сперматозоида и яйцеклетки. Наконец, геномы низших беспозвоночных и, в частности, нематод содержат больше генов астацинов, чем геномы млекопитающих (вплоть до приблизительно 40 у нематод, таких как *Caenorhabditis elegans* (Gomis-Rüth et al., *Biol. Chem.* (2012), 393: 1027-1041).

Меприны

В частности, оба меприн- α и β представляют цинкзависимые металлопротеазы астацинового семейства и метцинкинового суперсемейства. Для них показана подобная структура доменов, и ферменты человека характеризуются 45% гомологией последовательностей друг с другом. Меприн- β представляет собой трансмембранный белок I типа с активностью внеклеточной протеазы, тогда как меприн- α отделяется в ходе секреторного пути и секретируется во внеклеточное пространство. Оба фермента экспрессируются в виде зимогенов с высокими показателями экспрессии в эпителиальных клетках почек и кишечника, и они были показаны в лейкоцитах кишечника, коже и определенных раковых клетках.

Для мепринов показана отчетливая субстратная специфичность с предпочтением кислотных аминокислот в положении P1' (Becker-Pauly et al. *Mol. Cell Proteomics* (2011), doi: 10.1074/mcp.M111.009233). Было идентифицировано несколько *in vitro* субстратов, включая внеклеточные матричные белки, пептидные гормоны и цитокины. Известные

in vitro субстраты меприна- β включают оркокинин, гастрин 17, пептид YY, кинетензин, остеопонтин, интерлейкин 1 β , APP, муцин MUC 2 и регулятор трансмембранной проводимости при муковисцидозе E-кадгерин, тогда как известные *in vitro* субстраты меприна- α включают бомбезин, нейротензин, субстанцию P, ангиотензин I, рилизинг-фактор лютеинизирующего гормона, валозин, вазоактивный пептид кишечника, брадикинин, α -меланоцитостимулирующий гормон, MCP-1 и окклюдин. Известными *in vitro* субстратами для обоих меприна- β и α являются, например, гастринвысвобождающий пептид и холецистокинин. Хотя функция мепринов *in vivo* все еще должна быть выяснена, имеется все больше доказательств их роли в сборке коллагена, воспалении, иммунной реакции кишечника и нейродегенерации.

Было показано, что отсутствие меприна- β и α у мыши или применение актинонина (ингибитора меприна) защищает от повреждения почек и воспаления мочевого пузыря (Bylander et al., *American journal of physiology. Renal physiology* (2008), 294(3): F480-90; Yura et al., *American journal of physiology. Renal physiology* (2009), 296(1): F135-44). Следовательно, меприн- β и α , по-видимому, вовлечены в патогенез и/или прогрессирование заболеваний, например, нефрита, повреждения почек, ишемического повреждения почек, ишемического острого канальцевого некроза, острой почечной недостаточности и воспаления мочевого пузыря.

Как было показано, оба фермента являются C- и N-проколлагенпротеиназами и индуцируют созревание и сборку коллагена (Biasin et al., *The Journal of pathology* (2014), 233(1): 7-17; Prox et al., *Matrix biology* (2015), 44-46: 7-13). В этих исследованиях сверхэкспрессия ферментов была обнаружена при фиброзных состояниях (келоиды, легочная гипертензия). Следовательно, меприн- β и α , по-видимому, вовлечены в патогенез и/или прогрессирование заболеваний, например, фиброза и фиброзных состояний (келоиды, легочная гипертензия) и интерстициального заболевания легких (ILD).

Как было показано, меприн- β действует как β -секретаза амилоидного белка-предшественника с образованием пептидов амилоида- β (A β) *in vitro* (Bien et al., *The Journal of biological chemistry* (2012), 287(40): 33304-33313). Пептид A β , который часто обнаруживают в головном мозге пациентов, страдающих от болезни Альцгеймера, занимает центральное место в патогенезе этого заболевания. Указанное исследование показало, что в отличие от BACE I меприн β способен продуцировать A β , усеченный на

N- конце, и, следовательно, мог бы быть вовлечен в образование потенциально более токсичных видов Аβ. Следовательно, меприн-β, по-видимому, вовлечен в патогенез и/или прогрессирование заболевания, например болезни Альцгеймера.

Как было показано, ген меприна-α может указывать на предрасположенность к IBD (болезнь Крона, язвенный колит), и его отсутствие увеличивает хроническое воспаление, тогда как меприн-β характеризуется провоспалительной активностью, и его отсутствие приводит к некоторой степени защиты от повреждения (Banerjee et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* (2011), 300(2): G273-82). Следовательно, меприн-β и α, по-видимому, вовлечены в патогенез и/или прогрессирование заболеваний, например, хронического воспаления, болезни Крона, язвенного колита и воспалительной болезни кишечника (IBD). Для меприна-α были описаны проангиогенная активность и неполяризованная секреция, за счет которых повышается инвазивность колоректального рака (Lottaz et al., *PloS one* (2011), 6(11): e26450). Следовательно, меприн-α отвечает за патогенез и/или прогрессирование заболеваний, представляющих собой рак, в частности колоректальный рак.

Что касается ингибирующей активности в отношении меприна-α и β, было выявлено несколько ингибиторов металлопротеаз широко спектра и MMP (Broder et al., *The Biochemical Journal* (2013), 450: 253-264). Хотя для некоторых соединений показано ингибирование меприна-α, у всех этих соединений ингибирование меприна-β было намного ниже (что показывают константы ингибирования в микромолярном диапазоне) или отсутствовали свойства, характерные для приемлемых лекарственных средств (Madoux et al., *Biopolymers* (2014), 102(5): 396-406). Фосфиновый ингибитор меприна-β (PMI) описан в Broder C., Characterization of the metalloproteases meprin α and meprin β within the protease web (август 2013 г.; докторская диссертация; Университетская библиотека в Киле; № доступа: urn:nbn:de:gbv:8-diss-146034; стр. 29, 53).

PCP-ферменты; BMP-1

Костный морфогенетический белок BMP-1 принадлежит к проколлаген-С-протеиназам (PCP) ферментам, которые представляют собой небольшую группу близкородственных цинковых металлопротеиназ со способностью специфически расщеплять карбоксильные продомены фибриллярных коллагенов (Turtle et al., *Expert Opin., Ther. Patents* (2004), 14(8): 1185-1197). PCP являются частью астаинового

семейства цинковых металлопротеиназ. Астацин, пищеварительный фермент раков, является одним из самых маленьких представителей этого семейства разнообразных протеаз. BMP-1 характеризуется 39% гомологией последовательности с астацином, и подобно всем представителям данного семейства содержит консервативный цинксвязывающий мотив, HEXXHXXGXXH. Домен активного сайта астацина содержится внутри щели между крупными N- и С-концевыми доменами. С цинком активного сайта образуют координационную связь три гистидиновых остатка консенсусной последовательности, тирозиновая последовательность и молекула воды. Глутаминовая кислота консенсусной последовательности действует как общее основание на связавшуюся с цинком молекулу воды, нуклеофил, атакующий поддающуюся расщеплению амидную связь субстрата.

BMP-1 представляет собой самую маленькую из изоформ РСР. Помимо BMP-1, были обнаружены четыре близкородственных РСР млекопитающих: ферменты mTLD, TLL-1 и -2 и BMP-1/His. Все пять ферментов характеризуются высокой степенью гомологии последовательностей в каталитическом астациноподобном домене, а также, по-видимому, имеют дублирование некоторых функций. РСР первоначально были известны за их способность осуществлять процессинг проколлагена, процесс, необходимый для заживления ран и ответственный за развитие фиброза, и их связь с состояниями, которые способствуют ремоделированию коллагена. Концепция ингибирования РСР в качестве противофиброзного подхода основана на предположении, что блокирование активности РСР само по себе не снижает образование проколлагена, но предотвращает образование высокоструктурированных коллагеновых волокон. Без расщепления под действием РСР проколлаген остается растворимым до концентрации 0,5-1,0 мг/мл и не так легко включается в коллагеновые волокна. Ингибирование РСР было ассоциировано с отложением коллагена, который более восприимчив к быстрому разрушению под действием матричных металлопротеиназ (ММР). Следовательно, ингибирование ферментов РСР и, в частности, BMP-1 было доказано как терапевтический подход для лечения развития фиброза/рубцевания, а также заболеваний и состояний, ассоциированных с ними (Turtle et al., *Expert Opin. Ther. Patents* (2004), 14(8): 1185-1197).

Образование рубца составляет часть природной реакции заживления повреждения тканей или органов. Процесс заживления ран состоит из свертывания крови,

воспалительной реакции, образования тканей и ремоделирования тканей, при этом ремоделированная ткань становится рубцом или фиброзной тканью. При идеальных условиях заживления ран фиброзная реакция продуцирует минимальное количество рубцовой ткани, оставляя большую часть функциональной ткани неповрежденной, при этом сохраняется функционирование органа. Фиброзные заболевания характеризуются

5 сверхпролиферацией фибробластов и чрезмерным отложением коллагена, который представляет собой плотные волокна, проходящие через ткань. Образовавшаяся фиброзная ткань блокирует артерии, лишает подвижности суставы и делает более жесткими внутренние органы, что препятствует возможности организма поддерживать

10 нормальные функции. Фиброзные заболевания остаются главной причиной смертей по всему миру, составляя более 45% общей смертности в Соединенных Штатах Америки, но в настоящее время для большинства фиброзных состояний отсутствуют удовлетворительные виды терапии (Turtle et al., *Expert Opin. Ther. Patents* (2004), 14(8): 1185-1197).

15 Хотя фиброз обычно не является первичным патологическим событием, а следует за травмой, инфекцией, воспалением или хирургическими вмешательствами, он может возникать по неизвестным причинам и также может иметь генетический и аутоиммунный компоненты. Следовательно, фиброз может возникнуть в любом органе и сопровождать многие болезненные состояния, такие как гепатит (цирроз печени),

20 гипертензия и инфаркт миокарда (сердечная недостаточность), астма и легочная гипертензия (фиброз легких), склеродермия (фиброз кожи и внутренних органов), диабет (нефропатия), атеросклероз (фиброз кровеносных сосудов). Кроме того, гипертрофическое рубцевание кожи и келоиды могут приводить к инвалидизации и обезображиванию, а острое рубцевание тканей ЦНС после травматических

25 повреждений, таких как инсульты и повреждения спинного мозга, являются главным барьером для регенерации нейронов. Развитие облитерирующего фиброза полых структур внутри трансплантатов представляет собой обычное явление при хроническом отторжении аллотрансплантата. Процесс развития фиброза и заживления ран, независимо от его этиологии, фактически рекапитулирует основное событие, обычно

30 ассоциированное с эмбриогенезом. Однако глубинные механизмы являются совершенно различными; у взрослых заживление ран часто сопровождается образованием рубца, тогда как раны плода заживают с образованием минимального рубца или без него. В дополнение к серьезным, зачастую опасным для жизни,

хроническим фиброзным нарушениям, острые фиброзные состояния, такие как послеоперационное рубцевание и рубцевание кожи, являются важным потенциальным рынком для антифибротиков. Миллионы хирургических вмешательств выполняются ежегодно. Послеоперационное рубцевание может усложнять медицинские процедуры и ограничивать восстановление, и терапевтическая потребность выходит далеко за пределы косметических применений: фиброз, образовавшийся в результате гинекологических вмешательств, может вызывать бесплодие; фиброз после операции на глазу может привести к слепоте; фиброз после ангиопластики может приводить к рестенозу; а фиброз после операции на суставах может сильно ограничить диапазон движения. Наконец, также было высказано предположение, что ингибиторы РСР применимы в предотвращении локальной инвазии злокачественных кератиноцитов, рецидивов и метастазов плоскоклеточной карциномы (SCC), которая является распространенной формой рака, в частности среди видов рака кожи. Подводя итог, считается, что ингибиторы, которые являются селективными в отношении РСР, таких как BMP-1, являются оптимальными для остановки избыточного отложения коллагена, ассоциированного с патологическими фиброзными состояниями и связанными заболеваниями (Turtle et al., *Expert Opin. Ther. Patents* (2004), 14(8): 1185-1197).

Однако также отмечалось, что неспецифическое ингибирование MMP было ассоциировано с побочными эффектами, представляющими собой костно-мышечную скованность, наблюдаемыми в клинических испытаниях на человеке (Turtle et al., *Expert Opin. Ther. Patents* (2004) 14(8): 1185-1197, p. 1190). Следовательно, существует потребность в селективных ингибиторах РСР, в частности BMP-1, которые предпочтительно являются селективными в пределах MMP, таких как MMP2, MMP9 и т. д.

25 **Ферменты вылупления; овастацин**

Как сообщалось, ингибирование овастацина непосредственно связано со слиянием гамет млекопитающих и, таким образом, тесной взаимосвязью с репродуктивной биологией и регулированием рождаемости (Stöcker et al., *Biol. Chem.* (2014), 395(10): 1195-1199). Блестящая оболочка, гликопротеиновый матрикс, окружающий ооцит млекопитающих, уплотняется после проникновения первого сперматозоида, тем самым защищая эмбрион до имплантации и предотвращения множественного оплодотворения (полиспермии). Характерное уплотнение оболочки опосредовано металлопротеазой

овастацином, которая высвобождается из кортикальных гранул ооцита после проникновения сперматозоида. Однако следовые количества овастациона, просачивающиеся из неоплодотворенных яйцеклеток, вызывают уплотнение оболочки даже в отсутствие спермы. Эти небольшие количества протеазы инактивируются белком плазмы крови фетуином-В, тем самым сохраняя яйцеклетки способными к оплодотворению. Как только сперматозоид проник в яйцеклетку, овастацин из кортикальных везикул блокирует фетуин-В и начинается уплотнение оболочки. Было обнаружено, что молекулярный механизм контроля оплодотворения заключается в высокоспецифическом взаимодействии фетуина-В и протеазы кортикальных гранул овастациона. Предложенный механизм взаимодействия овастациона и фетуина-В на клеточной поверхности яйцеклетки основывается на наблюдении, что в ооцитах мышей дикого типа небольшие количества овастациона, просачивающегося из неоплодотворенных яйцеклеток, ингибируются фетуином-В. Проникающий сперматозоид будет инициировать кортикальную реакцию дегрануляции. Масштабное высвобождение овастациона из кортикальных гранул будет блокировать ингибирование фетуином-В в блестящей оболочке. Овастацин будет расщеплять ZP2, и блестящая оболочка будет уплотняться. Таким образом будет обеспечена механическая защита оплодотворенной яйцеклетки и блокирование полиспермии. В отличие от этого, у *fetuB*^{-/-} мышей без фетуина-В небольшие количества овастациона, просачивающиеся из неоплодотворенных яйцеклеток, не ингибируются фетуином-В. При этом уплотнение блестящей оболочки (ZPH) будет происходить даже в отсутствие оплодотворения, и преждевременное ZPH делает ооциты не способными к оплодотворению (Stöcker et al., *Biol. Chem.* (2014), 395(10): 1195-1199; см. фиг. 1 в нем).

Также было высказано предположение, что преждевременное высвобождение овастациона является причиной бесплодия у самок мышей с дефицитом фетуина-В. Также добавление фетуина-В (встречающегося в природе ингибитора овастациона) в ходе IVF частично предотвращает ZPH и улучшает показатели оплодотворения (Körschgen et al., *Molecular Human Reproduction* (2017), 23(9): 607-616).

Следовательно, разработка новых ингибиторов овастациона может способствовать лечению бесплодия у млекопитающих и улучшению экстракорпорального оплодотворения.

Астацины нематод

Астацины нематод критически важны для развития нематод (круглых червей) и играют специфическую роль в вылуплении, линьке и синтезе кутикулы, как описано в Stepek и соавт. (*International Journal for Parasitology* (2015), 45: 345-355). Как отмечалось в

5 указанном документе, нематоды желудочно-кишечного тракта (GI) вызывают хронические изнуряющие заражения домашнего скота и людей по всему миру, оказывая громадное экономическое воздействие на овцеводство, что приводит к потере аппетита, потере веса, снижению количества продуцируемой шерсти, мяса и молока, а также к смерти. Современная терапия заключается в использовании антигельминтных

10 лекарственных средств; однако в настоящее время у паразитов животных развилась множественная устойчивость к антигельминтным лекарственным средствам трех основных классов. Лишь ограниченное число новых лекарственных средств с новыми механизмами действия стали доступны в последние годы, вследствие этого перспективы для эффективного контроля ограничиваются .

15 Все нематоды окружены внешней защитной структурой, которая называется кутикулой. Кутикула действует как экзоскелет и обеспечивает защиту от внешней среды во время развития, таким образом, она важна для выживания нематоды. Синтез этой структуры представляет собой сложный многоступенчатый процессом, включающим многочисленные ферменты. Кутикула состоит в основном из коллагенов,

20 которые являются гомологичными у свободноживущей нематоды, *C. elegans*, и паразитических нематод, таких как основные нематоды GI овец, *Teladorsagia circumcincta* и *Haemonchus contortus*. Процесс биосинтеза кутикулы был изучен подробно у *C. elegans*, при этом многие из ферментов и протеаз, критически важных для синтеза кутикулы, также присутствуют у паразитических нематод, и чего можно

25 сделать вывод, что процесс биосинтеза кутикулы у *C. elegans* и ее паразитических аналогов может быть подобным. Протеазные ферменты важны для длительного развития и выживания нематод в хозяине, и они разделены на следующие основные классы: аспарагиновые, цистеиновые, металло-, треониновые и сериновые протеазы. Ферменты астациновые металлопротеазы играют важнейшую роль в биосинтезе

30 кутикулы у *C. elegans*. Эти ферменты представляют собой цинковые металлоэндопептидазы, которые характеризуются двумя консервативными мотивами в N-концевом домене астацина: цинксвязывающим активным сайтом и метиониновым

поворотом (SxMHY). Связывание цинка на активном сайте необходимо для каталитической активности фермента; данный цинк связывается пятью координационными связями в виде тригональной бипирамидальной структуры с помощью трех гистидиновых остатков в связывающем мотиве, тирозина в метиониновом повороте и молекулы воды. Функциональные роли астациновых протеаз у паразитических нематод включают проникновение в ткань хозяина на этапе инфекционных L3 (Williamson et al., *Infect. Immun.* (2006), 74: 961-967), образование кутикулы и линьку (Gamble et al., *J. Parasitol.* (1989), 82: 197-202; Stepek et al., *Int. J. Parasitol.* (2010), 40: 533-542; Stepek et al., *Parasitology* (2011), 138: 237-248) и пищеварение (Gallego et al., *Parasitol. Int.* (2005), 54: 123-133).

Существует 39 астациновых металлопротеиназ нематод (NAS), экспрессируемых в *C. elegans* (Stepek et al., *International Journal for Parasitology* (2015), 45: 345-355). Все NAS *C. elegans* характеризуются подобным расположением доменов. Среди них DPY-31 (также известная как NAS-35) характеризуется сходством с костным морфогенетическим белком 1 (BMP-1) из проколлаген-С-протеиназ позвоночных, упомянутым выше, который критически важен для сборки коллагеновых волокон во время образования хрящей и костей, поскольку он отрезает С-концевой домен проколлагена с образованием зрелого коллагена. У *C. elegans* DPY-31 экспрессируется на протяжении всего жизненного цикла, в частности, на стадиях эмбрионального и личиночного развития, в большинстве клеток гиподермы, а также эпителиальных клетках прямой кишки и влагалища (Novelli et al., *Genetics* (2004) 168, 1259–1273). У мутантов DPY-31(e2770) проколлагены остаются частично процессированными и не могут образовывать зрелые формы коллагена (Novelli et al., *Genetics* (2006), 172, 2253–2267.) Таким образом, DPY-31 играет критически важную роль в образовании кутикулы и процессе линьки у *C. elegans*.

Для DPY-31 от *C. elegans* и *T. circumcincta* была отмечена идентичность, составляющая 74%, также у *C. elegans* и *H. contortus* она составила 70%, а для белков от *T. circumcincta* и *H. contortus* она составила 89%. Присутствие ортологов DPY-31 во всем типе Нематоды подтверждает консервативную, критически важную роль данной протеазы во время развития нематод. Кроме того, было обнаружено, что несколько соединений, специально разработанных для нацеливания на проколлаген-С-протеиназы (PCP), также были сильными ингибиторами рекомбинантной DPY-31 нематод, что

открывает перспективу для разработки новых лекарственных средств для борьбы с заражениями опасными нематодами (Stepek et al., *International Journal for Parasitology* (2015), 45: 345-355). Наконец, France и соавт. (*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2015), 25: 5752-5755) сообщали о нескольких ингибиторах DPY-31 из филяриозной нематоды человека *Brugia malayi*, которые также активны против DPY-31 из паразитической нематоды желудочно-кишечного тракта овец *T. circumcincta*.

Таким образом, цинкзависимые метцинкиновые металлопротеазы из астацинового семейства, более конкретно проколлаген-С-протеиназные (PCP) ферменты, меприны, овастацин и/или нематодные белки, и еще более конкретно BMP-1, меприн- α , меприн- β и/или овастацин человека или млекопитающих, а также DPY-31 нематод, могут считаться высокорелевантными терапевтическими мишенями, и существует большая потребность в разработке новых видов лечения заболеваний и состояний, ассоциированных с ними.

Соединения

В US 4146721 раскрыты соединения пиразол-4-уксусной кислоты, такие как замещенная пиразол-4-уксусная кислота, ее сложные эфиры, амиды, нитриты, и их фармацевтически приемлемые соли, а также раскрыт способ получения этих соединений. Эти соединения являются применимыми анальгетиками, противовоспалительными средствами и жаропонижающими средствами.

В WO 2006114263 A1 раскрыты производные имидазо[1, 2-а]пиридина, которые являются новым типом ингибиторов пептид-деформилазы (PDF) и, следовательно, представляют большой интерес, в частности, в качестве новых антибиотиков.

E. Adiguzel и соавт. (JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE. vol. 1127, pages 403-412) раскрывают синтез и характеристики двух новых производных гидроксамовой кислоты и их комплексов с металлами, в частности исследование их кето/енольных E/Z и гидроксамат/гидроксиматных форм.

ПРОБЛЕМЫ, КОТОРЫЕ ДОЛЖНО РЕШИТЬ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Ввиду вышесказанного, цель настоящего изобретения заключается в обеспечении соединений и/или фармацевтических композиций, способных ингибировать металлопротеиназы астацинового семейства; в частности проколлаген-С-протеиназные

(PCP) ферменты, меприны, овастацин и/или астадины нематод; более конкретно меприн- α (такой как меприн- α человека, человеческий меприн- α), меприн- β (такой как меприн- β человека, человеческий меприн- β), BMP-1 (такой как BMP-1 человека, человеческий BMP-1), овастацин (такой как овастацин человека, человеческий овастацин) человека или млекопитающих и/или DPY-31 от нематод (такая как DPY-31 от *T. circumcincta* (tcDPY-31), *H. contortus* (hcDPY-31) и *B. malayi* (bmDPY-31)).

Предпочтительно, чтобы ослабить потенциальные побочных эффекты, ингибиторы и/или фармацевтические композиции должны быть селективными для дополнительных представителей метцинкинового семейства, включая ADAM (такие как ADAM10 и ADAM17 (TACE)) и MMP (такие как MMP2, MMP9 и MMP13). Предпочтительно ингибиторы должны селективно ингибировать один или более ферментов, выбранных из человеческого меприна- α , человеческого меприна- β , человеческого BMP-1, человеческого овастацина, tcDPY-31, hcDPY-31 и bmDPY-31. Еще более предпочтительно ингибиторы должны иметь свойства, характерные для приемлемых лекарственных средств.

Дополнительная цель заключается в обеспечении фармацевтической композиции, содержащей ингибитор согласно любой из вышеуказанных целей, которая подходит для введения нуждающемуся в этом субъекту.

Дополнительная цель заключается в обеспечении способов получения таких соединений.

Дополнительная цель заключается в обеспечении способа лечения или профилактики для организма человека или животного, а также соединения или фармацевтической композиции для применения в таком способе.

Дополнительная цель заключается в обеспечении способа лечения или профилактики субъекта, страдающего или имеющего риск развития заболевания или состояния, связанного с одной или более из вышеуказанных металлопротеиназ астацинового семейства. Предпочтительно заболевание или состояние ассоциированы с одним или более из ферментов, выбранных из человеческого меприна- α , человеческого меприна- β , человеческого BMP-1, человеческого овастацина, tcDPY-31, hcDPY-31 и bmDPY-31.

Дополнительная цель заключается в обеспечении способа лечения или профилактики субъекта, страдающего или имеющего риск развития заболевания или состояния, выбранных из болезни Альцгеймера; нефрита; повреждения почек; ишемического повреждения почек; ишемического острого канальцевого некроза; острой почечной недостаточности; воспаления мочевого пузыря; воспалительного заболевания кишечника (IBD); болезни Крона; язвенного колита; хронического воспаления; колита; фиброза; фиброзных состояний; келоидов; легочной гипертензии; интерстициального заболевания легких (ILD); рака и колоректального рака, и/или соединения для применения в таком способе.

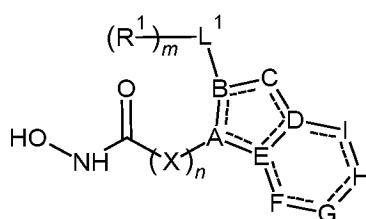
- 10 Дополнительной целью является обеспечение способа лечения или профилактики субъекта, страдающего или имеющего риск развития заболевания или состояния, выбранного из фиброза; острых фиброзных нарушений и состояний; хронических фиброзных нарушений и состояний; фиброза, встречающегося в органах и/или сопутствующего заболеваниям и состояниям, выбранным из гепатита, цирроза печени, гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, астмы, легочной гипертензии, склеродермии, фиброза кожи и внутренних органов, диабета, диабетической нефропатии, атеросклероза и фиброза кровеносных сосудов; гипертрофического рубцевания кожи; келоидов; легочного фиброза; острого рубцевания ЦНС после травматического повреждения; регенерации нейронов после
- 15 инсульта или повреждения спинного мозга; облитерирующего фиброза полых структур внутри трансплантатов; хронического отторжения аллотрансплантата; нарушений заживления ран; послеоперационного рубцевания; кожных рубцов; фиброза, образовавшегося в результате гинекологических вмешательств; фиброза после операции на глазу; фиброза после ангиопластики; фиброза после операции на суставах;
- 20 предотвращения локальной инвазии злокачественных кератиноцитов или рецидива и метастазирования плоскоклеточного рака (SCC), и/или соединения для применения в таком способе.
- 25

- Дополнительная цель заключается в обеспечении способа лечения или профилактики бесплодия у млекопитающих и терапевтического применения для экстракорпорального оплодотворения (IVF) млекопитающего и/или соединения для применения в таком способе.
- 30

Дополнительная цель заключается в обеспечении способа лечения или профилактики субъекта, страдающего или имеющего риск развития заболевания или состояния, выбранных из заражений нематодами; заражений, обусловленных *Teladorsagia circumcincta*; заражений, обусловленных *Haemonchus contortus*; и заражений, обусловленных *Brugia malayi*, и/или соединения для применения в таком способе.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В качестве решения сформулированных выше проблем в настоящем изобретении представлено соединение согласно следующей формуле I,



I

его отдельные энантиомеры, его отдельные диастереоизомеры, его гидраты, его сольваты, его кристаллические формы, его отдельные таутомеры или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}}\text{—}$;

15 B независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}}\text{—}$;

C независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^3}{\text{N}}}=\text{}$, $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^3}{\text{C}}}=\text{}$, $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{R}^3}{\text{N}}}\text{—}$, —O— и —S— ;

F, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}=\text{}$;

G, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}}}=\text{}$;

H, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$ и —N= ;

I, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$ и —N= ;

где, если F, G, H и I присутствуют, то:

D представляет собой $\text{—}\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$,

5 E независимо выбран из $\text{—}\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{|}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$, и

кольцо, образованное D, E, F, G, H и I, замещено p заместителями, представленными R^2 , где p составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

в иных случаях, если F, G, H и I отсутствуют, то:

D независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$, —N= и $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$, и

10 E независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{L}^2(\text{R}^2)_p}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$ и —N= , где p составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила и циклоалкенила, где L^1 и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца;

каждый X независимо выбран из $\text{C}(\text{R}^a)\text{R}^b$, NR^a и O;

15 X и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца, где указанное кольцо может быть необязательно конденсировано с арилом;

n составляет 1, 2, 3 или 4;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбоксид, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкоксид, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклической, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых
5 может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбоксид, циано, алкоксид и гидроксид;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбоксид, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкоксид, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклической, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых
10 может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбоксид, циано, алкоксид, гидроксид и гетероарила;

каждый R^3 независимо выбран из водорода и группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероциклила, конденсированного с арилом, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть замещен одной или более группами, независимо выбранными из
15 из амина, галогена, циано, гидроксид, карбоксид, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкоксид, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбоксид, циано, алкила, алкоксид и гидроксид; и

каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, дейтерия и C_{1-3} алкила.

В настоящем изобретении дополнительно представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, как определено выше, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем изобретении также представлены способы получения вышеуказанных соединений.

В настоящем изобретении дополнительно представлено соединение или фармацевтическая композиция, как определено выше, для применения в способе лечения или профилактики для организма человека или животного путем хирургического вмешательства или терапии, а также способы лечения или профилактики для организма человека или животного путем хирургического вмешательства или терапии, включающие введение терапевтически эффективного количества вышеуказанных соединения или фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту.

В настоящем изобретении дополнительно представлено соединение или фармацевтический препарат, как определено выше, для применения в способе терапии или предупреждения заболеваний и состояний, выбранных из:

(a) болезни Альцгеймера; нефрита; повреждения почек; ишемического повреждения почек; ишемического острого канальцевого некроза; острой почечной недостаточности; воспаления мочевого пузыря; воспалительного заболевания кишечника (IBD); болезни Крона; язвенного колита; хронического воспаления; колита; фиброза; фиброзных состояний; келоидов; легочной гипертензии; интерстициального заболевания легких (ILD); рака; колоректального рака;

(b) фиброза; острых фиброзных нарушений и состояний; хронических фиброзных нарушений и состояний; фиброза, встречающегося в органах и/или сопутствующего заболеваниям и состояниям, выбранным из гепатита, цирроза печени, гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, астмы, легочной гипертензии, склеродермии, фиброза кожи и внутренних органов, диабета, диабетической нефропатии, атеросклероза и фиброза кровеносных сосудов; гипертрофического рубцевания кожи; келоидов; легочного фиброза; острого рубцевания ЦНС после травматического повреждения; регенерации нейронов после инсульта или повреждения спинного мозга; облитерирующего фиброза полых структур внутри трансплантатов; хронического отторжения аллотрансплантата; нарушений заживления ран; послеоперационного рубцевания; кожных рубцов; фиброза, образовавшегося в результате гинекологических вмешательств; фиброза после операции на глазу; фиброза после ангиопластики; фиброза после операции на суставах; предотвращения локальной инвазии злокачественных кератиноцитов или рецидива и метастазирования плоскоклеточного рака (SCC);

(с) бесплодия млекопитающих; терапевтического применения для лечения млекопитающих методом экстракорпорального оплодотворения (IVF);

(d) заражений нематодами; заражений, обусловленных *Teladorsagia circumcincta*; заражений, обусловленных *Haemonchus contortus*; и заражений, обусловленных *Brugia malayi*,

а также и/или способы терапии или предупреждения любого из вышеприведенных заболеваний или состояний, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества вышеуказанного соединения или фармацевтической композиции нуждающемуся в этом субъекту.

10 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На **фиг. 1** показано пространственное выравнивание астациновых протеиназ. Человеческий меприн-α (гомологическая модель, шаблон pdb:4GWN), человеческий меприн-β (рентгенограмма, pdb: 4GWN), человеческий овастацин (гомологическая модель, шаблон pdb: 3LQB), DPY-31 *Teladorsagia circumcincta* (tcDPY-31, 15 гомологическая модель, шаблон pdb: 6BTO), DPY-31 *Haemonchus contortus* (hcDPY-31, гомологическая модель, шаблон pdb:6BTO), hBMP-1 (рентгенограмма, pdb:6BTO).

На **фиг. 2** показано изображение активных сайтов подвергнутых выравниванию протеиназ (человеческий меприн-α (гомологическая модель, шаблон pdb:4GWN), человеческий меприн-β (рентгенограмма, pdb: 4GWN), человеческий овастацин 20 (гомологическая модель, шаблон pdb: 3LQB). Показаны боковые цепи, принципиально важные для связывания ингибитора.

На **фиг. 3** показано изображение активных сайтов подвергнутых выравниванию протеиназ (человеческий меприн-α (гомологическая модель, шаблон pdb:4GWN), человеческий меприн-β (рентгенограмма, pdb: 4GWN)), DPY-31 *Teladorsagia circumcincta* (tcDPY-31, гомологическая модель, шаблон pdb: 6BTO), DPY-31 25 *Haemonchus contortus* (hcDPY-31, гомологическая модель, шаблон pdb:6BTO). Показаны боковые цепи, принципиально важные для связывания ингибитора.

На **фиг. 4** показано изображение активных сайтов подвергнутых выравниванию протеиназ (человеческий меприн-α (гомологическая модель, шаблон pdb:4GWN), 30 человеческий меприн-β (рентгенограмма, pdb: 4GWN), человеческий BMP-1

(рентгенограмма, pdb:6BTO). Показаны боковые цепи, принципиально важные для связывания ингибитора.

На **фиг. 5** показано множественное выравнивание последовательностей CLUSTAL O(1.2.4) для человеческого меприна- α , человеческого меприна- β , человеческого овастацина, tcDPY-31 и hcDPY-31.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Терапевтические мишени, ингибирующая активность и эффекты, достигаемые с помощью изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения согласно формуле I проявляют высокий уровень ингибирующей активности против различных астациновых металлопротеиназ, в частности против человеческого меприна- α и человеческого меприна- β , что подтверждено экспериментальными результатами, показанными в данном документе (см. таблицу 2). Кроме того, как подтверждено результатами, показанными в таблице 3, соединения также проявляют селективность к астациновым металлопротеиназам, в то же время будучи значительно менее активными в отношении дополнительных представителей метцинкинового надсемейства, включая ADAM (такие как ADAM10 и ADAM17 (TACE)) и MMP (такие как MMP2, MMP9 и MMP13), за счет чего снижается риск потенциальных побочных эффектов

Кроме того, дополнительные ферменты в том же семействе, такие как человеческий овастацин, tcDPY-31 и hcDPY-31, имеют в своих соответствующих активных сайтах идентичную последовательность связывания Zn^{2+} , идентичный карман специфичности ($S1'$) и высококонсервативный метионинсодержащий поворот (Met-поворот, SxMHY), поддерживающий сайт связывания цинка, как можно увидеть на основании выравнивания последовательностей, показанного на фиг. 5. Более того, человеческий меприн- α , человеческий меприн- β , подобно человеческому овастацину, tcDPY-31 и hcDPY-31, поразительно сходны по общей трехмерной структуре (как показано на фиг. 1), и, в частности, их активные сайты также отвечают за связывание ингибитора (как показано на фиг. 2–4).

Кроме того, в более ранней работе показано, что соединения, которые были известны как высокоэффективные ингибиторы проколлаген-С-протеиназ (например, BMP-1) или

мепринов (актинонин), также эффективны против ферментов DPY-31 нематод, таких как tcDPY-31 и hcDPY-31 (Stepek et al., *International Journal for Parasitology* (2015), 45: 345-355), а также tcDPY-31 и bmDPY-31 (France et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2015), 25: 5752-5755).

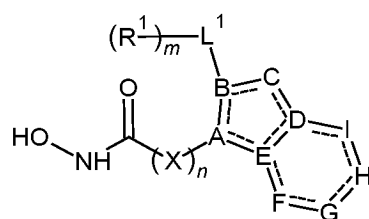
- 5 С учетом вышеуказанных доказательств и экспериментальных результатов, показанных в данном документе, все из соединений по настоящему изобретению являются применимыми в качестве ингибиторов металлопротеиназ астацинового семейства; в частности проколлаген-С-протеиназных (PCP) ферментов, мепринов, овастацина и/или астацинов; более конкретно меприна- α (такого как меприн- α человека, человеческий меприн- α), меприна- β (такого как меприн- β человека, человеческий меприн- β), BMP-1 (такой как BMP-1 человека, человеческий BMP-1), овастацина (такого как овастацин человека, человеческий овастацин) и/или DPY-31 от нематод (такой как DPY-31 от *T. circumcincta* (tcDPY-31), *H. contortus* (hcDPY-31) и *B. malayi* (bmDPY-31)).

- 15 В настоящем изобретении представлен новый класс ингибиторов, отличающихся своими физико-химическими свойствами от соединений, известных из уровня техники, таких как ингибиторы на основе третичных аминов. Как следствие, это также влияет на фармакокинетические и фармакодинамические свойства новых молекул, что приводит, например, к улучшенной активности против ферментов-мишеней. Кроме того, соединения по настоящему изобретению характеризуются наличием плоской ароматической или гетероароматической центральной циклической системы. Структурные признаки соединений, описанных в данном документе, явно отличаются от любых ранее описанных ингибиторов астациновых металлопротеаз или родственных ферментов.

Соединения

- 25 В частности, в настоящем изобретении представлены соединения по любому из следующих аспектов <1>–<31>.

<1> Соединение согласно следующей формуле I,



I

его отдельные энантиомеры, его отдельные диастереоизомеры, его гидраты, его сольваты, его кристаллические формы, его отдельные таутомеры или его
 5 фармацевтически приемлемая соль, где:

A независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}}\text{—}$;

B независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}}\text{—}$;

C независимо выбран из $\text{—}\text{N}=\text{}$, $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$, $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{I}}{\text{N}}}\text{—}$, —O— и —S— ;

F, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\text{N}=\text{}$;

10 G, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\text{N}=\text{}$;

H, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\text{N}=\text{}$;

I, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\text{N}=\text{}$;

где, если F, G, H и I присутствуют, то:

D представляет собой $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$,

15 E независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}}\text{—}$, и

кольцо, образованное D, E, F, G, H и I, замещено p заместителями, представленными R^2 ,

где p составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

в иных случаях, если F, G, H и I отсутствуют, то:

5 D независимо выбран из $\text{---}\overset{\text{R}^3}{\text{N}}\text{---}$, $\text{---}\text{N}=\text{}$ и $\text{---}\overset{\text{R}^3}{\text{C}}=\text{}$, и

E независимо выбран из $\text{---}\overset{\text{L}^2(\text{R}^2)_p}{\text{C}}=\text{}$ и $\text{---}\text{N}=\text{}$, где p составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила и циклоалкенила, причем L^1 и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца; предпочтительно каждый из L^1 и

10 L^2 независимо выбран из группы, состоящей из арила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила и циклоалкенила, причем L^1 и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца;

каждый X независимо выбран из $\text{C}(\text{R}^a)\text{R}^b$, NR^a и O;

n составляет 1, 2, 3 или 4;

15 m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, карбокси, $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{алкил})$, $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{алкил})$, $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{---}\text{NH}_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклильной, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо

20 выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси и гидрокси;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидрокси, карбокси, $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{алкил})$, $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{алкил})$, $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{---}\text{NH}_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной,

25

алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклической, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси, гидроксила и гетероарила;

- 5 каждый R^3 независимо выбран из водорода и группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероциклила, конденсированного с арилом, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть замещен одной или более группами, независимо выбранными из
- 10 амино, галогена, циано, гидрокси, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкила, алкокси и гидрокси; и
- 15 каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, дейтерия и C_{1-3} алкила.

<2> Соединение согласно аспекту 1, где, если не определено иное:

указанный арил независимо выбран из группы, состоящей из моноциклической C_{6-10} , бициклической C_{6-10} , моноциклической C_6 и бициклической C_6 арильной группы;

- указанный гетероциклил независимо выбран из группы, состоящей из
- 20 моноциклической C_{2-11} , моноциклической C_{2-8} , моноциклической C_{3-5} , бициклической C_{2-11} , бициклической C_{2-8} и бициклической C_{3-5} гетероциклической группы, каждая из которых содержит 1-4 гетероатома в кольце, выбранные из N, S и O;

- указанный гетероарил независимо выбран из группы, состоящей из моноциклической C_{2-11} , моноциклической C_{2-8} , моноциклической C_{3-5} , бициклической C_{2-11} ,
- 25 бициклической C_{2-8} и бициклической C_{3-5} ароматической гетероциклической группы, каждая из которых содержит 1-3 гетероатома в кольце, выбранные из N, S и O;

указанный алкил или алк- независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-12} , C_{1-6} , C_{1-3} , C_{1-2} и C_1 алкильной группы, каждая из которых может быть линейной или разветвленной, ациклической или циклической;

указанный алкенил независимо выбран из группы, состоящей из C_{2-12} , C_{2-4} , C_{2-3} и C_2 -группы, содержащей по меньшей мере одну связь $C=C$, каждая из которых может быть линейной или разветвленной, ациклической или циклической;

- указанный алкинил независимо выбран из группы, состоящей из C_{2-12} , C_{2-6} , C_{2-4} , C_{2-3} и C_2 -группы, содержащей по меньшей мере одну связь $C\equiv C$, каждая из которых может быть линейной или разветвленной, ациклической или циклической;

указанный циклоалкил независимо выбран из группы, состоящей из моноциклической C_{3-12} , моноциклической C_{3-6} , бициклической C_{3-12} и бициклической C_{3-6} алкильной группы;

- указанный циклоалкенил независимо выбран из группы, состоящей из C_{3-12} , C_{4-6} и C_{5-6} карбоциклической группы, содержащей по меньшей мере одну связь $C=C$;

где каждая из вышеуказанных групп может быть замещена одной или более группами, выбранными из галогена, карбокси, циано, метокси и гидроксигрупп.

<3> Соединение согласно аспекту 1 или 2, где, если не определено иное:

- указанный арил независимо представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{6-10} , предпочтительно C_6 арильную группу;

- указанный гетероцикл независимо представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{2-11} , предпочтительно C_{2-8} , более предпочтительно C_{3-5} гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома в кольце, выбранные из N, S и O;

указанный гетероарил независимо представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{2-11} , предпочтительно C_{2-8} , более предпочтительно ароматическую C_{3-5} гетероциклическую группу, содержащую 1-3 гетероатома, в кольце выбранные из N, S и O;

- указанный алкил или алк- независимо представляет собой линейную или разветвленную, ациклическую или циклическую C_{1-12} , предпочтительно C_{1-6} , более предпочтительно C_{1-3} , еще более предпочтительно C_{1-2} алкильную группу;

указанный алкенил независимо представляет собой линейную или разветвленную, ациклическую или циклическую C_{2-12} , предпочтительно C_{2-4} , более предпочтительно C_{2-3} , еще более предпочтительно C_2 -группу, содержащую по меньшей мере одну связь $C=C$;

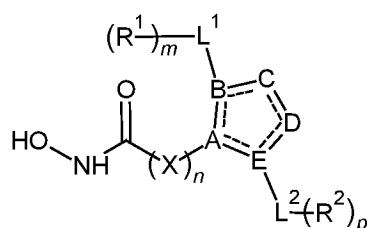
- 5 указанный алкинил независимо представляет собой линейную или разветвленную, ациклическую или циклическую C_{2-12} , предпочтительно C_{2-6} , более предпочтительно C_{2-4} , еще более предпочтительно C_{2-3} -группу, содержащую по меньшей мере одну связь $C\equiv C$;

- указанный циклоалкил независимо представляет собой C_{3-12} , предпочтительно C_{3-6} ,
10 моноциклическую или бициклическую алкильную группу;

указанный циклоалкенил независимо представляет собой C_{3-12} , предпочтительно C_{4-6} , более предпочтительно C_{5-6} -карбоциклическую группу, содержащую по меньшей мере одну связь $C=C$;

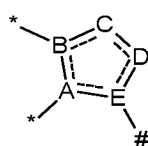
- где каждая из вышеуказанных групп может быть замещена одной или более группами,
15 выбранными из галогена, карбокси, циано, метокси и гидрокси.

<4> Соединение согласно любому из аспектов 1-3, которое представлено следующей формулой Ia:

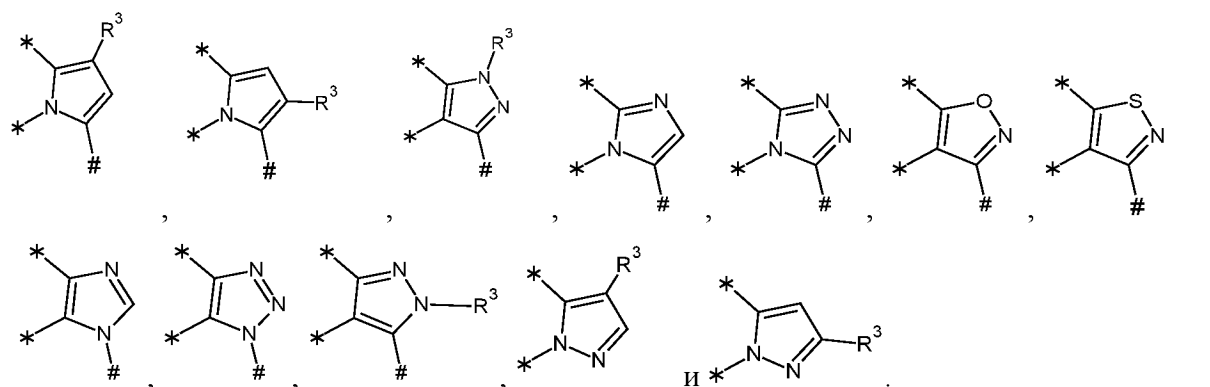


Ia.

- 20 <5> Соединение согласно любому из аспектов 1-4, где, если F, G, H и I отсутствуют, кольцевой фрагмент

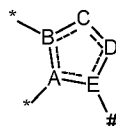


представлен одной из следующих структур:

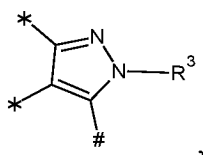


<6> Соединение согласно любому из аспектов 1-5, где, когда кольцевой фрагмент

5



представлен

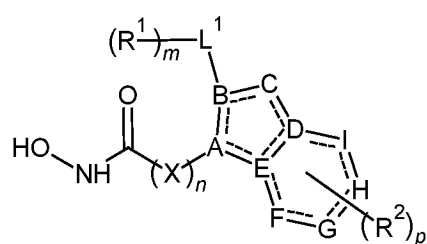


тогда:

R^3 выбран из водорода и группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкенила, замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, где необязательно замещенный или замещенный относится соответственно к необязательному замещению или замещению одной или более группами, независимо выбранными из амино, галогена, циано, гидроксидной, карбоксидной, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбоксидной, циано, алкила, алкокси и гидроксидной.

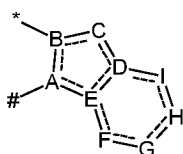
<7> Соединение согласно любому из аспектов 1-6, где R^3 представляет собой арил, замещенный одной или более группами, независимо выбранными из amino, хлора, фтора, брома, йода, циано, гидроксид, карбокси, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и гидроксид.

<8> Соединение согласно любому из аспектов 1-7, которое представлено следующей
5 формулой Ib:



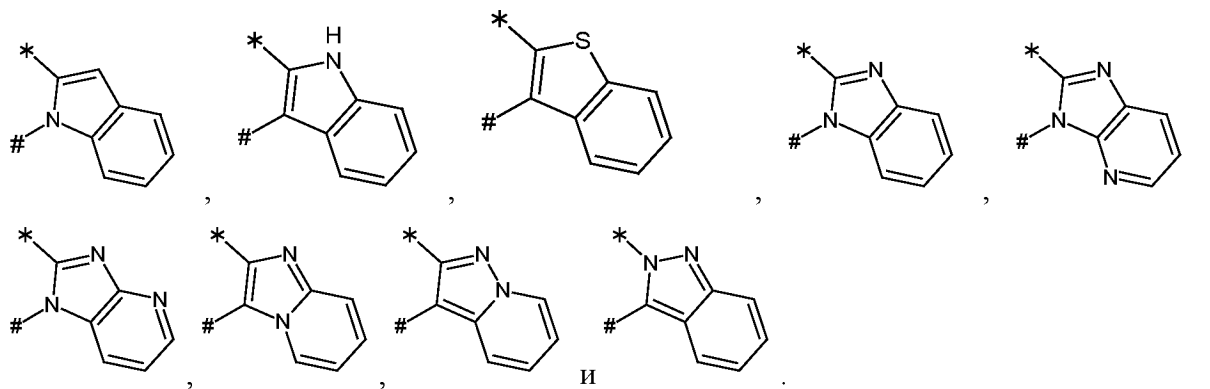
Ib.

<9> Соединение согласно любому из аспектов 1-8, где, если F, G, H и I присутствуют, кольцевой фрагмент

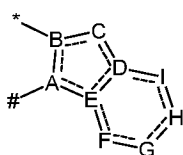


10

представлен одной из следующих структур:

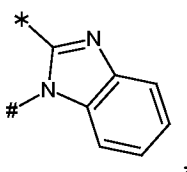


<10> Соединение согласно любому из аспектов 1-9, где, когда кольцевой фрагмент



15

представлен



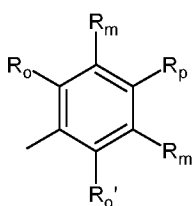
тогда по меньшей мере один из m и p составляет больше 0.

<11> Соединение согласно любому из аспектов 8-10, где $n = 1$.

5 <12> Соединение согласно любому из аспектов 1-11, где по меньшей мере один или каждый из m и p составляет больше 0.

<13> Соединение согласно любому из аспектов 1-12, где R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора, брома, йода, циано, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, фтор(C_{1-6} алкил),
10 фтор(C_{1-6} алкокси) и функциональной группы с кислотным водородом, выбранной из гидроксид, карбокси, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$ -тетразол-5-ила, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$ и тетразол-5-ила.

<14> Соединение согласно любому из аспектов 1-13, где $L^1(R^1)_m$ и $L^2(R^2)_p$ являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представлен следующей
15 структурой:



где:

(i) по меньшей мере один из R_o , R_o' , R_m , R_m' и R_p представляет собой функциональную группу с кислотным водородом, выбранную из гидроксид, карбокси, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$ и тетразол-5-ила, а остальные
20 представляют собой или H, или являются такими, как определено для R^1 или R^2 согласно любому из предыдущих аспектов; и/или

(ii) по меньшей мере два из R_o , R_o' , R_m , R_m' и R_p представляют собой алкоксигруппы, которые соединены вместе как часть 5-8-членного гетероцикла, а остальные представляют собой или H, или являются такими, как определено для R^1 или R^2 по любому из предыдущих аспектов; и/или

5 <15> Соединение согласно любому из аспектов 1-14, где $L^1(R^1)_m$ и $L^2(R^2)_p$ являются одинаковыми или различными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из 2-карбоксифенила, 3-карбоксифенила, 4-карбоксифенила, 3-хлорфенила, 3-
10 цианофенила, 3-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-метилфенила, 4-карбоксифенила, 4-хлорфенила, 4-цианофенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 3,4-диметоксифенила, 4-метилфенила, 3-карбокси-4-метоксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 4-хлор-2-фтор-3-
гидроксифенила, 5-хлор-3-фтор-4-гидроксифенила, 3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенила, 3,5-дихлор-4-гидроксифенила, 2,6-дифтор-4-метоксифенила, 2,3-дигидро-1,4-
бензодиоксин-6-ила, 1,3-бензодиоксол-5-ила, 3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ила, 3-
(1H-тетразол-5-ил)фенила, 2-карбоксициклогексила, 3-карбоксициклогексила, 3-
15 карбоксициклогексила и (1,3-бензодиоксол-5-ил)метила; предпочтительно из группы, состоящей из 3-карбоксифенила, 3-хлорфенила, 3-цианофенила, 3-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-метилфенила, 4-карбоксифенила, 4-хлорфенила, 4-цианофенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-метилфенила, 3-карбокси-4-метоксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 4-хлор-2-фтор-3-гидроксифенила, 3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенила, 3,5-дихлор-4-гидроксифенила, 2,6-дифтор-4-метоксифенила, 2,3-дигидро-1,4-
20 бензодиоксин-6-ила и 1,3-бензодиоксол-5-ила.

<16> Соединение согласно любому из аспектов 1-15, где $L^1(R^1)_m$ и $L^2(R^2)_p$ являются одинаковыми.

25 <17> Соединение согласно любому из аспектов 1-15, где $L^1(R^1)_m$ и $L^2(R^2)_p$ являются различными.

<18> Соединение согласно любому из аспектов 1-17, где каждый R^3 независимо выбран из водорода и группы, состоящей из C_{1-6} алкила, карбокси(C_{1-6} алкил),
амино(C_{1-6} алкил), циано(C_{1-6} алкил), C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила,
карбокси(C_{6-10} арил), C_{1-6} алкокси(C_{6-10} арил), циано(C_{6-10} арил), галоген(C_{6-10} арил),
30 гидрокси(C_{6-10} арил), C_{1-6} алкокси(C_{2-8} гетероарил), циано(C_{2-8} гетероарил), галоген(C_{2-8} гетероарил), C_{3-5} гетероарил(C_{6-10} арил), гидрокси(C_{2-8} гетероарил),

карбокси(C₂₋₈гетероарил), (C₆₋₁₀арил)метила, (C₁₋₆алкокси(C₆₋₁₀арил))метила, (гидрокси(C₆₋₁₀арил))метила, (карбокси(C₆₋₁₀арил))метила, (C₁₋₆алкокси(C₂₋₈гетероарил))метила, (C₂₋₈гетероарил(C₆₋₁₀арил))метила, (гидрокси(C₂₋₈гетероарил))метила и (карбокси(C₂₋₈гетероарил))метила, каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из хлора, фтора, брома, йода, карбокси, циано, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и гидрокси.

<19> Соединение согласно любому из аспектов 1-18, где каждый R³ независимо выбран из водорода и группы, состоящей из метила, этила, 2-пропила, 1-пропила, фенила, 2-аминоэтила, пропаргила, циклопропила, -CH₂COOH, -CH₂CN, фенила, 3-карбоксифенила, 3-хлорфенила, 3-цианофенила, 3-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-метилфенила, 4-карбоксифенила, 4-хлорфенила, 4-цианофенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-метилфенила, 3-карбокси-4-метоксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 4-хлор-2-фтор-3-гидроксифенила, 3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенила, 3,5-дихлор-4-гидроксифенила, 2,6-дифтор-4-метоксифенила, 1,3-бензодиоксол-5-ила, бензила, (3-карбоксифенил)метила, (3-хлорфенил)метила, (3-цианофенил)метила, (3-фторфенил)метила, (3-метоксифенил)метила, (3-метилфенил)метила, (4-карбоксифенил)метила, (4-хлорфенил)метила, (4-цианофенил)метила, (4-фторфенил)метила, (4-метоксифенил)метила, (4-метилфенил)метила, (3-карбокси-4-метоксифенил)метила, (3-фтор-4-метоксифенил)метила, (4-хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)метила, (3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)метила, (3,5-дихлор-4-гидроксифенил)метила, (2,6-дифтор-4-метоксифенил)метила, (2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)метила и (1,3-бензодиоксол-5-ил)метила, и/или из группы, состоящей из *пара*-метилбензойной кислоты и *мета*-метилбензойной кислоты.

<20> Соединение согласно любому из аспектов 1-19, где

C выбран из —N= , $\text{—}\overset{\text{R}^{3\text{C}}}{\text{C}}\text{=}$, $\text{—}\overset{\text{R}^{3\text{C}}}{\text{N}}\text{—}$, —O— и —S— ;

D выбран из $\text{—}\overset{\text{R}^{3\text{D}}}{\text{N}}\text{—}$, —N= и $\text{—}\overset{\text{R}^{3\text{D}}}{\text{C}}\text{=}$, и

R^{3C} и R^{3D} являются одинаковыми или отличными друг от друга, и каждый независимо выбран из групп, определенных для R^3 согласно любому из предыдущих аспектов.

<21> Соединение согласно аспекту 20, где R^{3C} и R^{3D} являются отличными друг от друга.

- 5 <22> Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где: каждый X представляет собой $C(R^a)R^b$, где одна из групп $C(R^a)R^b$ может быть заменена группой NR^a ; n составляет 1 или 2; m составляет 0, 1, 2 или 3; p составляет 0, 1, 2 или 3; L^1 представляет собой фенил; L^2 представляет собой фенил; R^1 независимо выбран из Cl, F, OH, CN, OCH_3 и $COOH$, и/или две группы R^1 вместе образуют часть 1,3-бензодиоксольного кольца или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинового кольца; R^2 независимо выбран из Cl, F, OH, CN, OCH_3 и $COOH$, и/или две группы R^2 вместе образуют часть 1,3-бензодиоксольного кольца или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинового кольца; R^3 выбран из водорода, метила, этила, пропаргила, циклопропила, 2-аминоэтила, $-CH_2COOH$, $-CH_2CN$, бензила, незамещенного фенила и замещенного фенила, выбранного из 3-карбоксифенила и 4-карбоксифенила; и R^a и R^b представляют собой водород.
- 10
- 15

<23> Соединение согласно любому из аспектов 1-22, где X представляет собой $C(R^a)R^b$; n составляет 1; и по меньшей мере один из m и p составляет больше 0.

- <24> Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где каждый X представляет собой $C(R^a)R^b$; n составляет 1 или 2; m составляет 0, 1, 2 или 3; p составляет 0, 1, 2 или 3; L^1 представляет собой фенил; L^2 представляет собой циклогексил; R^1 представляет собой $COOH$, R^2 представляет собой $COOH$; R^3 представляет собой водород; и R^a и R^b представляют собой водород.
- 20

- <25> Соединение согласно любому из аспектов 1-21, где каждый X представляет собой $C(R^a)R^b$, где одна из групп $C(R^a)R^b$ может быть заменена группой NR^a ; n составляет 1 или 2; m составляет 0, 1, 2 или 3; p составляет 0, 1, 2 или 3; L^1 представляет собой фенил; L^2 представляет собой фенил; R^1 независимо выбран из Cl, F, OH, CN, OCH_3 и $COOH$, и/или две группы R^1 вместе образуют часть 1,3-бензодиоксольного кольца или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинового кольца; предпочтительно R^1 представляет собой водород; R^2 представляет собой биоизостерическое замещение кислотной группы, предпочтительно R^3 представляет
- 25
- 30

с собой тетразол; R^3 выбран из водорода, метила, этила, пропаргила, циклопропила, 2-аминоэтила, $-\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, бензила, незамещенного фенила и замещенного фенила, выбранного из 3-карбоксифенила и 4-карбоксифенила; предпочтительно R^3 представляет собой водород; и R^a и R^b представляют собой водород.

5 <26> Соединение, имеющее структуру, выбранную из таблицы 2, его отдельные энантиомеры, его отдельные диастереоизомеры, его гидраты, его сольваты, его кристаллические формы, его отдельные таутомеры или его фармацевтически приемлемая соль.

10 <27> Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из аспектов 1-25 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

<28> Соединение согласно любому из аспектов 1-26 или фармацевтическая композиция согласно аспекту 26 для применения в способе лечения организма человека или животного.

15 <29> Соединение согласно любому из аспектов 1-26 или фармацевтическая композиция согласно аспекту 26 для применения в способе терапии или предупреждения заболеваний и состояний, выбранных из болезни Альцгеймера; нефрита; повреждения почек; ишемического повреждения почек; ишемического острого канальцевого некроза; острой почечной недостаточности; воспаления мочевого пузыря; воспалительного заболевания кишечника (IBD); болезни Крона; язвенного колита; хронического воспаления; колита; фиброза; фиброзных состояний; келоидов; легочной гипертензии; интерстициального заболевания легких (ILD); рака и колоректального рака.

25 <30> Соединение согласно любому из аспектов 1-26 или фармацевтическая композиция согласно аспекту 27 для применения в способе терапии или предупреждения заболеваний и состояний, выбранных из фиброза; острых фиброзных нарушений и состояний; хронических фиброзных нарушений и состояний; фиброза, встречающегося в органах и/или сопутствующего заболеваниям и состояниям, выбранным из гепатита, цирроза печени, гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, астмы, легочной гипертензии, склеродермии, фиброза кожи и
30 внутренних органов, диабета, диабетической нефропатии, атеросклероза и фиброза кровеносных сосудов; гипертрофического рубцевания кожи; келоидов; легочного

фиброза; острого рубцевания ЦНС после травматического повреждения; регенерации нейронов после инсульта или повреждения спинного мозга; облитерирующего фиброза полых структур внутри трансплантатов; хронического отторжения аллотрансплантата; нарушений заживления ран; послеоперационного рубцевания; кожных рубцов;

5 фиброза, возникшего в результате гинекологических вмешательств; фиброза после операции на глазу; фиброза после ангиопластики; фиброза после операции на суставах; предотвращения локальной инвазии злокачественных кератиноцитов или рецидива и метастазирования плоскоклеточного рака (SCC);

<31> Соединение согласно любому из аспектов 1-26 или фармацевтическая композиция согласно аспекту 27 для применения в способе терапии или

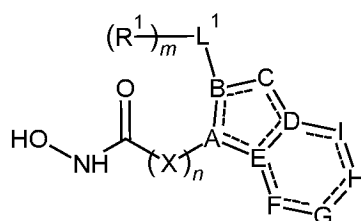
10 предупреждения заболеваний и состояний, выбранных из бесплодия млекопитающих, и терапевтического применения для экстракорпорального оплодотворения (IVF) млекопитающего.

<32> Соединение согласно любому из аспектов 1-26 или фармацевтическая композиция согласно аспекту 27 для применения в способе терапии или

15 предупреждения заболеваний и состояний, выбранных из заражений нематодами; заражений, обусловленных *Teladorsagia circumcincta*; заражений, обусловленных *Haemonchus contortus*; и заражений, обусловленных *Brugia malayi*.

В предпочтительном варианте осуществления аспекта <1> настоящего изобретения

20 представлены соединения следующей формулы I,



I

их отдельные энантиомеры, их отдельные диастереоизомеры, их гидраты, их сольваты, их кристаллические формы, их отдельные таутомеры или их фармацевтически

25 приемлемая соль, где:

А независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{—}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$;

В независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{—}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$;

С независимо выбран из $\text{—}\text{N}=\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$, —O— и —S— ;

Ф, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{—}$ и $\text{—}\text{N}=\text{—}$;

5 Г, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{—}$ и $\text{—}\text{N}=\text{—}$;

Н, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{—}$ и $\text{—}\text{N}=\text{—}$;

И, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{—}$ и $\text{—}\text{N}=\text{—}$;

где, если F, G, H и I присутствуют, то:

D представляет собой $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{—}$,

10 E независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{—}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$, и

кольцо, образованное D, E, F, G, H и I, замещено p заместителями, представленными R^2 ,

где p составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

в иных случаях, если F, G, H и I отсутствуют, то:

D независимо выбран из $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -N- \end{array}$, $-N=$ и $\begin{array}{c} R^3 \\ | \\ -C= \end{array}$, и

E независимо выбран из $\begin{array}{c} L^2(R^2)_p \\ | \\ -C= \end{array}$ и $-N=$, где p составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила и циклоалкенила, где L^1 и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца;

каждый X независимо выбран из $C(R^a)R^b$, NR^a и O;

X и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца, где указанное кольцо может быть необязательно конденсировано с арилом;

n составляет 1, 2, 3 или 4;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклильной, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси и гидроксид;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклильной, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси, гидроксид и гетероарила;

каждый R^3 независимо выбран из водорода и группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероциклила, конденсированного с арилом, гетероарила и гетероарилалкила, каждый

из которых может быть замещен одной или более группами, независимо выбранными из амина, галогена, циано, гидроксикарбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкила, алкокси и гидроксика; и

каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, дейтерия и C_{1-3} алкила,

где, если не определено иное:

- 10 указанный арил независимо представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{6-10} , предпочтительно C_6 арильную группу;

указанный гетероциклил независимо представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{2-11} , предпочтительно C_{2-8} , более предпочтительно C_{3-5} гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома в кольце, выбранные из N, S и O;

указанный гетероарил независимо представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{2-11} , предпочтительно C_{2-8} , более предпочтительно ароматическую C_{3-5} гетероциклическую группу, содержащую 1-3 гетероатома, в кольце выбранные из N, S и O;

- 20 указанный алкил или алк- независимо представляет собой линейную или разветвленную, ациклическую или циклическую C_{1-12} , предпочтительно C_{1-6} , более предпочтительно C_{1-3} , еще более предпочтительно C_{1-2} алкильную группу;

указанный алкенил независимо представляет собой линейную или разветвленную, ациклическую или циклическую C_{2-12} , предпочтительно C_{2-4} , более предпочтительно C_{2-3} , еще более предпочтительно C_2 -группу, содержащую по меньшей мере одну связь $C=C$;

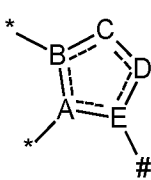
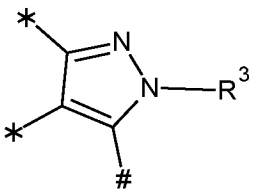
указанный алкинил независимо представляет собой линейную или разветвленную, ациклическую или циклическую C_{2-12} , предпочтительно C_{2-6} , более предпочтительно

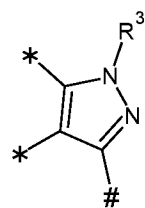
C₂₋₄, еще более предпочтительно C₂₋₃-группу, содержащую по меньшей мере одну связь C≡C;

указанный циклоалкил независимо представляет собой C₃₋₁₂, предпочтительно C₃₋₆, моноциклическую или бициклическую алкильную группу;

- 5 указанный циклоалкенил независимо представляет собой C₃₋₁₂, предпочтительно C₄₋₆, более предпочтительно C₅₋₆ карбоциклическую группу, содержащую по меньшей мере одну связь C=C;

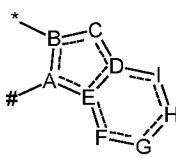
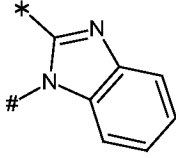
где каждая из вышеуказанных групп может быть замещена одной или более группами, выбранными из галогена, карбокси, циано, метокси и гидроксид,

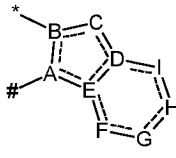
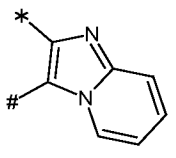
10 где, когда кольцевой фрагмент  представлен  или



, тогда:

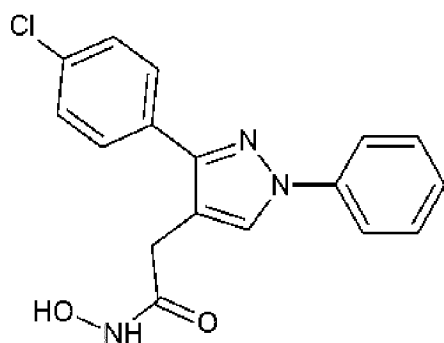
- R³ выбран из водорода и группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкенила, замещенного арила, необязательно замещенного арилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероарилалкила, где необязательно замещенный или замещенный относится соответственно к необязательному замещению или замещению одной или более группами, независимо выбранными из amino, галогена, циано, гидроксид, карбокси, -C(O)O(алкил), -C(O)NH₂, -C(O)NH(алкил), алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкила, алкокси и гидроксид;

когда кольцевой фрагмент  представлен , тогда по меньшей мере один из m и p составляет больше 0; и

когда кольцевой фрагмент  представлен , тогда m составляет больше 0.

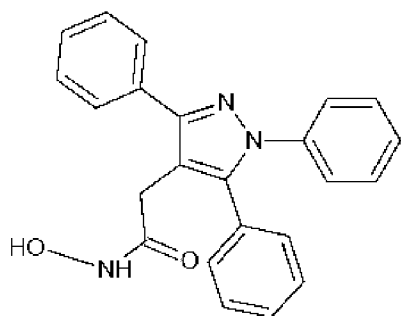
- 5 В дополнительном предпочтительном варианте осуществления следующие соединения а)-d) исключены из объема соединений формулы (I):

соединение а):



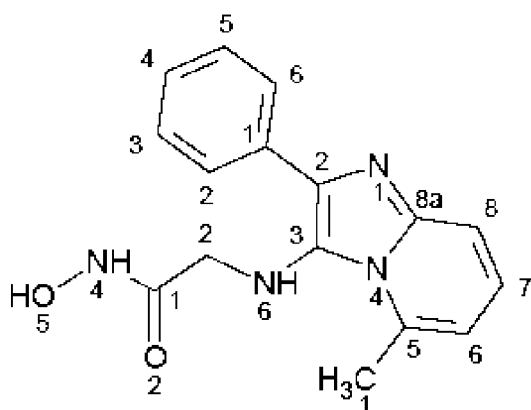
1-фенил-3-(*p*-хлорфенил)-пиразол-4-илметилгидроксамовая кислота;

- 10 соединение b):



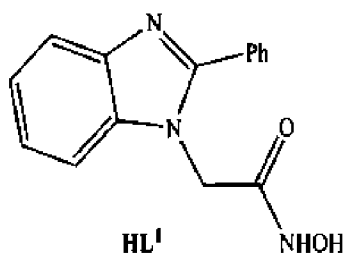
1,3,5-трифенил-пиразол-4-илметилгидроксамовая кислота;

соединение с):



N-гидрокси-2-(5-метил-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-3-иламино)-ацетамид; и

соединение d):



5

(2-фенилбензимидазол-1-ил)-метилгидроксамовая кислота.

Соединения а) и b) раскрыты в US 4146721.

Соединение с) раскрыто в WO 2006114263 A1.

10 Соединение d) раскрыто в E. Adiguzel и соавт. (JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE. vol. 1127, pages 403-412).

Более предпочтительно соединения а)-d) не исключены из объема соединений формулы (I), в части, которая касается их применения в способе терапии или предупреждения заболеваний и состояний, как описано в данном документе.

Определения

Используемый в данном документе символ $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}=\text{—}$ представляет sp^2 -атом углерода, способный соединяться с тремя дополнительными атомами, и должен пониматься как обозначающий любую ориентацию в пределах соответствующей молекулярной

5 структуры, например, также $=\overset{\text{I}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$, при условии, что двойная связь должна быть частью соответствующей планарной кольцевой системы (ABCDE или ABCDEFGHI).

Аналогично это применимо к символам $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}=\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{L}^2(\text{R}^2)_p}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}=\text{—}$ и $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}=\text{—}$, единственным

10 отличием в данных случаях является то, что соответствующий sp^2 -атом углерода способен соединяться с двумя дополнительными атомами соответствующей планарной кольцевой системы, при этом группы H, $\text{L}^2(\text{R}^2)_p$ и R^3 соответственно являются заместителями соответствующей планарной кольцевой системы (ABCDE или

ABCDEFGHI). Используемый в данном документе символ $\text{—}\text{N}=\text{—}$ представляет sp^2 -атом азота, способный соединяться с двумя дополнительными атомами, и должен пониматься как обозначающий любую ориентацию в пределах соответствующей

15 молекулярной структуры, например, также $=\text{N}\text{—}$, при условии, что двойная связь должна быть частью соответствующей планарной кольцевой системы (ABCDE или

ABCDEFGHI). Используемый в данном документе символ $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}\text{—}$ представляет sp^3 -атом азота, способный соединяться с тремя дополнительными атомами, и должен пониматься как предусматривающий любую ориентацию в пределах соответствующей

20 молекулярной структуры. Аналогично это применимо к символу $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{||}}{\text{N}}}\text{—}$, единственным различием в этих случаях является то, что соответствующий sp^3 -атом азота способен соединяться с двумя дополнительными атомами соответствующей планарной кольцевой системы, при этом группа R^3 является заместителем соответствующей планарной кольцевой системы.

25 Используемое в данном документе выражение «алкил», если оно специально не ограничено, означает C1-12алкильную группу, предпочтительно C1-8алкильную группу, например C1-6алкильную группу, например C1-4 алкильную группу. Алкильные группы могут иметь прямую или разветвленную цепь. Подходящие

алкильные группы включают, например, метил, этил, пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (например, н-пентил), гексил (например, н-гексил), гептил (например, н-гептил) и октил (например, н-октил). Термин "алкил" также предусматривает циклоалкильные группы. Выражение «циклоалкил», если оно специально не ограничено, обозначает C₃₋₁₀циклоалкильную группу (т. е. 3-10 атомов углерода в кольце), более предпочтительно C₃₋₈циклоалкильную группу, например C₃₋₆циклоалкильную группу. Иллюстративные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Наиболее приемлемое число атомов углерода в кольце составляет от трех до шести.

Выражение «гетероалкил», если оно специально не ограничено, относится к алкильной группе, где один или более атомов углерода, предпочтительно 1, 2 или 3, заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O.

Выражения «карбоциклил» или «карбоциклический», если они специально не ограничены, обозначают любую кольцевую систему, в которой все атомы в кольце представляют собой углерод и которая содержит от трех до двенадцати атомов углерода в кольце, предпочтительно от трех до десяти атомов углерода и более предпочтительно от трех до восьми атомов углерода. Карбоциклильные группы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными, но не включают ароматические кольца. Примеры карбоциклильных групп включают моноциклические, бициклические и трициклические кольцевые системы, в частности, моноциклические и бициклические кольцевые системы. Другие карбоциклические группы включают мостиковые кольцевые системы (например, бицикло[2.2.1]гептенил). Конкретным примером карбоциклильной группы является циклоалкильная группа. Дополнительным примером карбоциклильной группы является циклоалкенильная группа.

Выражение «арил», если оно специально не ограничено, обозначает C₆₋₁₂арильную группу, предпочтительно C₆₋₁₀арильную группу, более предпочтительно C₆₋₈арильную группу. Арильная группа будет содержать по меньшей мере одно ароматическое кольцо (например, одно, два или три кольца). Примером типичной арильной группы с одним ароматическим кольцом является фенил. Примером типичной арильной группы с двумя ароматическими кольцами является нафтил.

- Выражения «гетероцикл» и «гетероциклический», если они специально не ограничены, относятся к карбоциклической группе, где один или более (например 1, 2 или 3) атомов в кольце заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O. Конкретным примером гетероциклической группы является циклоалкильная группа (например, циклопентил или более конкретно циклогексил), где один или более (например, 1, 2 или 3, в частности, 1 или 2, особенно 1) атомов в кольце заменены гетероатомами, выбранными из N, S или O. Иллюстративные гетероциклические группы, содержащие один гетероатом, включают пирролидин, тетрагидрофуран и пиперидин, а иллюстративные гетероциклические группы, содержащие два гетероатома, включают морфолин и пиперазин. Дополнительным конкретным примером гетероциклической группы является циклоалкенильная группа (например, циклогексенильная группа), где один или более (например 1, 2 или 3, в частности, 1 или 2, особенно 1) атомов в кольце заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O. Примером такой группы является дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил).
- Выражение «гетероарил», если оно специально не ограничено, обозначает арильный остаток, где один или более (например 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1, 2 или 3) атомов в кольце заменены гетероатомами, выбранными из N, S и O, или также 5-членное ароматическое кольцо, содержащее один или более (например 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 1, 2 или 3) атомов в кольце, выбранных из N, S и O. Гетероарильные группы представляют конкретный подтип в пределах общего класса «гетероциклических» и «гетероциклических» групп. Типичные моноциклические гетероарильные группы с одним гетероатомом включают пятичленные кольца (например, пиррол, фуран, тиофен) и шестичленные кольца (например, пиридин, такой как пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил). Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы с двумя гетероатомами включают пятичленные кольца (например, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, такой как имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-4-ил), шестичленные кольца (например, пиридазин, пиримидин, пиазин). Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы с тремя гетероатомами включают 1,2,3-триазол и 1,2,4-триазол.
- Иллюстративные моноциклические гетероарильные группы с четырьмя гетероатомами включают тетразол. Иллюстративные бициклические гетероарильные группы включают индол (например, индол-6-ил), бензофуран, бензтиофен, хинолин, изохинолин, индазол, бензимидазол, бензтиазол, хиназолин и пурин.

Выражения «алкоксиарил», «карбоксииарил», «цианоарил», «галогенарил», «гидроксииарил» и «гетероариларил», если они специально не ограничены, обозначают арильный остаток, который замещен по меньшей мере одной алкокси, карбокси, циано, галогеновой, гидроксии и гетероарильной группой соответственно.

- 5 Выражения «алкоксигетероарил», «карбоксигетероарил», «цианогетероарил», «галогенгетероарил» и «гидроксигетероарил», если они специально не ограничены, обозначают гетероарильный остаток, который замещен по меньшей мере одной алкокси, карбокси, циано, галогеновой и гидроксигруппой соответственно.

Выражение «алк-», например в выражениях «алкокси», «галогеналкил», следует
10 интерпретировать в соответствии с определением «алкила». Иллюстративные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси), бутокси (например, н-бутокси), пентокси (например, н-пентокси), гексокси (например, н-гексокси), гептокси (например, н-гептокси) и октокси (например, н-октокси). Иллюстративные галогеналкильные группы включают фторалкил, например CF₃;
15 иллюстративные галогеналкоксигруппы включают фторалкил, например OCF₃.

Термин «галоген» или «гало» предусматривает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I).

Используемые в данном документе термины «водород» или «H» охватывает все изотопы водорода, в частности протий (¹H) и дейтерий (²H, также обозначаемый как D).

Термин «необязательно замещенный» относится к необязательному замещению одной
20 или более группами, независимо выбранными из amino, галогена, циано, гидроксии, карбокси, -C(O)O(алкил), -C(O)NH₂, -C(O)NH(алкил), алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила, каждая из которых может быть дополнительно замещена одной или более группами,
25 независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкила, алкокси и гидроксии; где предпочтительно в каждом случае, указанный арил представляет собой Сбарильную группу; указанный гетероциклил представляет собой гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома в кольце, выбранные из N, S и O; указанный гетероарил представляет собой ароматическую C₃₋₅гетероциклическую группу, содержащую 1-3
30 гетероатома в кольце, выбранные из N, S и O; указанный алкил или алк- представляет собой C₁₋₂алкильную группу; указанный алкенил представляет собой C₂-группу,

содержащую по меньшей мере одну связь $C=C$; указанный алкинил представляет собой C_{2-3} -группу, содержащую по меньшей мере одну связь $C\equiv C$; указанный циклоалкил представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{3-6} алкильную группу; указанный циклоалкенил представляет собой C_{5-6} карбоциклическую группу, содержащую по меньшей мере одну связь $C=C$.

Значение используемого в данном документе термина «содержащий» охватывает три альтернативы, а именно «содержащий», «состоящий из» и «состоящий по сути из».

Стереоизомеры

Все возможные стереоизомеры заявленных соединений включены в настоящее изобретение. Если соединения согласно настоящему изобретению имеют по меньшей мере один хиральный центр, то соответственно они могут существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центра, то они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси охвачены в пределах объема настоящего изобретения. Если способы получения соединений согласно настоящему изобретению приводят к смеси стереоизомеров, то данные изомеры можно разделять с помощью традиционных методик, таких как препаративная хроматография. Соединения можно получать в рацемической форме, или отдельные энантиомеры можно получать либо с помощью энантиоспецифического синтеза, либо с помощью разделения. Например, соединения можно разделить на их компоненты-энантиомеры с помощью стандартных методик, таких как образование диастереомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-d-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-l-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания, или путем образования соли с оптически активным основанием, таким как хинин, хинидин, хинотоксин, цинкотоксин, (S)-фенилэтиламин, (1R,2S)-эфедрин, (R)-фенилглицинол, (S)-2-аминобутанол, с последующей фракционной кристаллизацией и регенерацией свободной кислоты. Соединения также можно разделять путем образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хиральных вспомогательных средств. В качестве альтернативы соединения можно разделять с применением колонки для хиральной ВЭЖХ.

Полиморфные кристаллические формы, сольваты, гидраты

Кроме того, некоторые из отдельных кристаллических форм соединений могут существовать в виде полиморфов, и предусматривается, что в данном качестве они включены в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями, и предусматривается, что такие сольваты также охватываются в пределах объема настоящего изобретения. Соединения, в том числе их соли, также можно получать в форме их гидратов, или они включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации. В свете тесной взаимосвязи между свободными соединениями и соединениями в форме их солей, гидратов или сольватов, всякий раз, когда соединение упоминается в данном контексте, также предусмотрены соответствующие соль, сольват или полиморф, при условии, что это возможно или подходит в данных обстоятельствах.

Таутомеры

Используемый в данном документе термин «таутомер» относится к перемещению протонов между соседними одинарными и двойными связями. Процесс таутомеризации является обратимым. Соединения, описанные в данном документе, могут подвергаться любой возможной таутомеризации, которая предусмотрена физическими характеристиками соединения.

Фармацевтически приемлемые соли

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» охватывает как применение у человека, так и ветеринарное применение. Например, термин «фармацевтически приемлемый» охватывает соединение, приемлемое в области ветеринарии, или соединение, приемлемое в области медицины и здравоохранения человека.

Соли, гидраты и сольваты соединений формулы I и их физиологически функциональные производные, которые подходят для применения в медицине, являются такими, в которых противоион или ассоциированный растворитель являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли, гидраты и сольваты с фармацевтически неприемлемыми противоионами или ассоциированными растворителями находятся в

пределах объема настоящего изобретения, например, для применения в качестве промежуточных соединений при получении других соединений и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов.

Подходящие соли согласно настоящему изобретению включают соли, образованные с помощью как органических, так и неорганических кислот или оснований. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают таковые, образованные из хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной, лимонной, винной, фосфорной, молочной, пировиноградной, уксусной, трифторуксусной, трифенилуксусной, сульфаминовой, сульфаниловой, янтарной, щавелевой, фумаровой, малеиновой, яблочной, миндальной, глутаминовой, аспарагиновой, щавелевоуксусной, метансульфоновой, этансульфоновой, арилсульфоновой (например, *p*-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой, нафталинсульфоновой или нафталиндисульфоновой), салициловой, глutarовой, глюконовой, трикарбаллиловой, коричной, замещенной коричной (например, фенил-, метил-, метокси- или галогензамещенной коричной, включая 4-метил- и 4-метоксикоричную кислоту), аскорбиновой, олеиновой, нафтойной, гидроксинафтойной (например, 1- или 3-гидрокси-2-нафтойной), нафталинакриловой (например, нафталин-акриловой), бензойной, 4-метоксибензойной, 2- или 4-гидроксибензойной, 4-хлорбензойной, 4-фенилбензойной, бензолакриловой (например, 1,4-бензолдиакриловой), изэтионовых кислот, перхлорной, пропионовой, гликолевой, гидроксиэтансульфоновой, памовой, циклогексансульфаминовой, салициловой, сахариновой и трифторуксусной кислоты. Фармацевтически приемлемые соли с основанием включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, и соли с органическими основаниями, такими как дициклогексиламин и *N*-метил-*D*-глюкамин.

Предусматривается, что все фармацевтически приемлемые формы солей присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению охвачены объемом настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединение, описанное выше, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

- 5 Предусматривается, что используемый в данном документе термин «фармацевтическая композиция» охватывает продукт, содержащий заявленные соединения в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, который непосредственно или опосредованно образуется из комбинаций заявленных соединений. Используемый в данном документе термин «вспомогательное вещество»
10 относится к носителю, связующему, разрыхлителю и/или дополнительной подходящей добавке для галеновых составов, например, для жидких пероральных препаратов, таких как суспензии, эликсиры и растворы; и/или для твердых пероральных препаратов, таких как, например, порошки, капсулы, желатиновые капсулы и таблетки. Носители, которые можно добавлять в смесь, включают необходимые и инертные
15 фармацевтические вспомогательные вещества, включая без ограничения подходящие суспендирующие средства, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители, консерванты, покрытия, гранулирующие средства, красители и красящие средства.

Терапевтические применения

- В настоящем изобретении представлено соединение, например соединение по любому
20 из вышеуказанных аспектов <1>-<24>, и/или фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения в способе лечения организма человека или животного. В настоящем изобретении также представлен способ лечения организма человека или животного, где способ включает введение терапевтически эффективного количества указанного соединения или композиции нуждающемуся в этом субъекту.
- 25 В настоящем изобретении также представлено соединение и/или фармацевтическая композиция, как описано в данном документе, например соединение по любому из вышеуказанных аспектов <1>-<24>, для применения в способе терапии или профилактики заболеваний и состояний, ассоциированных с меприном- α и/или меприном- β ; а также способе терапии или профилактики таких заболеваний и
30 состояний, где способ включает введение терапевтически эффективного количества указанного соединения или композиции нуждающемуся в этом субъекту. Как

поясняется в разделе Уровень техники выше, такие заболевания и состояния, ассоциированные с меприном- α и/или меприном- β , включают болезнь Альцгеймера; нефрит; повреждение почек; ишемическое повреждение почек; ишемический острый канальцевый некроз; острую почечную недостаточность; воспаление мочевого пузыря; воспалительное заболевание кишечника (IBD); болезнь Крона; язвенный колит; хроническое воспаление; колит; фиброз; фиброзные состояния; келоиды; легочную гипертензию; интерстициальное заболевание легких (ILD); рак и колоректальный рак.

В настоящем изобретении также представлено соединение и/или фармацевтическая композиция, как описано в данном документе, например соединение по любому из вышеуказанных аспектов <1>-<24>, для применения в способе терапии или профилактики заболеваний и состояний, ассоциированных с BMP-1; а также в способе терапии или профилактики таких заболеваний и состояний, где способ включает введение терапевтически эффективного количества указанного соединения или композиции нуждающемуся в этом субъекту. Как поясняется в разделе Уровень техники выше, такие заболевания и состояния, ассоциированные с BMP-1, включают фиброз; острые фиброзные нарушения и состояния; хронические фиброзные нарушения и состояния; фиброз, встречающийся в органах и/или сопутствующий заболеваниям и состояниям, выбранным из гепатита, цирроза печени, гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, астмы, легочной гипертензии, склеродермии, фиброза кожи и внутренних органов, диабета, диабетической нефропатии, атеросклероза и фиброза кровеносных сосудов; гипертрофического рубцевания кожи; келоидов; легочного фиброза; острого рубцевания ЦНС после травматического повреждения; регенерации нейронов после инсульта или повреждения спинного мозга; облитерирующего фиброза полых структур внутри трансплантатов; хронического отторжения аллотрансплантата; нарушений заживления ран; послеоперационного рубцевания; кожных рубцов; фиброза, образовавшегося в результате гинекологических вмешательств; фиброза после операции на глазу; фиброза после ангиопластики; фиброза после операции на суставах; а также предотвращения локальной инвазии злокачественных кератиноцитов или рецидива и метастазирования плоскоклеточного рака (SCC).

В настоящем изобретении также представлено соединение и/или фармацевтическая композиция, как описано в данном документе, например соединение по любому из

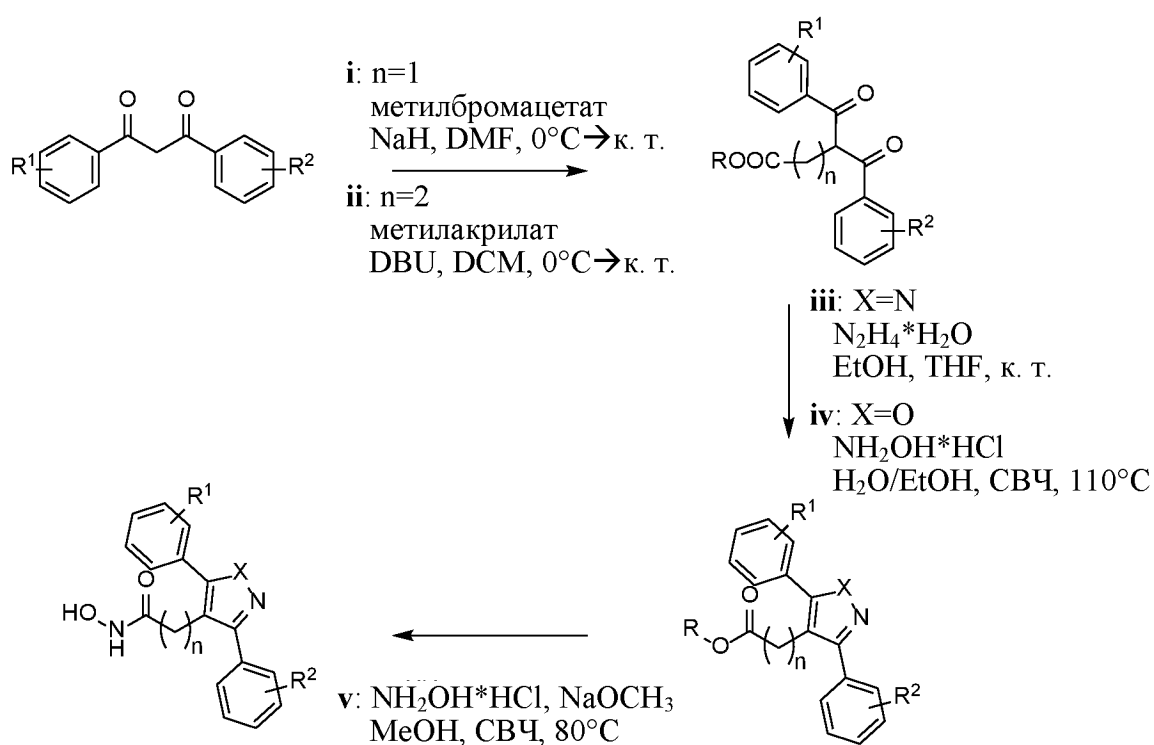
- вышеуказанных аспектов <1>-<24>, для применения в способе терапии или профилактики заболеваний и состояний, ассоциированных с овастацином; а также в способе терапии или профилактики таких заболеваний и состояний, где способ включает введение терапевтически эффективного количества указанного соединения
- 5 или композиции нуждающемуся в этом субъекту. Как поясняется в разделе Уровень техники выше, такие заболевания и состояния, ассоциированные с овастацином, включают бесплодие млекопитающих; а также терапевтическое применение для экстракорпорального оплодотворения (IVF) млекопитающих. Типичными кандидатами для такого лечения могут быть субъекты (млекопитающие), страдающие бесплодием
- 10 или с подозрением на него. Предпочтительно субъектом является женская особь. Более предпочтительно субъектом является женщина. Согласно пересмотренному глоссарию WHO-ICMArt в случае человека бесплодие может быть определено как «заболевание репродуктивной системы, характеризующееся невозможностью достижения
- 15 клинической беременности после 12 месяцев или больше регулярных незащищенных половых актов». Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить женщинам, проходящим вспомогательные репродуктивные методы лечения, такие как экстракорпоральное оплодотворение, например, для стимуляции оплодотворения. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве
- 20 способа увеличения показателя оплодотворения для субъекта, проходящего вспомогательные репродуктивные методы или процедуры лечения, например, путем введения терапевтически эффективного количества указанного соединения или композиции субъекту, проходящему такое лечение, и/или путем осуществления
- 25 контакта ооцита *in vitro* с композицией, содержащей соединение, как описано в данном документе.
- Термин «экстракорпоральное оплодотворение (IVF)» может относиться к способу, включающему сбор яйцеклетки, оплодотворение яйцеклетки *in vitro* сперматозоидом и, когда дробление продвинулось до некоторой степени, введение яйцеклетки в полость матки, т. е. он может включать процессы стимуляции овуляции, сбора яйцеклетки, экстракорпорального оплодотворения и культивирования, а также перенос эмбриона.
- 30 Используемый в данном документе термин «субъект» относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку.

Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в тканевой системе животного или человека, ожидаемый исследователем, ветеринаром, врачом или другим практикующим врачом, который включает уменьшение тяжести симптомов заболевания или нарушения, подлежащих лечению.

ПРИМЕРЫ

Описание методов синтеза

Схема 1



Метод i

Соответствующий 1,3-диарил-1,3-пропандион, или азольное производное, или конденсированный с бензольным кольцом N-гетероцикл (1 экв.) растворяли в DMF ($c=0,5 \text{ M}$), охлаждали до 0°C и обрабатывали гидридом натрия (1,2 экв.). Через 30 мин добавляли по каплям метилбромацетат или другой подходящий алкилгалогенид (1,1 экв.). Смеси обеспечивали нагревание до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Реакцию останавливали добавлением воды и экстрагировали с

помощью EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Метод ii

- 5 Соответствующий 1,3-диарил-1,3-пропандион (1 экв.) растворяли в дихлорметане (с=0,2 М), охлаждали до 0°C и обрабатывали 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU, 0,2 экв.). Через 15 минут добавляли по каплям в течение 15 мин метилакрилат (2 экв.), растворенный в DCM. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 48 часов. Реакцию
- 10 останавливали добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Метод iii

- 15 Соединение (1 экв.), полученное с помощью метода I или ii, растворяли в смеси EtOH/THF (2:1, об./об., с=0,07 М). Добавляли моногидрат гидразина (5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После полного израсходования исходного материала (~4-5 часов) летучие вещества выпаривали. Остатки поглощали водой, подкисляли посредством разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали с
- 20 помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Метод iv

- Соединение (1 экв.), полученное с помощью метода i или ii, растворяли в смеси
- 25 EtOH/воды (3:2, об./об., с=0,4 М). Добавляли гидрохлорид гидроксилamina (1 экв.) и смесь нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 20 минут. После охлаждения смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью DCM (2 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент
- 30 гептан/EtOAc).

Метод v

Соответствующее сложноэфирное производное (1 экв.) растворяли в MeOH (5 мл), обрабатывали с помощью NaOCH₃ (6 экв.) и гидрохлорида гидроксилamina (3 экв.). Смесь нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 10 минут. Летучие
5 вещества выпаривали. Остатки поглощали водой, подкисляли посредством разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ.

Пример 1. 2-(3,5-Дифенил-1H-пиразол-4-ил)этангидроксaмoвaя кислoтa

10 Соединение синтезировали согласно методам i, iii и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 83 мг (40%); ESI-MS (тандемная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением): m/z (масса/заряд) 294,5 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 12,03 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,32 (s, 1,8H), 3,63 (s, 0,2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,46-7,49 (m, 4H), 7,64-7,66 (m, 4H), 10,09 (br s, 0,1H), 10,62 (br s, 0,9H), смесь цис-
15 транс-изомеров.

Пример 2. 2-(3,5-Дифенилизоксазол-4-ил)этангидроксaмoвaя кислoтa

Соединение синтезировали согласно методам i, iv и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 32 мг (35%); ESI-MS: m/z 295,1 [M+H]⁺, 317,2 [M+Na]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 14,56 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,41 (s, 2H), 7,55-7,62
20 (m, 6H), 7,68-7,70 (m, 2H), 7,79-7,82 (m, 2H), 10,77 (s, 1H).

Пример 3. 3-(3,5-Дифенил-1H-пиразол-4-ил)пропангидроксaмoвaя кислoтa

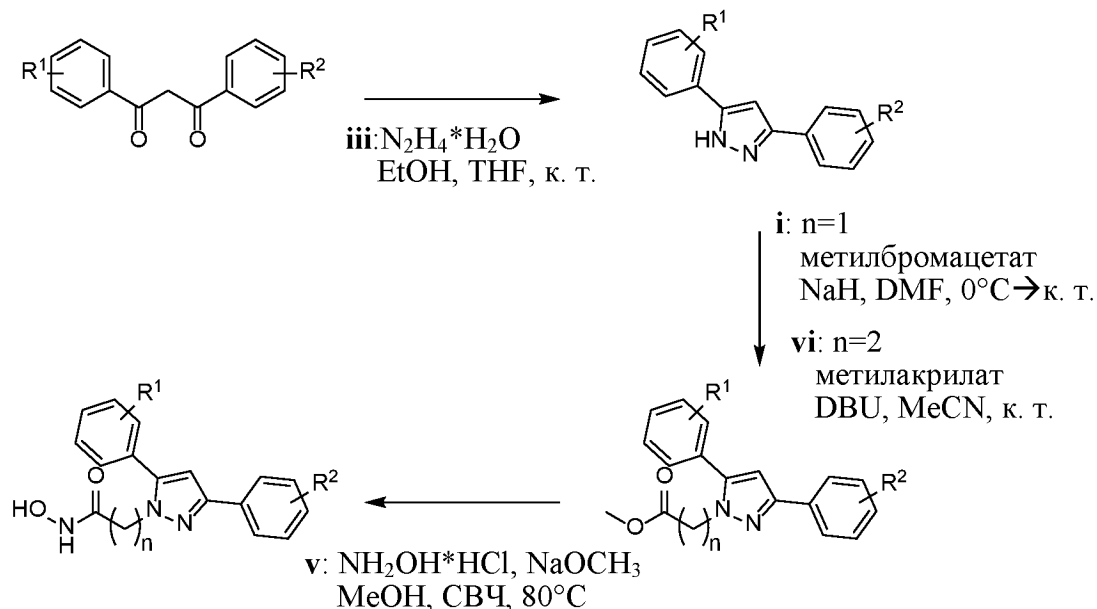
Соединение синтезировали согласно методам ii, iii и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 58 мг (19%); ESI-MS: m/z 308,4 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 15,52 мин (96,8%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 2,06-2,11 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 2H),
25 7,41 (t, 2H, ³J = 7,3 Гц), 7,50 (t, 4H, ³J = 7,6 Гц), 7,64 (d, 4H, ³J = 7,8 Гц), 10,33 (br s, 1H).

Пример 4. 3-(3,5-Дифенилизоксазол-4-ил)пропангидроксaмoвaя кислoтa

Соединение синтезировали согласно методам ii, iv и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 11 мг (22%); ESI-MS: m/z 309,4 [M+H]⁺, 331,4 [M+Na]⁺; ВЭЖХ

(градиент 1): *rt* 14,93 мин (>99%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 2,09-2,13 (m, 2H), 2,95-2,99 (m, 2H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,81-7,84 (m, 2H), 10,36 (br s, 1H).

Схема 2



5 Метод vi

Соответствующий диарилпиразол (1 экв.), полученный с помощью метода iii, описанного выше, или другое подходящее азольное производное растворяли в ацетонитриле ($c=1,7 \text{ M}$) и обрабатывали с помощью DBU (0,5 экв.) и метилакрилата (1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи.

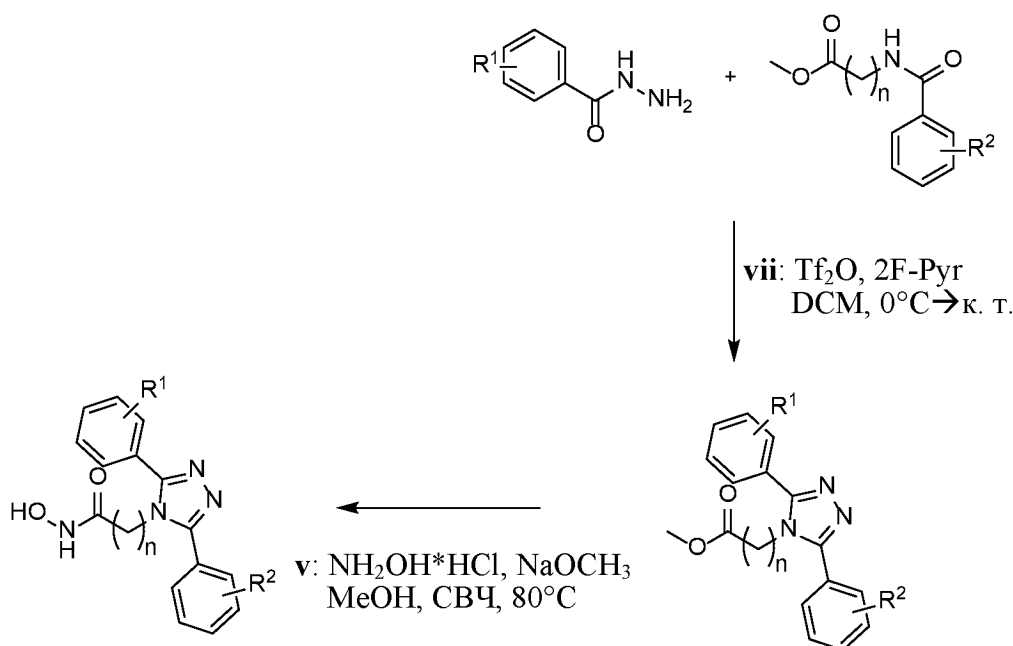
- 10 Летучие вещества выпаривали и остатки растворяли в EtOAc. Добавляли воду и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток можно было использовать без дополнительной очистки.

Пример 5. 2-(3,5-Дифенилпиразол-1-ил)этангидроксая кислота

- 15 Соединение синтезировали согласно методам iii, i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 141 мг (57%); ESI-MS: m/z 294,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): *rt* 15,63 мин (97,5%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 4,68 (s, 1,8H), 5,04 (br s, 0,2H), 6,91 (s, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,41-7,55 (m, 5H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,83-7,85 (m, 2H), 9,12 (br s, 0,9H), 9,36 (br s, 0,1H), 10,35 (br s, 0,1H), 10,93 (br s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 6. 3-(3,5-Дифенилпиразол-1-ил)пропангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам iii, vi и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 171 мг (66%); ESI-MS: m/z 308,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): t_r 17,68 мин (>99%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 2,66 (t, 2H, $^3J = 7,2$ Гц), 4,32 (t, 2H, $^3J = 7,2$ Гц), 6,84 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,60-7,63 (m, 2H), 7,84-7,86 (m, 2H), 9,97 (br s, 0,1H), 10,53 (br s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 3*Метод vii*

- Соответствующее бензамидное производное (1 экв.) и 2-фторпиридин (1,1 экв.) растворяли в DCM (3 мл) в герметичной пробирке в атмосфере аргона. Смесь охлаждали на ледяной бане и медленно с помощью шприца добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1,1 экв.). После дополнительного перемешивания при $0^\circ C$ в течение 45 минут добавляли соответствующий бензгидразид.
- После 45 минут при комнатной температуре смесь нагревали в микроволновой печи при $140^\circ C$ в течение 2 часов. После охлаждения добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью DCM (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент $CHCl_3/MeOH$).

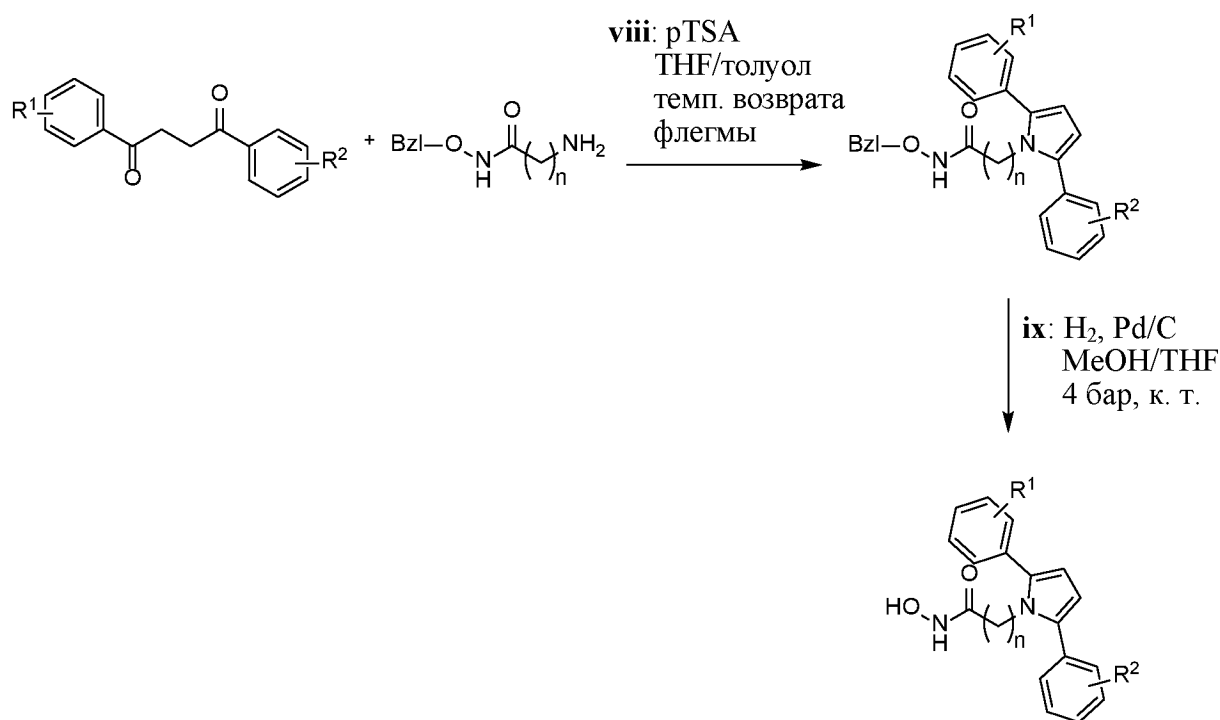
Пример 7. 2-(3,5-Дифенил-1,2,4-триазол-4-ил)этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам vii и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 45 мг (53%); ESI-MS: m/z 295,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 7,73 мин (98,2%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 4,56 (s, 1,5 H), 4,85 (s, 0,5 H), 7,58-7,70 (m, 10 H), 10,50 (br s, 0,3 H), 10,81 (br s, 0,7 H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 8. 3-(3,5-Дифенил-1,2,4-триазол-4-ил)пропангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам vii и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 39 мг (37%); ESI-MS: m/z 309,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 8,59 мин (97,0%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 2,10 (t, 2H, $^3J = 7,6$ Гц), 4,39 (t, 2H, $^3J = 7,5$ Гц), 7,61-7,63 (m, 6H), 7,75-7,78 (m, 4H), 9,89 (br s, 0,1H), 10,28 (br s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 4

**Метод viii**

- 15 Соответствующий 1,4-бутандион (1 экв.) растворяли в THF /толуоле (1:1 об./об., $c=0,1$ М). Добавляли подходящее защищенное бензильной группой аминокислотное производное (1,5 экв.) и пара-толуолсульфоновую кислоту (0,07 экв.) и смесь нагревали

до температуры возврата флегмы в течение 48 часов. Летучие вещества выпаривали и остатки повторно растворяли в воде, слегка ощелачивали посредством водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои выпаривали и очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Метод ix

Соответствующее защищенное бензильной группой производное гидроксамовой кислоты растворяли в MeOH/THF (1:1 об./об., 10 мл). Добавляли палладий на угле и сосуд продували водородом. После 4 часов при давлении 4 бар смесь фильтровали через целит и выпаривали. Остаток очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ.

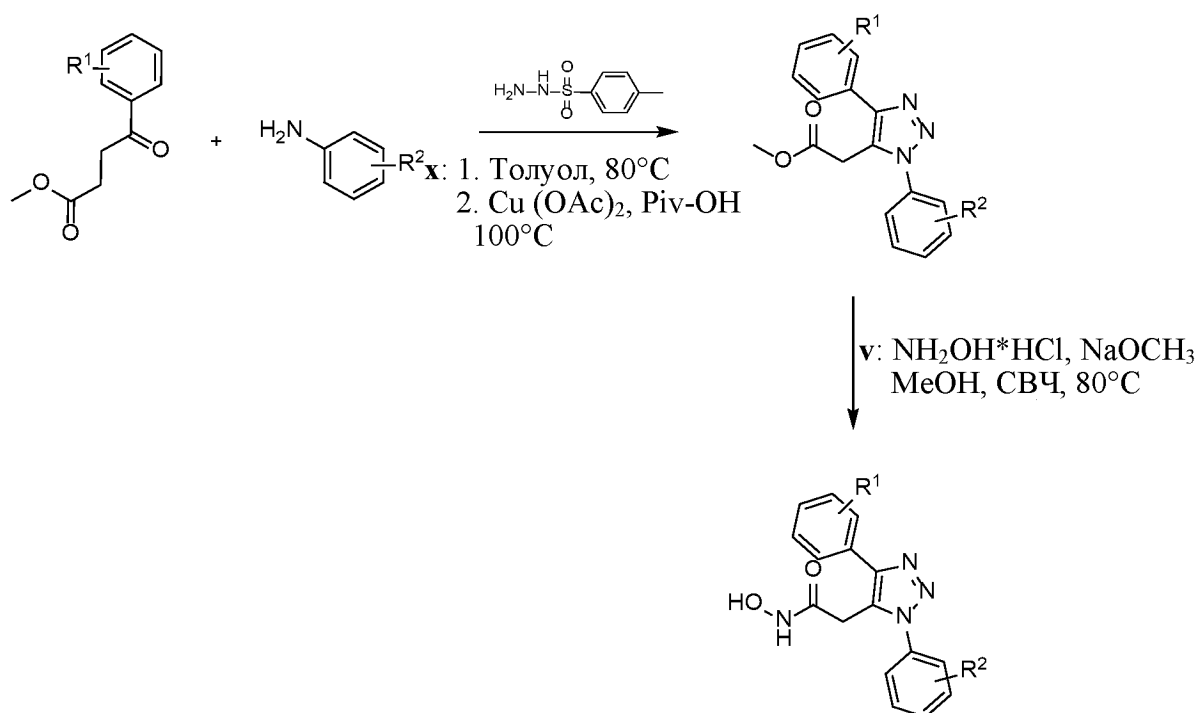
Пример 9. 2-(2,5-Дифенилпиррол-1-ил)этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам viii и ix, описанным выше. Выход (последняя стадия): 25 мг (37%); ESI-MS: m/z 293,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 15,84 мин (97,7%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, $\text{DMSO } d_6$: δ 4,34 (s, 1,5H), 4,65 (s, 0,5H), 6,27 (s, 2H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 8H), 8,99 (br s, 0,6H), 9,19 (br s, 0,2H), 10,26 (br s, 0,2H), 10,54 (br s, 0,8H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 10. 3-(2,5-Дифенилпиррол-1-ил)пропангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам viii и ix, описанным выше. Выход (последняя стадия): 9 мг (4%); ESI-MS: m/z 307,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 329,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 16,27 мин (>99%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, $\text{DMSO } d_6$: δ 1,83-1,87 (m, 1,8H), 2,09-2,13 (m, 0,2H), 4,28-4,32 (m, 2H), 6,23 (s, 2H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 8H), 8,57 (br s, 0,6H), 8,81 (br s, 0,1H), 9,76 (br s, 0,1H), 10,16 (br s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 5

**Метод x**

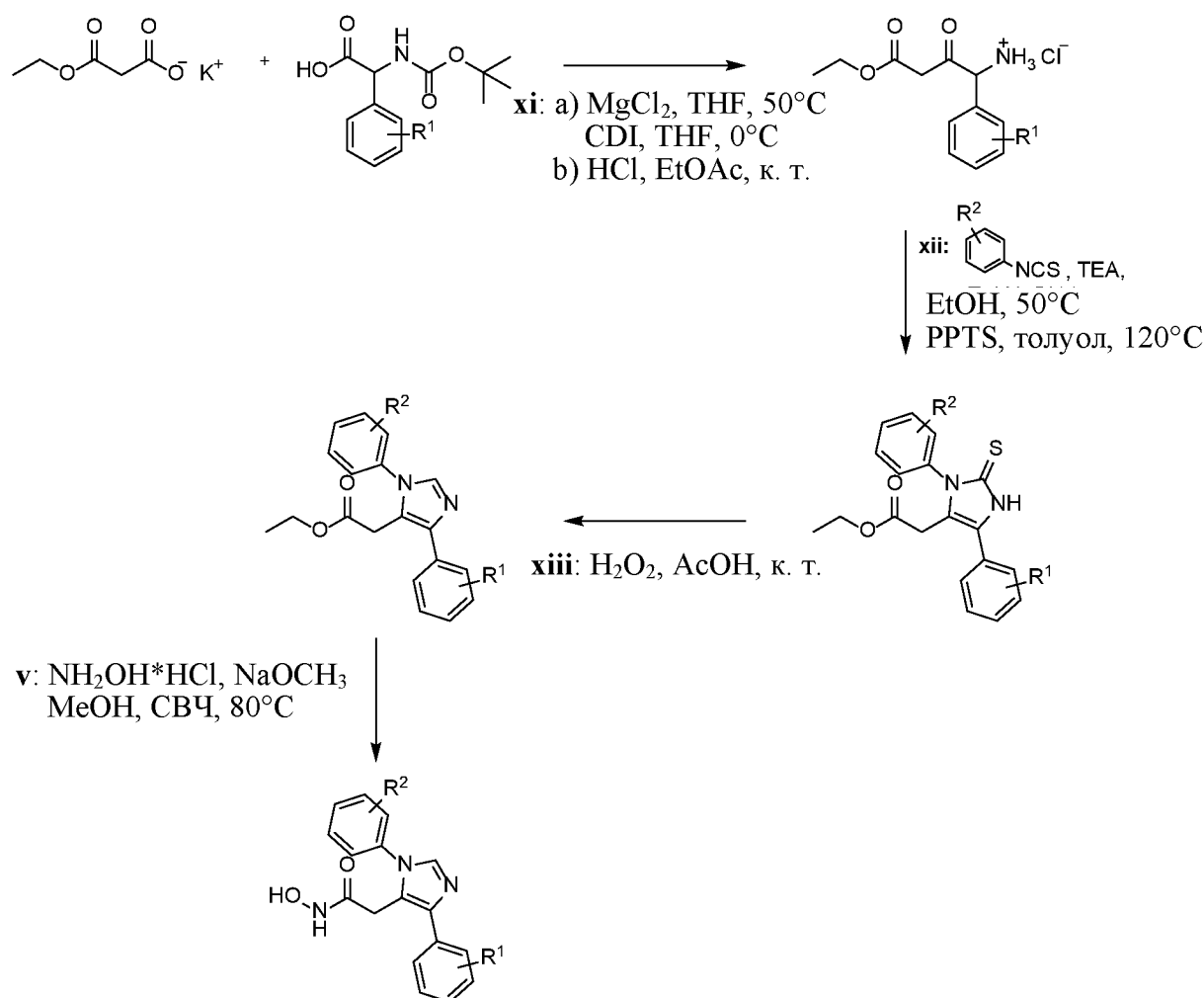
Соответствующий 4-оксо-4-фенилбутаноат (1 экв.) растворяли в толуоле ($c=0,2\text{ M}$).

- 5 Добавляли тозилгидразид (1 экв.) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Добавляли анилиновое производное (2 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 экв.) и пивалевую кислоту (2 экв.) и смесь нагревали до 100°C на протяжении ночи. Летучие вещества выпаривали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/диэтиловый эфир).

10 Пример 11. 2-(3,5-Дифенилтриазол-4-ил)этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам x и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 23 мг (32%); ESI-MS: m/z 295,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): t_r 10,43 мин (>99%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, $\text{DMSO } d_6$: δ 3,63 (s, 1,7H), 3,92 (s, 0,3H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,52 (t, 2H, $^3J = 7,8\text{ Гц}$), 7,57-7,69 (m, 5H), 7,75-7,77 (m, 2H), 9,04 (br s, 0,6H), 9,39 (br s, 0,2H), 10,33 (s, 0,1H), 10,76 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 6

**Метод xi**

Суспензию малоната этилкалия (1,5 экв.), MgCl_2 (безводный, 1 экв.) в THF ($c=0,6$ M) перемешивали при 50°C в течение 6 часов в атмосфере аргона. В другой колбе *N,N'*-карбонилдиимидазол (1,5 экв.) добавляли порциями к раствору Вос-Phg-OH (1 экв.) в THF ($c=0,6$ M) при 0°C в атмосфере аргона и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Вышеуказанный раствор Вос-фенилглицина добавляли к суспензии с помощью шприца и смесь энергично перемешивали при комнатной температуре на протяжении ночи. Летучие вещества выпаривали, остатки поглощали водой и доводили до pH 3 посредством разбавленного водного раствора HCl. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc). Остаток обрабатывали с помощью HCl в

EtOAc (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока TLC не показала полное превращение исходного материала. Летучие вещества выпаривали и остаток использовали без дополнительной очистки.

Метод xii

- 5 Соединение, полученное в результате метода xi, растворяли в EtOH (с=0,4 М). К раствору добавляли триэтиламин (1,5 экв.) и фенилизотиоцианат (1,2 экв.) и смесь нагревали до 50°C в течение 4 часов. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом до сухости. Остаток суспендировали в толуоле (с= 0,4 М) и обрабатывали с помощью PPTS (0,1 экв.). Смесь нагревали до 120°C в течение 4 часов. После
10 охлаждения до комнатной температуре летучие вещества выпаривали и остатки поглощали водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

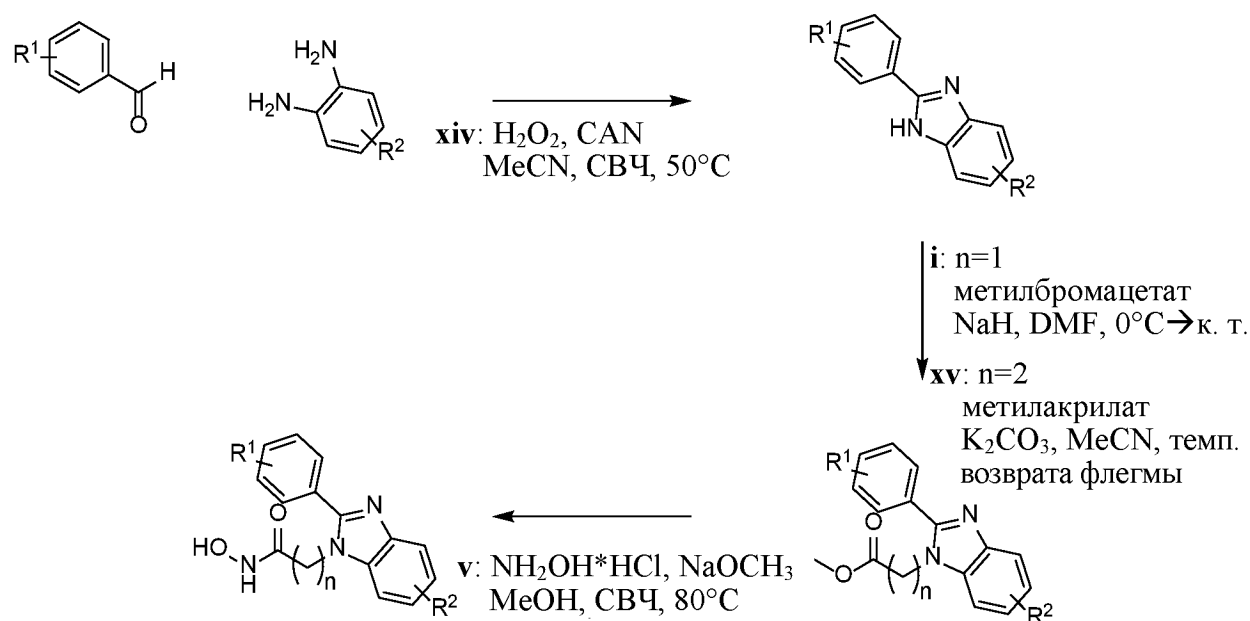
Метод xiii

- 15 Циклическую тиомочевину, полученную в результате метода xii, суспендировали в ледяной уксусной кислоте (с=0,3 М). Добавляли по каплям H₂O₂ (30%, 4 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью 10% раствора K₂CO₃ (10 мл). pH смеси доводили до pH 9 с помощью 1 н. раствора NaOH. Смесь экстрагировали с помощью
20 EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Пример 12. 2-(3,5-Дифенилимидазол-4-ил)этангидроксамовая кислота

- Соединение синтезировали согласно методам xi, xii, xiii и v, описанным выше. Выход
25 (последняя стадия): 34 мг (39%); ESI-MS: m/z 294,1 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 6,51 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,47 (s, 1,7H), 3,77 (s, 0,3H), 7,44-7,47 (m, 1H), 7,51-7,69 (m, 9H), 8,88 (br s, 0,1H), 9,32 (br s, 0,1H), 10,25 (s, 0,2H), 10,61 (s, 0,8H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 7

**Метод xiv**

- 5 Орто-фенилендиамин или замещенный аналог (1 экв.) растворяли в ацетонитриле (с=0,2 М). Добавляли соответствующий альдегид (1 экв.), 30% пероксид водорода (4 экв.) и нитрат аммония-церия (0,1 экв.) и смесь нагревали до 50°C в течение 12 минут под микроволновым излучением. Летучие вещества выпаривали, остатки поглощали водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью
- 10 флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент CHCl₃/MeOH).

Метод xv

- Соответствующий 2-фенилбензимидазол, полученный с помощью метода xiv (1 экв.), растворяли в ацетонитриле (2 мл). Добавляли метилакрилат (1,1 экв.) и K₂CO₃ (1 экв.)
- 15 и смесь нагревали при температуре возврата флегмы в течение 6 часов. Летучие вещества выпаривали и поглощали небольшим количеством EtOAc. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Пример 13. 2-(2-Фенилбензимидазол-1-ил)этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xiv, i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 88 мг (66%); ESI-MS: m/z 268,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 5,96 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 4,95 (s, 1,6H), 5,29 (s, 0,4H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 4H), 7,78-7,84 (m, 1H), 7,88-7,90 (m, 2H), 10,62 (br s, 0,2H), 11,10 (br s, 0,8H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 14. 3-(2-Фенилбензимидазол-1-ил)пропангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xiv, xv и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 33 мг (37%); ESI-MS: m/z 282,4 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 6,61 мин (95,7%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 2,59 (t, 2H, ³J = 7,4 Гц), 4,60 (t, 2H, ³J = 7,7 Гц), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,67-7,74 (m, 3H), 7,80-7,83 (m, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,93-7,95 (m, 1H), 10,05 (br s, 0,1H), 10,50 (br s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

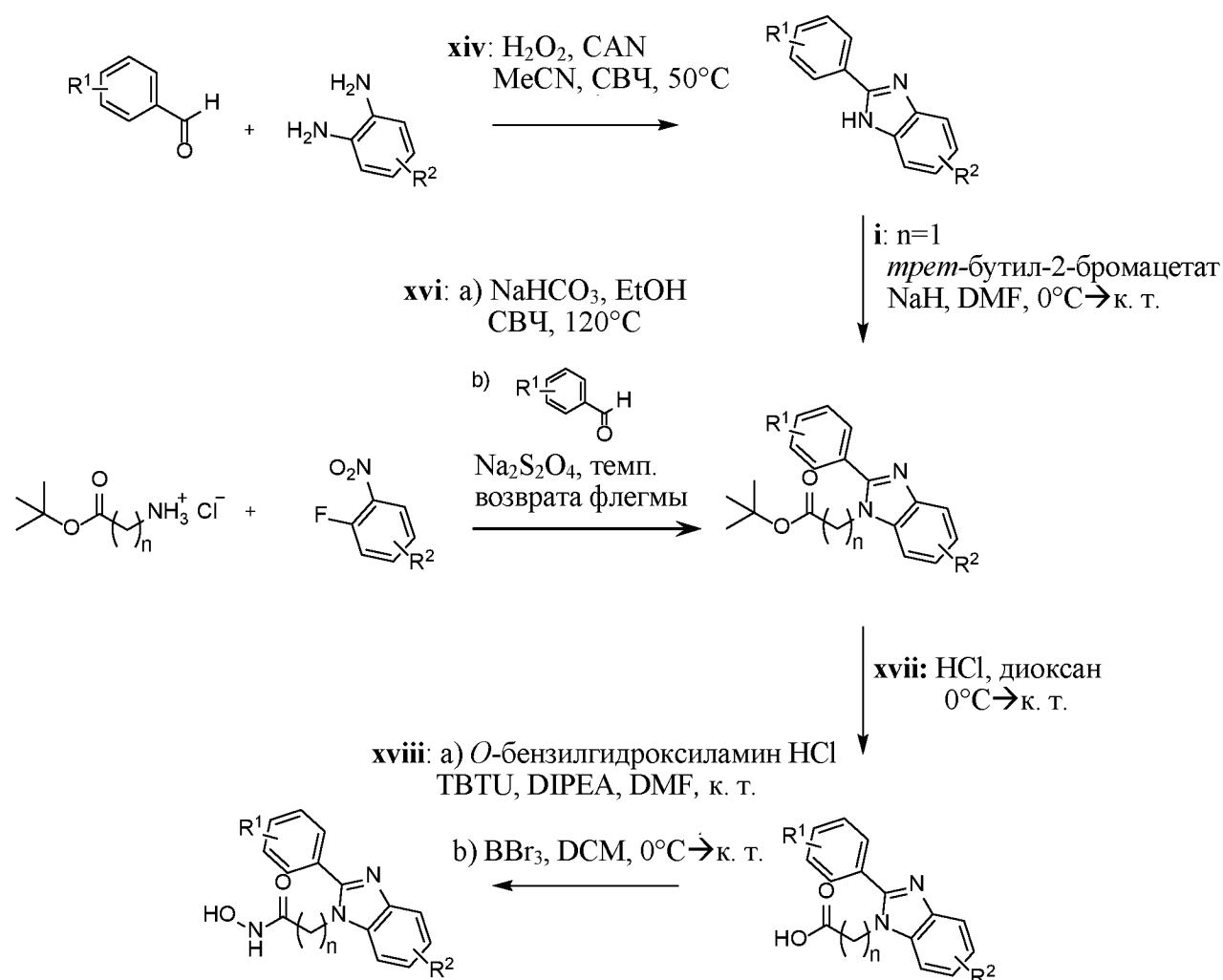
Пример 15. 2-[2-(4-Метоксифенил)бензимидазол-1-ил]этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xiv, i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 55 мг (36%); ESI-MS: m/z 298,1 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 6,88 мин (98,2%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,90 (s, 3H), 4,97 (s, 1,6H), 5,32 (s, 0,4H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,72-7,87 (m, 4H), 10,67 (s, 0,2H), 11,15 (s, 0,8H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 16. 2-[2-(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)бензимидазол-1-ил]этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xiv, i и v, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с фенола проводили путем обработки с помощью ВВГ₃ (1 М в DCM, 5 экв.). Выход (последняя стадия): 24 мг (51%); ESI-MS: m/z 336,5 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 7,31 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 4,80 (s, 1,6H), 5,13 (s, 0,4H), 7,06-7,46 (m, 3H), 7,62 (d, 1H, ³J = 7,7 Гц), 7,77 (d, 1H, ³J = 7,7 Гц), 10,43 (br s, 0,2H), 10,91 (br s, 0,8H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 8

**Метод xvi**

Соответствующее 1-фтор-2-нитробензольное производное (1 экв.), *трет*-бутиловый

5 сложный эфир аминокислоты (1 экв.) и NaHCO_3 (2 экв.) суспендировали в EtOH ($c=0,3$ М). Смесь нагревали до 120°C в течение 20 минут под микроволновым излучением. После охлаждения до комнатной температуры смесь переносили в колбу и разбавляли с помощью EtOH (5 мл). Добавляли порциями соответствующий альдегид и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$. Смесь нагревали до температуры возврата флегмы на протяжении ночи.

10 Летучие вещества выпаривали. Остатки поглощали небольшим количеством воды, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Метод xvii

Соединение, полученное с помощью метода i или xvi (1 экв.), обрабатывали с помощью 5 М HCl в диоксане (50 экв.) и охлаждали с помощью льда. Смеси обеспечивали нагревание до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Летучие
5 вещества выпаривали и использовали без дополнительной очистки.

Метод xviii

Соответствующую 2-(2-фенил-1H-бензимидазол-1-ил)уксусную кислоту (1 экв.), полученную с помощью метода xvii, растворяли в диметилформамиде (с=0,2 М). Добавляли TBTU (1 экв.) и DIPEA (2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной
10 температуре. Через несколько минут добавляли гидрохлорид О-бензилгидроксиламина (1 экв.) и DIPEA (2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент
15 CHCl₃/MeOH). Очищенный продукт растворяли в DCM (с=0,1 М) в герметичной колбе в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью BBr₃ (1 М в DCM, 10-13 экв.) для окончательного снятия защитных групп. Смеси обеспечивали нагревание до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь гасили водой и охлаждали с помощью льда. Водный слой
20 экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ.

Пример 17. 2-[1-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]бензимидазол-2-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам xiv, i, xvii и xviii, описанным выше.
25 Выход (последняя стадия): 1,5 мг (2%); ESI-MS: m/z 312,1 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 5,17 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, MeOH d₄: δ 5,21 (br s, 0,4H), 7,61-7,67 (m, 2H), 7,72-7,82 (m, 3H), 7,86-7,92 (m, 2H), 8,34-8,37 (m, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 18. 3-[1-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]бензимидазол-2-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам xiv, i, xvii и xviii, описанным выше.
30 Выход (последняя стадия): 5 мг (3%); ESI-MS: m/z 312 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt

6,13 мин (>99%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 4,92 (s, 1,6H), 5,25 (s, 0,4H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,99-8,01 (m, 0,2H), 8,11-8,13 (m, 0,8H), 8,17-8,19 (m, 1H), 8,35 (s, 0,2H), 8,46 (s, 0,8H), 10,60 (s, 0,2H), 11,05 (s, 0,8H), 13,31 (br s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

5 Пример 19. 4-[1-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]бензимидазол-2-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам xiv, i, xvii и xviii, описанным выше. Выход (последняя стадия): 4 мг (4%); ESI-MS: m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 6,37 мин (>99%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, MeOH d_4 : δ 5,09 (s, 1,5H), 5,47 (s, 0,5H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,76-7,78 (m, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,92-7,94 (m 0,4H), 7,99-8,01 (m, 1,6H), 8,29-8,33 (m, 2H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 20. 2-(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-1-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]бензимидазол-4-карбоновая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xvi, xvii и xiii, описанным выше. Выход (последняя стадия): 32 мг (39%); ESI-MS: m/z 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 7,44 мин (91,4%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 4,88 (s, 1,6H), 5,20 (br s, 0,4H), 7,08-7,11 (m, 0,2H), 7,15-7,19 (m, 0,8H), 7,43-7,45 (m, 1H), 7,53 (t, 1H, $^3J = 7,5$ Гц), 7,91-7,95 (m, 2H), 10,48 (br s, 0,2H), 10,90 (s, 0,8H), 10,95 (br s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 21. 2-(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-1-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]бензимидазол-5-карбоновая кислота

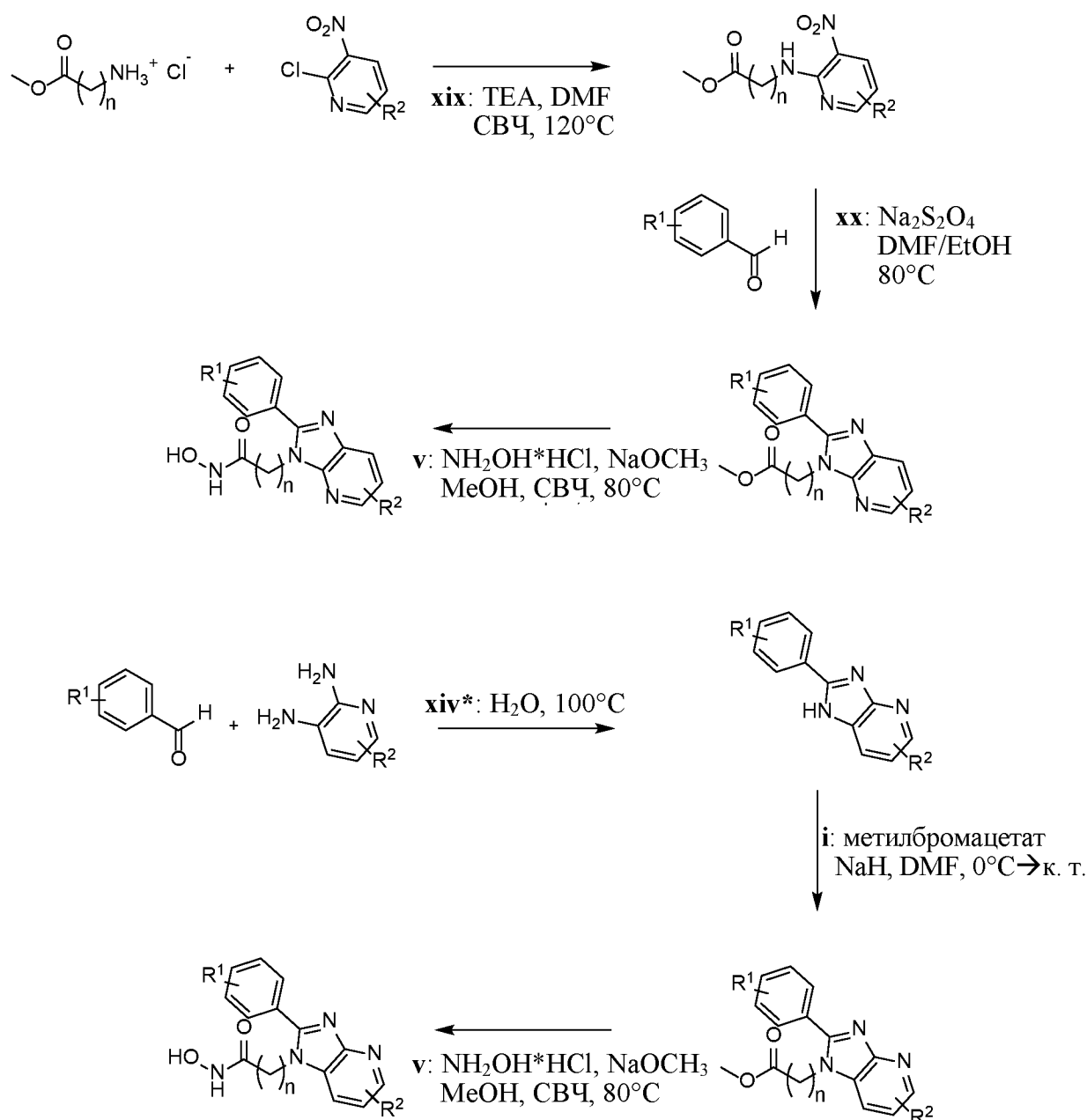
Соединение синтезировали согласно методам xvi, xvii и xiii, описанным выше. Выход (последняя стадия): 35 мг (26%); ESI-MS: m/z 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 8,48 мин (>99%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 4,79 (s, 1,6H), 5,10 (s, 0,4H), 7,02-7,06 (m, 0,2H), 7,10-7,14 (m, 0,8H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,58-7,60 (m, 0,2H), 7,63-7,65 (m, 0,8H), 7,93-7,97 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,39 (br s, 0,2H), 10,83 (br s, 0,7H), 10,87 (s, 1H), 12,83 (br s, 0,8H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 22. 2-(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-3-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]бензимидазол-5-карбоновая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xvi, xvii и xiii, описанным выше. Выход (последняя стадия): 49 мг (43%); ESI-MS: m/z 379,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt

8,75 мин (>99%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 4,83 (s, 1,6H), 5,14 (s, 0,4H), 7,03-7,06 (m, 0,2H), 7,12-7,16 (m, 0,8H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 7,90-7,93 (m, 1H), 8,12 (s, 0,2H), 8,21 (s, 0,8H), 10,42 (s, 0,2H), 10,84 (br s, 0,8H), 10,90 (s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

5 Схема 9



Метод xiv^*

Пиридин-2,3-диамин или замещенный аналог (1 экв.) растворяли в воде (1 М), обрабатывали с помощью соответствующего альдегида (1 экв.) и нагревали до

температуры возврата флегмы на протяжении ночи. После охлаждения смесь ошелачивали с помощью водного раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 5 градиент $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$).

Метод xix

Соответствующий сложный эфир аминокислоты (1 экв.) растворяли в диметилформамиде ($c=1,0 \text{ M}$). Добавляли 2-хлор-3-нитропиридиновое производное (1 экв.) и триэтиламин (2,5 экв.) и смесь нагревали в микроволновой печи до 120°C в течение 20 мин. После охлаждения добавляли воду и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток использовали без дополнительной очистки.

Метод xx

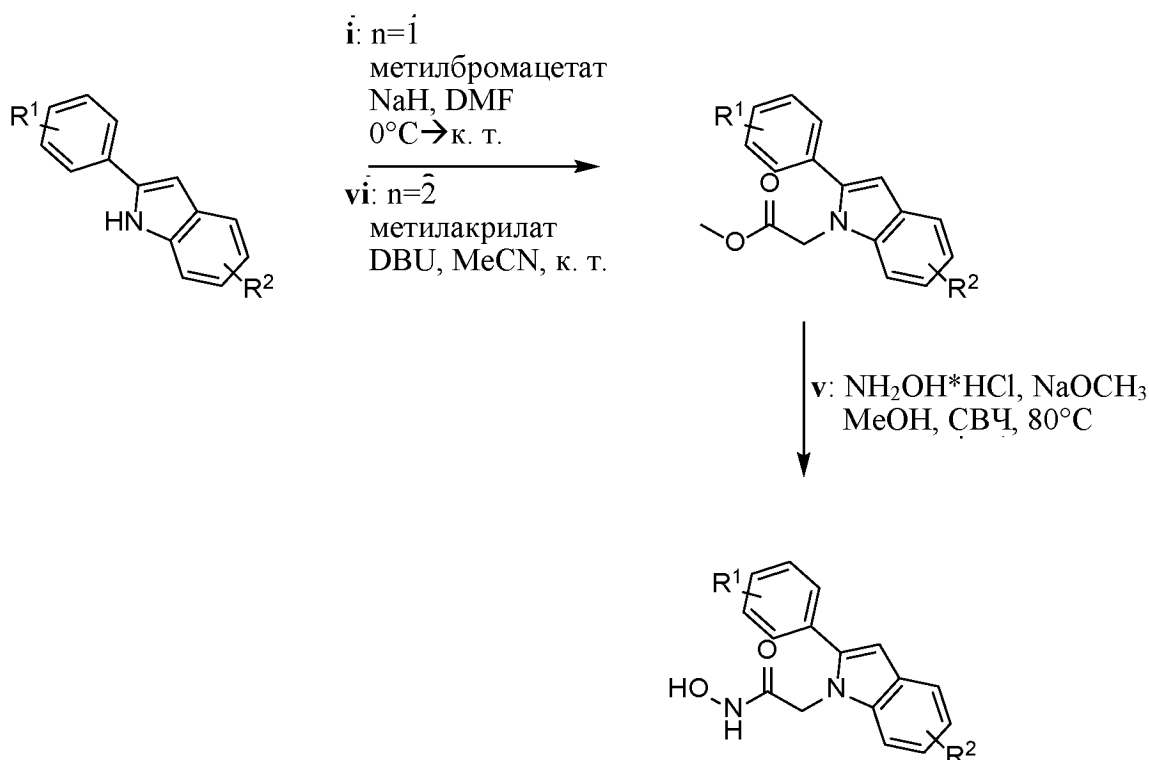
Нитропиридиновое производное, полученное с помощью метода xix, растворяли в DMF/EtOH (1:1 об./об., $c=0,15 \text{ M}$). Добавляли соответствующий альдегид (1 экв.) и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (3 экв.) и смесь перемешивали при 80°C в течение 22 ч. Летучие вещества выпаривали и остатки поглощали небольшим количеством воды. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, 20 гептан/EtOAc 1:1)

Пример 23. 2-(2-Фенилимидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xix, xx и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 35 мг (39%); ESI-MS: m/z 269,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): t_r 6,75 мин (>99%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, $\text{DMSO } d_6$: δ 4,92 (s, 1,6H), 5,26 (s, 0,4H), 7,36-7,39 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 3H), 7,78-7,80 (m, 0,5H), 7,87-7,89 (m, 1,5H), 8,14-8,16 (dd, 1H, $^3J=7,8 \text{ Гц}$, $^4J=1,2 \text{ Гц}$), 8,38-8,89 (m, 1H), 9,53 (br s, 0,2H), 10,45 (s, 0,2H), 11,01 (s, 0,8H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 24. 2-(2-Фенилимидазо[4,5-b]пиридин-1-ил)этангидроксая кислота

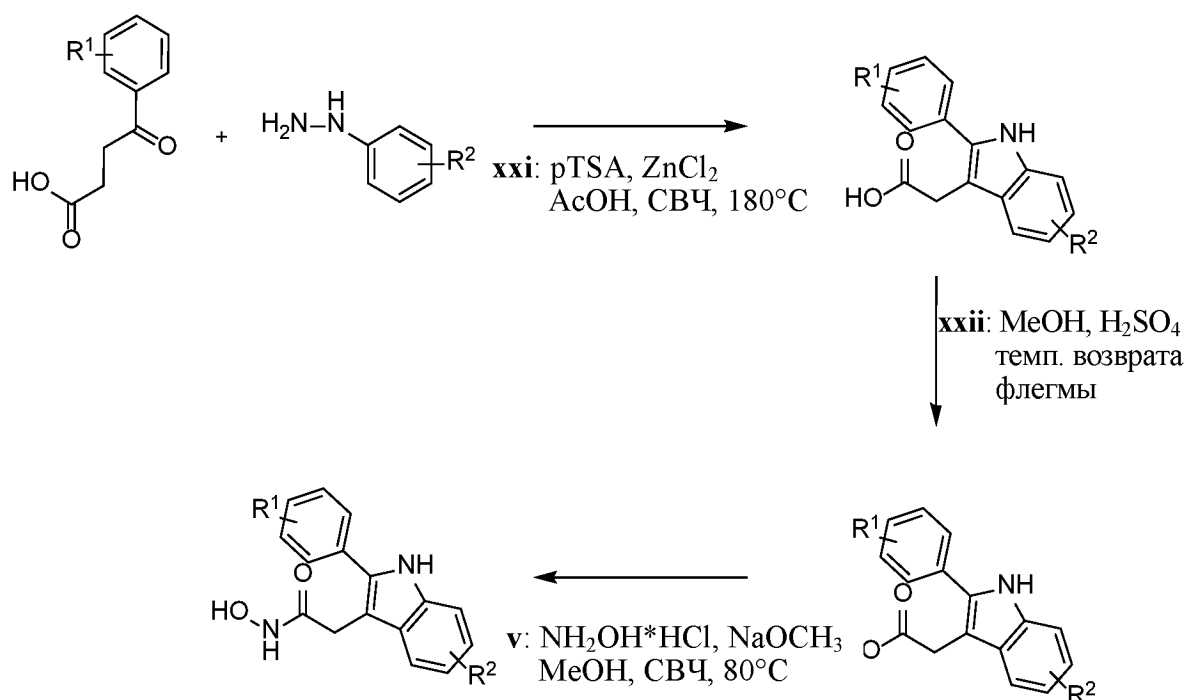
Соединение синтезировали согласно методам *xiv**, *i* и *v*, описанным выше. Выход (последняя стадия): 38 мг (20%); ESI-MS: m/z 269,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 6,61 мин (>99%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 5,54 (s, 1,4H), 5,86 (s, 0,6H), 7,69-7,71 (m, 3H), 7,98 (t, 1H, $^3J = 7,1$ Гц), 8,32-8,34 (m, 2H), 8,73-8,79 (m, 2H), 9,32 (br s, 0,7H), 9,84 (br s, 0,3H), 10,80 (s, 0,3H), 11,27 (s, 0,7H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 10Пример 25. 2-(2-Фенилиндол-1-ил)этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам *i* и *v*, описанным выше. Выход (последняя стадия): 91 мг (34%); ESI-MS: m/z 267,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 15,81 мин (>99%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 4,66 (s, 1,7H), 4,99 (s, 0,3H), 6,58 (s, 1H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 3H), 10,34 (s, 0,1H), 10,93 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 26. 3-(2-Фенилиндол-1-ил)пропангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам vi и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 33 мг (18%); ESI-MS: m/z 281,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): t_r 15,22 мин (>99%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 2,34-2,38 (m, 2H), 4,36-4,40 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 6H), 9,97 (br s, 0,1H), 10,46 (br s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 11*Метод xxi*

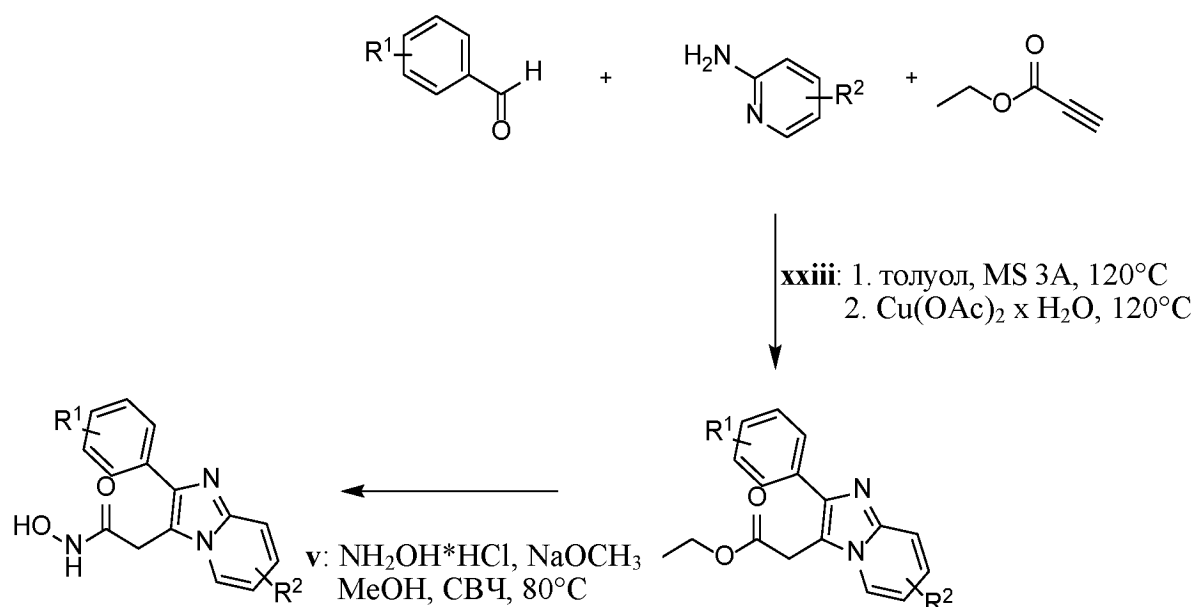
- 10 Соответствующую бензоилпропионовую кислоту (1 экв.) растворяли в уксусной кислоте (с=0,33 M). Добавляли фенилгидразин (1,2 экв.), пара-толуолсульфоновую кислоту (1,1 экв.) и ZnCl₂ (1 экв.) и смесь нагревали до 180°C в микроволновой печи в течение 40 минут. После охлаждения добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и
- 15 выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Метод ххii

Соответствующее индольное производное, полученное с помощью метода ххi, растворяли в метаноле (5 мл) и обрабатывали с помощью конц. H₂SO₄. Смесь нагревали до температуры возврата флегмы в течение 4 часов. Летучие вещества
 5 выпаривали, повторно растворяли в дихлорметане и аккуратно промывали насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток использовали без дополнительной очистки.

Пример 27. 2-(2-Фенил-1H-индол-3-ил)этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххi, ххii и v, описанным выше. Выход
 10 (последняя стадия): 14 мг (15%); ESI-MS: m/z 267,2 [M+H]⁺, 206,1 [M-CH₂NO₂]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 11,97 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,51 (s, 1,9H), 3,85 (s, 0,1H), 7,02 (t, 1H, ³J = 7,6 Гц), 7,12 (t, 1H, ³J = 7,5 Гц), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,51 (t, 2H, ³J = 7,7 Гц), 7,61 (d, 1H, ³J = 7,8 Гц), 7,87 (d, 2H, ³J = 7,8 Гц), 10,77 (s, 1H), 11,26 (s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

15 Схема 12**Метод ххiii**

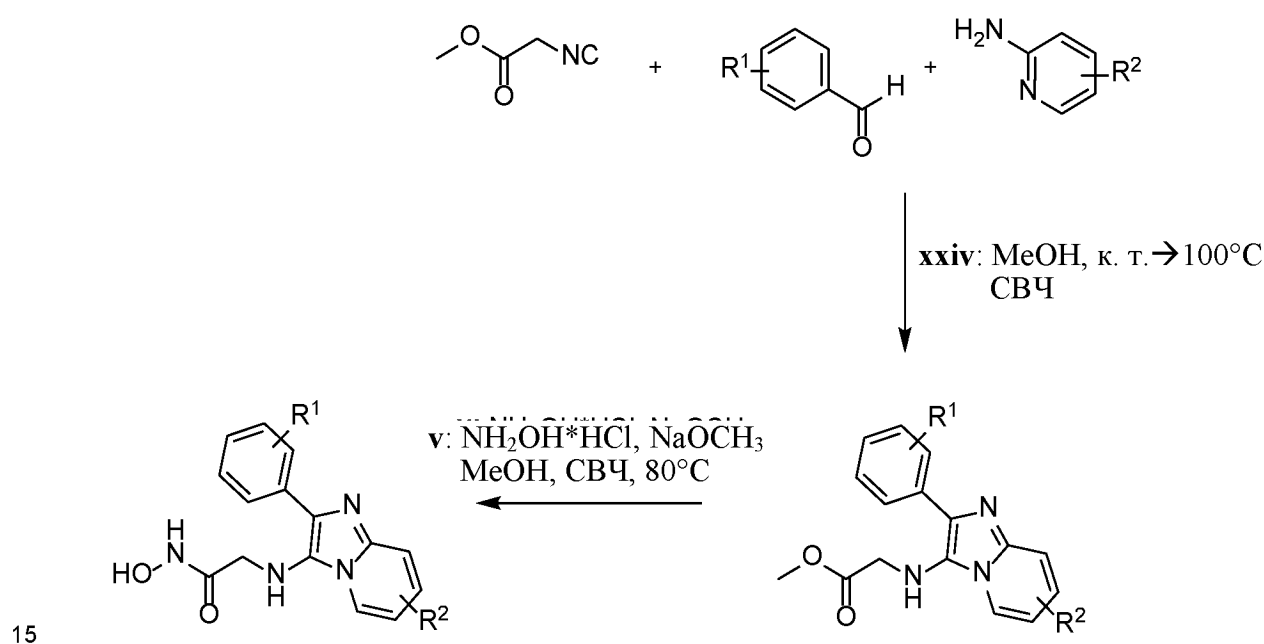
Аминопиридин (1 экв.) и соответствующий альдегид (1,2 экв.) растворяли в толуоле (с=0,2 М). Добавляли молекулярные сита (3Å, 200 мг) и смесь нагревали до 120°C в

течение 14 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (0,1 экв.) и этилпропионат (1 экв.) и нагревали до 120°C в течение 3 часов. Затем смесь фильтровали через целит и летучие вещества выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$).

5 Пример 28. 2-[2-(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xxiii и v, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с фенола проводили путем обработки с помощью BBr_3 (1 М в DCM, 5 экв.). Выход (последняя стадия): 7 мг (13%); ESI-MS: m/z 336,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): t_r 6,75 мин (>99%); ^1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,90 (s, 1,7H), 4,19 (s, 0,3H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,81-7,93 (m, 2H), 8,62-8,74 (m, 1H), 9,01 (br s, 0,3H), 9,45 (br s, 0,1H), 10,37 и 10,84 (br s, 1H), 10,80 (s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 13



Метод xxiv

2-Аминопиридин или замещенный аналог (1 экв.) растворяли в MeOH ($c=0,4$ М). Добавляли соответствующий альдегид (1 экв.) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. После добавления метилизоцианоацетата

(1 экв.) реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 минут под микроволновым излучением. После охлаждения добавляли холодный диэтиловый эфир. Полученный осадок собирали фильтрацией и использовали без дополнительной очистки.

5 Пример 29. 2-[(2-Фенилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)амино]-этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xxiv и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 32 мг (6%); ESI-MS: m/z 283,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 2): rt 6,91 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,56 (s, 1,8H), 3,90 (s, 0,2H), 5,86 (br s, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,61 (t, 2H, ³J = 7,8Гц), 7,83-7,84 (m, 2H), 8,01-8,03 (m, 2H), 8,91-10
10 8,93 (m, 2H), 10,10 (br s, 0,3H), 10,54 (br s, 0,7H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 30: 4-[3-[[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]амино]-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам xxiv и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 67 мг (11%); ESI-MS: m/z 327,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 2): rt 6,69 мин (93,4%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,91 (s, 2H), 5,92 (br s, 1H), 7,35-7,41
15 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,11-8,17 (m, 4H), 8,84-8,90 (m, 2H), 10,51 (s, 1H), 13,13 (br s, 1H).

Пример 31. 3-[3-[[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]амино]-имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам xxiv и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 39 мг (10%); ESI-MS: m/z 327,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 2): rt 7,15 мин (98,9%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,90 (s, 2H), 5,93 (br s, 1H), 7,41-7,45
20 (m, 1H), 7,72 (t, 1H, ³J = 7,8 Гц), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,03-8,05 (m, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,89-8,96 (m, 2H), 10,52 (br s, 1H).

25 Пример 32. 2-[[2-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]амино]этангидроксая кислота

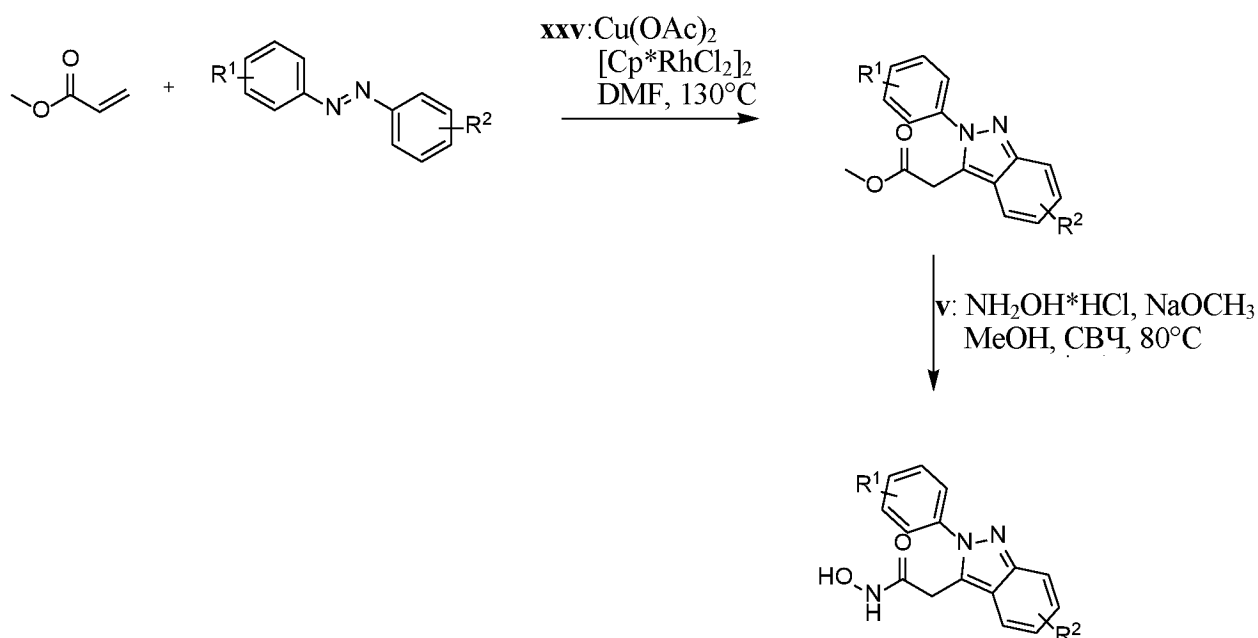
Соединение синтезировали согласно методам xxiv и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 36 мг (10%); ESI-MS: m/z 327,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 2): rt 8,19 мин (96,8%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,55 (s, 2H), 4,34 (s, 4H), 5,81 (br s,

1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,81-7,88 (m, 2H), 8,92-8,94 (m, 2H), 10,11 (br s, 0,3H), 10,53 (br s, 0,7H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 33. 3-[[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]амино]-2-фенилимидазо[1,2-а]пиридин-8-карбоновая кислота

- 5 Соединение синтезировали согласно методам xxiv и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 16 мг (11%); ESI-MS: m/z 327,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 5,81 мин (98,0%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,51 (s, 2H), 5,78 (br s, 1H), 7,36-7,63 (m, 6H), 7,98-8,04 (m, 2H), 8,17-8,29 (m, 1H), 10,50 (s, 1H).

Схема 14



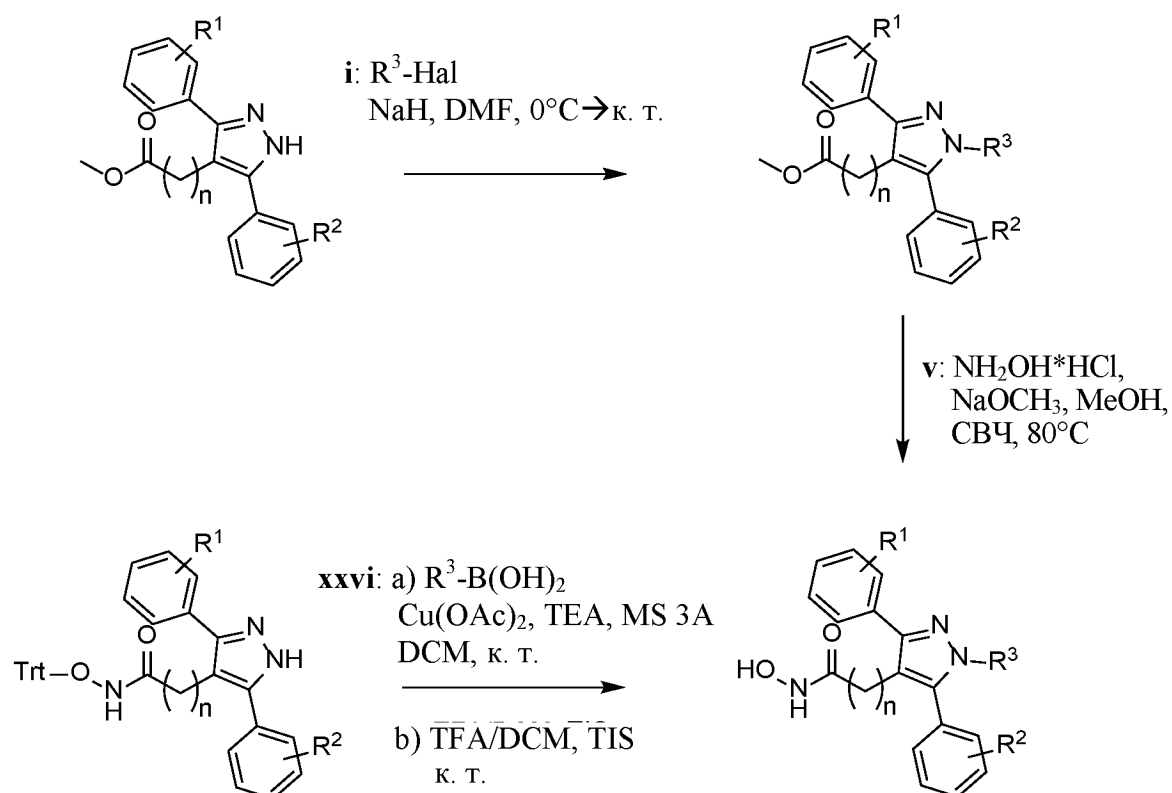
10

Метод xxv

- Сосуд, содержащий соответствующий азабензол (1 экв.), [Cp*RhCl₂]₂ (0,05 экв.) и Cu(OAc)₂ (2 экв.), герметизировали и продували аргоном. Добавляли
 15 диметилформамид (с=0,2 М) и метилакрилат (1,2 экв.) и смесь перемешивали при 130°C на протяжении ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Пример 34. 2-(2-Фенилиндазол-3-ил)этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xxv и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 18 мг (56%); ESI-MS: m/z 268,1 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,49 мин (>99%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,83 (s, 1,8H), 4,15 (s, 0,2H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,55-7,66 (m, 4H), 7,72-7,78 (m, 3H), 10,21 (s, 0,1H), 10,86 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 15*Метод xxvi*

- 10 2-(3,5-Дифенил-1H-пиразол-4-ил)-N-триилоксиацетамид (1 экв.) растворяли в дихлорметане ($c=0,1$ М). Добавляли соответствующую бороновую кислоту (2 экв.), триэтиламин (2 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,5 экв.) и молекулярные сита и смесь энергично перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока TLC не показала полное превращение исходных материалов. Смесь фильтровали через целит и выпаривали.
- 15 Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc). Очищенный продукт обрабатывали с помощью TFA/DCM (1:1 об./об., 10 мл) и триизопропилсилана (180 мкл) и перемешивали при комнатной температуре в

течение 1-2 часов. Летучие вещества выпаривали и остатки очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ.

Пример 35. 2-(1-Метил-3,5-дифенилпиразол-4-ил)этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 96 мг (45%); ESI-MS: m/z 308,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 11,55 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,14 (s, 1,8H), 3,45 (s, 0,2H), 3,77 (s, 3H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,41-7,58 (m, 7H), 7,64-7,67 (m, 2H), 10,00 (s, 0,1H), 10,45 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 36. 2-(1,3,5-Трифенилпиразол-4-ил)этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам xxvi, описанным выше. Выход (последняя стадия): 50 мг (14%); ESI-MS: m/z 370,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 15,63 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,24 (s, 1,8H), 3,54 (s, 0,2H), 7,28-7,50 (m, 13H), 7,66-7,77 (m, 2H), 10,06 (s, 0,1H), 10,53 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 37. 4-[4-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-3,5-дифенилпиразол-1-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 55 мг (13%); ESI-MS: m/z 414,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 13,08 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,24 (s, 1,8H), 3,55 (s, 0,2H), 7,28-7,52 (m, 10H), 7,68-7,79 (m, 2H), 7,90-7,92 (m, 2H), 10,09 (s, 0,1H), 10,55 (s, 0,9H), 13,06 (br s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 38. 3-[4-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-3,5-дифенил-пиразол-1-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 45 мг (11%); ESI-MS: m/z 414,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 13,09 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,25 (s, 1,8H), 3,55 (s, 0,2H), 7,27-7,51 (m, 10H), 7,67-7,78 (m, 2H), 7,83-7,91 (m, 2H), 10,08 (s, 0,1H), 10,53 (s, 0,9H), 13,13 (br s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 39. 2-(1-Бензил-3,5-дифенилпиразол-4-ил)этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 81 мг (35%); ESI-MS: m/z 383,4 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 15,63 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,18 (s, 1,8H), 3,47 (s, 0,2H), 5,28 (s, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,34-7,52 (m, 8H), 7,58-7,70 (m, 2H), 9,97 (s, 0,1H), 10,45 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 40. 4-[[4-(2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-3,5-дифенил-1H-пиразол-1-ил]метил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 130 мг (32%); ESI-MS: m/z 428,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 12,69 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,18 (s, 1,8H), 3,48 (s, 0,2H), 5,35 (s, 2H), 7,13-7,15 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 8H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,85-7,87 (m, 2H), 9,98 (s, 0,1H), 10,45 (s, 0,9H), 12,90 (br s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 41. 3-[[4-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-3,5-дифенил-1H-пиразол-1-ил]метил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 16 мг (5%); ESI-MS: m/z 428,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 12,88 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,17 (s, 1,8H), 3,47 (s, 0,2H), 5,34 (s, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 9H), 7,59-7,70 (m, 3H), 7,81-7,83 (m, 1H), 9,96 (s, 0,1H), 10,45 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

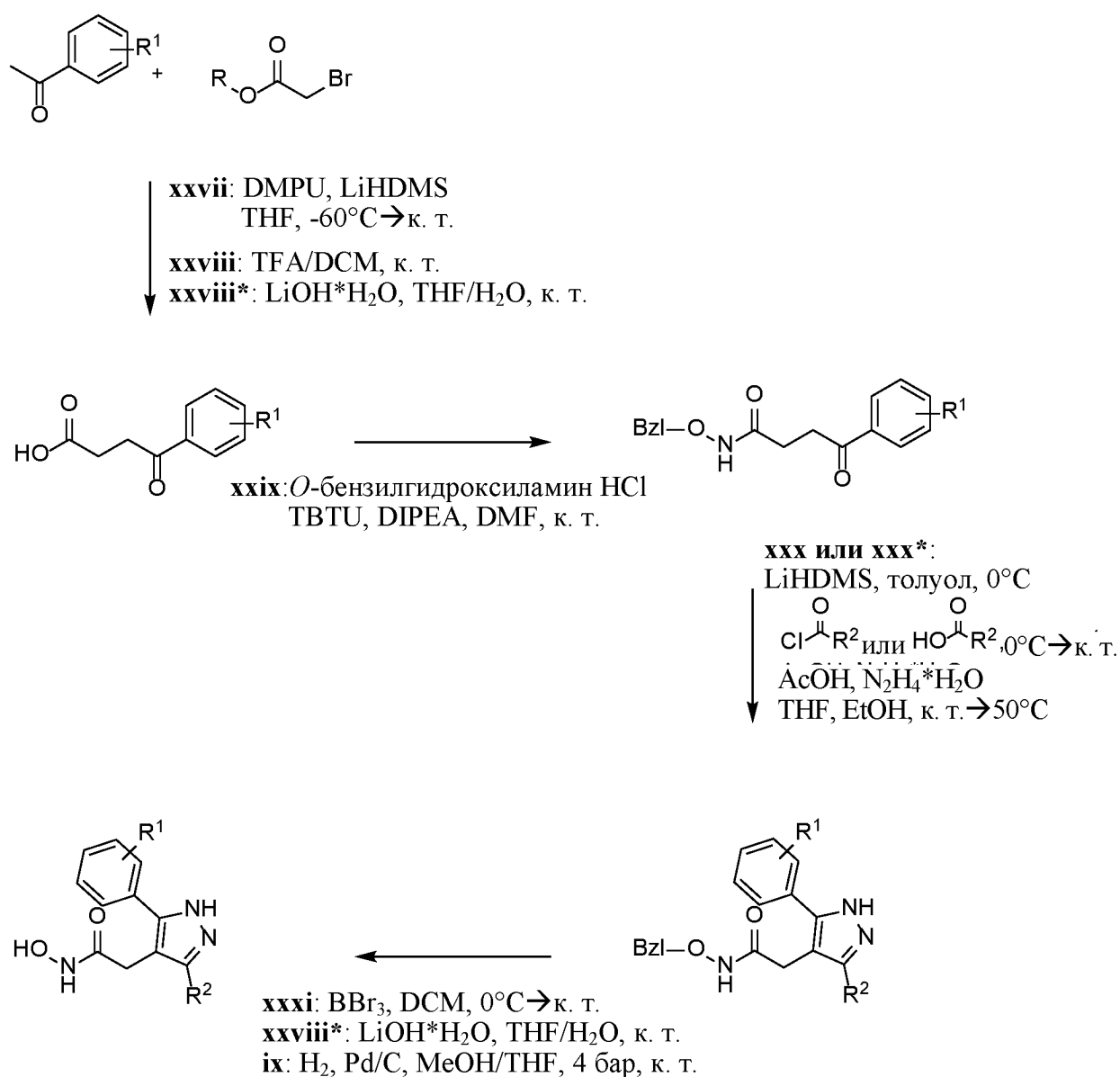
Пример 42. 2-[1-(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксибензил)-3,5-дифенил-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам i и v, описанным выше, с последующим снятием защитных групп с фенола с использованием 3 экв. BBr₃ в DCM (5 мл). Выход (последняя стадия): 142 мг (54%); ESI-MS: m/z 452,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 14,75 мин (98,4%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,15 (s, 1,8H), 3,46 (s, 0,2H), 5,27 (s, 2H), 6,42-6,46 (m, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,34-7,53 (m, 8H), 7,57-7,67 (m, 2H), 9,97 (s, 0,1H), 10,36-10,44 (m, 1,7H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 43. 2-[1-(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)-3,5-дифенил-1Н-пиразол-4-ил]этангидроксая кислота

Соединение синтезировали согласно методам i и v, описанным выше. Выход (последняя стадия): 161 мг (53%); ESI-MS: m/z 428,4 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): t_r 15,33 мин (>99%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,15 (s, 1,8H), 3,46 (s, 0,2H), 5,17 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,47-6,49 (m, 1H), 6,56-6,57 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,34-7,51 (m, 8H), 7,58-7,69 (m, 2H), 9,96 (s, 0,1H), 10,44 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Схема 16



Метод xxvii

- Соответствующее ацетофеноновое производное (1 экв.) растворяли в сухом толуоле (с=1 М) в колбе, герметизированной с помощью мембраны. Раствор охлаждали до -60°C. Добавляли с помощью шприца DMPU (3,6 экв.) и LiHMDS (1 М в THF, 1,2 экв.)
- 5 при -60°C в атмосфере аргона. После 30 минут перемешивания добавляли по каплям метилбромацетат или другой подходящий алкилгалогенид (1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение дополнительных 10 минут, затем обеспечивали ее нагревание до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 5 часов. Летучие вещества выпаривали и остатки поглощали небольшим количеством воды.
- 10 Водный слой немного подкисляли посредством разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/диэтиловый эфир)

Метод xxviii

- 15 Соответствующее производное *трет*-бутилового сложного эфира, полученное с помощью метода xxvii, обрабатывали с помощью TFA/DCM (1:1, 10 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 часов. Летучие вещества выпаривали и остатки очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

Метод xxviii*

- 20 Соответствующее производное метилового сложного эфира растворяли в THF/воде (3:1, с= 0,4М). Добавляли LiOH·H₂O (2 экв.) и смесь перемешивали на протяжении ночи при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали и остатки поглощали в воде, подкисляли посредством разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и
- 25 выпаривали. Остаток использовали без дополнительной очистки.

Метод xxix

- Соответствующее производное 4-оксо-4-фенилбутановой кислоты (1 экв.) растворяли в диметилформамиде (с=0,2 М). Добавляли TBTU (1 экв.) и DIPEA (2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через несколько минут добавляли
- 30 гидрохлорид *O*-бензилгидроксиламина (1 экв.) и DIPEA (2 экв.) и смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент гептан/EtOAc).

5 *Метод xxx*

Соответствующее N-бензилокси-4-оксо-4-фенилбутанамидное производное (1 экв.), полученное с помощью метода xxix, растворяли в сухом толуоле (с=0,4 М) в колбе, герметизированной с помощью мембраны. Раствор охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Быстро с помощью шприца добавляли LiHMDS (1 М в THF, 2,1 экв.) и смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли одной порцией соответствующее ацилхлоридное производное (0,5 экв.) и смеси обеспечивали нагревание до комнатной температуры. Смесь энергично перемешивали до тех пор, пока TLC не показала полное превращение ацилхлорида. К смеси добавляли AcOH (2 мл). Добавляли EtOH (10 мл) и THF (5 мл) с получением однородной смеси, затем добавляли N₂H₄*H₂O (34,3 экв.). Смесь нагревали до 50°C и реакцию контролировали посредством TLC. Летучие вещества выпаривали и остатки поглощали в воде, подкисляли посредством разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент CHCl₃/MeOH).

20 *Метод xxx**

Соответствующее производное карбоновой кислоты (0,5 экв.) растворяли в сухом THF (с=0,3 М). К раствору добавляли CDI в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. В отдельной колбе соответствующее N-бензилокси-4-оксо-4-фенилбутанамидное производное (1 экв.), полученное с помощью метода xxix, растворяли в сухом толуоле (с=0,4 М) и герметизировали с помощью мембраны. Раствор охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Быстро с помощью шприца добавляли LiHMDS (1 М в THF, 2,1 экв.) и смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли одной опцией соответствующее активированное производное карбоновой кислоты (0,5 экв.) и смеси обеспечивали нагревание до комнатной температуры. Смесь энергично перемешивали до тех пор, пока TLC не показала полное превращение производного карбоновой кислоты. К смеси добавляли AcOH (2 мл). Добавляли EtOH

(10 мл) и THF (5 мл) с образованием однородной смеси, затем добавляли моногидрат гидразина (34,3 экв.). Смесь нагревали до 50°C и реакцию контролировали посредством TLC. Летучие вещества выпаривали и остатки поглощали в воде, подкисляли посредством разбавленного водного раствора HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (диоксид кремния, градиент CHCl₃/MeOH).

Метод xxxi

Соединение, полученное с помощью метода xxx или xxx*, растворяли в DCM (c=0,1 M) в герметичной колбе в атмосфере аргона. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали с помощью BBr₃ (1 M в DCM, 3-15 экв.) для окончательного снятия защитных групп. Смеси обеспечивали нагревание до комнатной температуры и перемешивали на протяжении ночи. Реакционную смесь гасили водой и охлаждали с помощью льда. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ.

Пример 44. 2-(3-Метил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и xxx, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 22 мг (27%); ESI-MS: m/z 232,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 6,56 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 2,20 (s, 3H), 3,21 (s, 1,9H), 3,55 (br s, 0,1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,44 (t, 2H, ³J = 7,3 Гц), 7,65-7,67 (m, 2H), 10,58 (br s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 45. 2-(3-Циклопентил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и xxx, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 49 мг (31%); ESI-MS: m/z 286,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,07 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 1,60-1,71 (m, 4H), 1,74-1,78 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), 3,05-

3,13 (m, 1H), 3,22 (s, 1,9H), 3,56 (br s, 0,1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,43 (t, 2H, $^3J = 7,3$ Гц), 7,67 (d, 2H, $^3J = 7,3$ Гц), 9,96 (br s, 0,1H), 10,56 (br s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 46. 2-(3-Бензил-5-фенил-1H-пиразол-4-ил)этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом
5 окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой
гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия):
24 мг (30%); ESI-MS: m/z 308,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,43 мин (>99%); 1H -
ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,21 (s, 1,8H), 3,54 (br s, 0,2H), 3,96 (s, 2H), 7,17-7,22 (m,
1H), 7,26-7,29 (m, 4H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,43 (t, 2H, $^3J = 7,6$ Гц), 7,66-7,68 (m, 2H), 9,98
10 (br s, 0,1H), 10,61 (br s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 47. 2-[3-(3-Метоксифенил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом
окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой
15 гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ix. Выход (последняя стадия):
145 мг (82%); ESI-MS: m/z 324,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,69 мин (98,1%); 1H -
ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,32 (s, 1,8H), 3,63 (br s, 0,2H), 3,81 (s, 3H), 6,95-6,98 (m,
1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 7,47 (t, 2H, $^3J = 7,5$ Гц), 7,64-7,65 (m, 2H), 10,12
(br s, 0,1H), 10,63 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

20 Пример 48. 2-[3-(4-Метоксифенил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом
окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой
гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ix. Выход (последняя стадия):
25 114 мг (48%); ESI-MS: m/z 324,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,37 мин (97,8%); 1H -
ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,29 (s, 1,8H), 3,60 (s, 0,2H), 3,81 (s, 3H), 7,03 (d, 2H, $^3J =$
8,7 Гц), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,46 (t, 2H, $^3J = 7,6$ Гц), 7,57 (d, 2H, $3J = 8,7$ Гц), 7,63-7,65 (m,
2H), 10,08 (br, 0,1H), 10,60 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 49. 2-[3-(3,4-Диметоксифенил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ix. Выход (последняя стадия): 49 мг (52%); ESI-MS: m/z 354,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,95 мин (98,6%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,30 (s, 1,8H), 3,61 (br s, 0,2H), 3,80-3,81 (m, 6H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 7,23-7,24 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 2H, ³J = 7,6 Гц), 7,66 (d, 2H, ³J = 7,6 Гц), 10,13 (br s, 0,1H), 10,63 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 50. 2-[3-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ix. Выход (последняя стадия): 45 мг (41%); ESI-MS: m/z 338,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,40 мин (98,1%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,29 (s, 1,8H), 3,59 (s, 0,2H), 6,08 (s, 2H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 7,20-7,21 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 1H), 7,47 (t, 2H, ³J = 7,6 Гц), 7,61-7,63 (m, 2H), 10,11 (br s, 0,1H), 10,62 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 51. 3-[4-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-5-фенил-1H-пиразол-3-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловой сложноэфирной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 5 мг (6%); ESI-MS: m/z 338,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,39 мин (95,8%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,35 (s, 1,7H), 3,65 (br s, 0,3H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,49 (t, 2H, ³J = 7,6 Гц), 7,57-7,65 (m, 3H), 7,89 (d, 1H, ³J = 7,8 Гц), 7,96 (d, 1H, ³J = 7,8 Гц), 8,27 (s, 1H), 10,12 (br s, 0,1H), 10,61 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 52. 4-[4-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-5-фенил-1H-пиразол-3-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловой сложноэфирной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 16 мг (5%); ESI-MS: m/z 338,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,41 мин (95,5%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,67 (br s, 0,2H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,49 (t, 2H, $^3J = 7,5$ Гц), 7,65 (d, 2H, $^3J = 7,6$ Гц), 7,79 (d, 2H, $^3J = 8,1$ Гц), 8,01-8,05 (m, 2H), 8,91 (br s, 0,7H), 9,26 (br s, 0,1H), 10,13 (br s, 0,1H), 10,66 (s, 0,9H), 13,16 (br s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 53. 2-[3-(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной фенольной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 28 мг (45%); ESI-MS: m/z 362,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,32 мин (97,0%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,24 (s, 1,8H), 3,55 (br s, 0,2H), 7,00 (t, 1H, $^3J = 7,8$ Гц), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,47 (t, 2H, $^3J = 7,3$ Гц), 7,66 (d, 2H, $^3J = 7,3$ Гц), 9,92 (br s, 0,1H), 10,45 (br s, 1,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 54. 2-[3-(3-Хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной фенольной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 13 мг (17%); ESI-MS: m/z 362,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,51 мин (95,9%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 3,30 (s, 1,8H), 3,61 (s, 0,2H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 4H), 7,60 (d, 2H, $^3J = 7,3$ Гц), 10,57 (br s, 1H), 10,69 (s, 0,9H), 10,92 (s, 0,1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 55. 2-[3-(3-Цианофенил)-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 25 мг (39%); ESI-MS: m/z 319,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,48 мин (95,6%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,36 (s, 1,8H), 3,66 (br s, 0,2H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,50 (t, 2H, ³J = 7,6 Гц), 7,61-7,64 (m, 2H), 7,66-7,71 (m, 1H), 7,86 (d, 1H, ³J = 7,7 Гц), 8,02 (d, 1H, ³J = 7,8 Гц), 8,12 (s, 1H), 10,69 (s, 0,9H), 10,92 (s, 0,1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 56. 2-[3-(4-Цианофенил)-5-фенил-1Н-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 27 мг (42%); ESI-MS: m/z 74,1 фрагмент C₂H₄NO₂•, 319,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,56 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,36 (s, 1,8H), 3,67 (br s, 0,2H), 7,42-7,45 (m, 1H), 7,50 (t, 2H, ³J = 7,6 Гц), 7,62 (d, 2H, ³J = 7,7 Гц), 7,88-7,94 (m, 4H), 10,15 (br s, 0,1H), 10,68 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 57. 2-[3,5-Бис(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1Н-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххvii, ххviii*, ххix и ххх, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ix. Выход (последняя стадия): 29 мг (13%); ESI-MS: m/z 382,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,72 мин (95,4%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,26 (s, 1,9H), 3,56 (br s, 0,1H), 6,08 (s, 4H), 6,99-7,01 (m, 2H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,16-7,17 (m, 2H), 10,12 (br s, 0,1H), 10,63 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 58. 3-[3-(3-Карбоксифенил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1Н-пиразол-5-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххvii, ххviii, ххix и ххх*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловыми сложноэфирными и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно

методу xxxi. Выход (последняя стадия): 3 мг (3%); ESI-MS: m/z 382,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 8,67 мин (93,0%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,37 (s, 1,3H), 3,66 (s, 0,1H), 7,61 (t, 2H, ³J = 7,8 Гц), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 2H), 8,20-8,25 (m, 2H), 10,13 (br s, 0,1H), 10,61 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

5 Пример 59. 4-[3-(4-Карбоксифенил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-5-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловыми сложноэфирными и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу xxxi. Выход (последняя стадия): 3 мг (5%); ESI-MS: m/z 382,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 8,43 мин (90,2%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, MeOH d₄: δ 3,49 (s, 2H), 7,74-7,76 (m, 4H), 8,09-8,14 (m, 4H).

Пример 60. 2-[3,5-Бис(4-хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

15 Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной фенольными и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу xxxi. Выход (последняя стадия): 4 мг (11%); ESI-MS: m/z 430,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,40 мин (96,8%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,15 (s, 1,8H), 3,47 (br s, 0,2H), 6,99-7,03 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 2H), 9,76 (br s, 0,1H), 10,31 (s, 0,9H), 10,50 (br s, 2H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 61. 3-[3-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-5-ил]бензойная кислота

25 Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловой сложноэфирной и бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методам xxviii* и ix. Выход (последняя стадия): 90 мг (69%); ESI-MS: m/z 382,3 [M+H]⁺, 404,3 [M+Na]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,63 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,32 (s, 1,8H), 3,61 (br s, 0,2H), 6,09 (s, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,10-7,13 (m,

1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 7,58 (t, 1H, $^3J = 7,7$ Гц), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,18-8,24 (m, 1H), 10,13 (br s, 0,1H), 10,62 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 62. 4-[3-(1,3-Бензодиоксол-5-ил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-5-ил]бензойная кислота

- 5 Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловыми сложноэфирными и бензильными группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методам xxviii* и ix. Выход (последняя стадия): 8 мг (10%); ESI-MS: m/z 382,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,68 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,33 (s, 1,7H), 3,63 (br s, 0,3H), 6,09 (s, 2H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,21-7,22 (m, 1H), 7,75-7,77 (m, 2H), 8,00-8,02 (m, 2H), 10,14 (br s, 0,1H), 10,66 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 63. 3-[5-(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-3-ил]бензойная кислота

- 15 Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной фенольной, метиловой сложноэфирной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу xxxi. Выход (последняя стадия): 4 мг (16%); ESI-MS: m/z 406,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,55 мин (95,3%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,26 (s, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,28-7,30 (m, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 7,95-7,97 (m, 1H), 8,21-8,27 (m, 1H), 9,95 (br s, 0,1H), 10,45 (s, 0,7H), 10,53 (br s, 0,5H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 64. 3-[5-(3-Хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-3-ил]бензойная кислота

- 25 Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной фенольной, метиловой сложноэфирной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу xxxi. Выход (последняя стадия): 18 мг (26%); ESI-MS: m/z 406,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,55 мин (97,6%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,33 (s, 1,8H), 3,63 (br s, 0,2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,60 (t, 1H, $^3J = 7,8$ Гц), 7,83-7,84 (m, 1H),

7,96-7,98 (m, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H), 10,19 (br s, 0,1H), 10,62-10,68 (m, 2H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 65. 4-[5-(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-3-ил]бензойная кислота

- 5 Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной фенольной, метиловой сложноэфирной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу xxxi. Выход (последняя стадия): 4 мг (5%); ESI-MS: m/z 406,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,63 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, MeOH d₄: δ 3,40 (s, 1,9H), 3,74 (br s, 0,1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 2H), 8,11-8,13 (m, 2H), смесь цис-транс-изомеров.
- 10

Пример 66. 3-[3-(4-Карбоксифенил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-5-ил]бензойная кислота

- Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловыми сложноэфирными и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу xxxi. Выход (последняя стадия): 3 мг (7%); ESI-MS: m/z 382,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 8,64 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, MeOH d₄: δ 3,49 (s, 1,9H), 3,82 (br s, 0,1H), 7,60 (t, 1H, ³J = 7,8 Гц), 7,75-7,77 (m, 2H), 7,87-7,89 (m, 1H), 8,07-8,14 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.
- 15
- 20

Пример 67. 3-Фенил-1,4-дигидроиндено[1,2-с]пиразол-4-карбогидроксамовая кислота

- Соединение синтезировали согласно методам xxix и xxx, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу xxxi. Выход (последняя стадия): 37 мг (11%); ESI-MS: m/z 292,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,92 мин (96,5%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 4,66 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 10,51 (br s, 0,1H), 11,07 (br s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.
- 25

Пример 68. 3-Фенил-4,5-дигидро-1H-бензо[g]индазол-4-карбогидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия):
5 4 мг (11%); ESI-MS: m/z 306,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 10,59 мин (97,9%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, MeCN d₃: δ 3,22-3,35 (m, 2H), 3,91-3,94 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,60-7,62 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 1H).

Пример 69. 2-[3-(3-Гидроксиизоксазол-5-ил)-5-фенил-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

- 10 Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенного бензильной группой гидроксиизоксазола и защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 10 мг (16%); ESI-MS: m/z 301,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 8,37 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆:
15 δ 3,44 (s, 1,8H), 3,76 (s, 0,2H), 6,16-6,25 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 10,08 (br s, 0,1H), 10,63 (s, 0,9H), 11,37 (br s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 70. 2-[5-Фенил-3-[3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил]-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

- 20 Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной *трет*-бутильной группой пиразола и защищенной бензильной группой гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 26 мг (31%); ESI-MS: m/z 352,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,84 мин (97,9%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,21
25 (s, 1,8H), 3,52 (br s, 0,2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,48 (t, 2H, ³J = 7,7 Гц), 7,64-7,66 (m, 2H), 8,07 (s, 1H), 10,00 (br s, 0,1H), 10,55 (s, 0,9H), 13,77 (br s, 0,7H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 71. 2-[5-Фенил-3-[3-(1H-тетразол-5-ил)фенил]-1H-пиразол-4-ил]этангидроксамовая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенного РМВ-группой тетразола и защищенной бензильной группой гидроксикислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 38 мг (32%); ESI-MS: m/z 362,1 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,47 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 3,40 (s, 1,7H), 3,66 (br s, 0,3H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,51 (t, 2H, ³J = 7,5 Гц), 7,64-7,72 (m, 3H), 7,86-7,88 (m, 1H), 8,04-8,06 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,11 (br s, 0,1H), 10,62 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 72. 3-[1-[(4-Хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)метил]-3,5-дифенил-пиразол-4-ил]пропангидроксикислоты

Соединение синтезировали согласно методам i и v, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с фенола проводили путем обработки с помощью BBr₃ (1 М в DCM, 3 экв.). Выход (последняя стадия): 56 мг (21%); ESI-MS: m/z 466,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 15,28 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 1,95-1,97 (m, 2H), 2,72-2,75 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,36 (t, 1H, ³J=7,9 Гц), 7,10 (d, 1H, ³J=8,6 Гц), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,45 (t, 2H, ³J=7,5 Гц), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,68 (d, 2H, ³J=7,5 Гц), 10,26 (s, 1H), 10,36 (s, 1H).

Пример 73. (1S,2R)-2-[4-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-5-фенил-1H-пиразол-3-ил]циклогексанкарбоновая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх* с соответствующим ангидридом, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной бензильной группой гидроксикислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 2 мг (2%); ESI-MS: m/z 344,2 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 9,01 мин (91,8%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO d₆: δ 1,35-1,40 (m, 3H), 1,60-1,63 (m, 0,8H), 1,70-1,75 (m, 2,7H), 1,78-1,79 (m, 0,2H), 1,85-1,87 (m, 0,3H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,18 (br s, 1H), 2,67-2,74 (m, 1H), 3,17-3,30 (m, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 2H), 7,48-7,50 (m, 0,2H), 7,61-7,62 (m, 1,8H), 10,52 (br sm, 0,2H), 10,50 (s, 0,7H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 74. 3-[4-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-5-фенил-1H-пиразол-3-ил]циклогексанкарбоновая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловой сложноэфирной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 10 мг (8%); ESI-MS: m/z 344,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): t_r 8,64 мин (96,5%); 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 1,26-1,49 (m, 3H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,74-2,78 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,43 (t, 2H, $^3J=7,4$ Гц), 7,65-7,67 (m, 2H), 9,99 (br s, 0,1H), 10,67 (s, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 75. цис-4-[4-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-5-фенил-1H-пиразол-3-ил]циклогексанкарбоновая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловой сложноэфирной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 10 мг (13%); ESI-MS: m/z 344,2 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): t_r 8,67 мин (26,4%) и 8,80 мин (73,6%) двойной пик; 1H -ЯМР, 400 МГц, DMSO d_6 : δ 1,40-1,66 (m, 5H), 1,83-1,87 (m, 1H), 1,95-2,01 (m, 1H), 2,10-2,13 (m, 1H), 2,19-2,25 (m, 0,5H), 2,60-2,71 (m, 1,5H), 3,19 (s, 1,8H), 3,53 (br s, 0,2H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 0,2H), 7,64-7,68 (m, 1,8H), 9,98 (br s, 0,1H), 10,59-10,62 (m, 0,9H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 76. транс-4-[4-[2-(Гидроксиамино)-2-оксоэтил]-5-фенил-1H-пиразол-3-ил]циклогексанкарбоновая кислота

Соединение синтезировали согласно методам ххix и ххх*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловой сложноэфирной и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу ххxi. Выход (последняя стадия): 8 мг (12%); ESI-MS: m/z 344,3 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (градиент 1): t_r 8,69 мин (>99%); 1H -ЯМР, 400 МГц, MeOH d_4 : δ 1,52-1,73 (m, 4H), 2,07-2,17 (m, 4H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 3,42 (s, 1,8H), 3,79 (s, 0,2H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,58-7,59 (m, 0,2H), 7,63-7,66 (m, 1,8H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 77. цис-3-[3-(4-Карбоксициклогексил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-5-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловыми сложноэфирными и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу xxxi. Выход (последняя стадия): 2 мг (1%); ESI-MS: m/z 388,4 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 8,00 мин (95,2%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, MeOH d₄: 1,57-1,73 (m, 4H), 2,04-2,15 (m, 4H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,77-2,83 (m, 1H), 3,41 (s, 1,7H), 3,66 (s, 0,3H), 7,58 (t, 1H, ³J=7,6 Гц), 7,88-7,90 (m, 1H), 8,06-8,08 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Пример 78: транс-3-[3-(4-Карбоксициклогексил)-4-[2-(гидроксиамино)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-5-ил]бензойная кислота

Соединение синтезировали согласно методам xxvii, xxviii, xxix и xxx*, описанным выше, при этом окончательное снятие защитных групп с защищенной метиловыми сложноэфирными и бензильной группами гидроксамовой кислоты проводили согласно методу xxxi. Выход (последняя стадия): 2 мг (1%); ESI-MS: m/z 388,3 [M+H]⁺; ВЭЖХ (градиент 1): rt 7,95 мин (>99%); ¹H-ЯМР, 400 МГц, MeOH d₄: δ δ 1,43-1,73 (m, 4H), 2,04-2,16 (m, 4H), 2,38-2,44 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 3,41 (s, 1,4H), 3,67 (s, 0,6H), 7,59 (t, 1H, ³J=7,6 Гц), 7,88-7,93 (m, 1H), 8,07-8,09 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), смесь цис-транс-изомеров.

Аналитические методы

ВЭЖХ: аналитическая система ВЭЖХ состояла из устройства Merck-Hitachi (модель LaChrom), в котором используется LUNA RP 18 (5 мкм), аналитическая колонка (длина: 125 мм, диаметр: 4 мм), и детектор на диодной матрице (DAD) с λ = 214 нм в качестве длины волны для предоставления отчета. Соединения анализировали с применением градиента при скорости потока, составляющей 1 мл/мин; при этом элюентом (А) был ацетонитрил, а элюентом (В) была вода, причем оба содержали 0,04% (об./об.) трифторуксусной кислоты, при этом использовался один из следующих градиентов:

градиент 1: 0 мин - 5 мин -> 5% (А), 5 мин - 15 мин -> 5 - 60% (А), 15 мин - 20 мин 60 - 95% (А) 20 мин - 30 мин 95% (А);

градиент 2: 0 мин - 15 мин 5 - 50 % (A), 15 мин - 20 мин -> 50 - 95 % (A), 20 мин - 23 мин 95 % (A).

Чистоту всех подтвержденных соединений определяли по проценту площади пика при 214 нм.

- 5 **Масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия:** ESI-масс-спектры получали с помощью спектрометра SCIEX API 1200 (Perkin Elmer) или expressionCMS (Advion). Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на спектрометре Agilent DD2 при 400 МГц. Химические сдвиги (δ) выражены в частях на миллион (ppm) в сторону слабого поля от сигнала тетраметилсилана. Паттерны расщепления были обозначены следующим образом: s
10 (синглет), d (дублет), dd (дублет дублетов), t (триплет), m (мультиплет) и br (широкий сигнал).

I. Ферментативные анализы

- Определение ферментативной активности основывалось на расщеплении пептидных субстратов с внутренним гашением флуоресценции. Типичный анализ с измерением,
15 проводимым в черных 96-луночных планшетах в общем объеме 250 мкл, состоял из 100 мкл буфера, 50 мкл фермента при конечной концентрации от 5e-8 М до 2e-10 М, 50 мкл субстрата (0,15-80 мкМ, в буфере, 0,5% DMSO) и 50 мкл раствора ингибитора (в буфере, 1% DMSO). В случае объема анализа 125 мкл (черные 96-луночные планшеты с половинной площадью) использовали половину всех объемов. Ферментативную
20 активность ADAM измеряли в 384-луночных планшетах с общим объемом анализа 60 мкл, состоящим из 20 мкл ингибитора, 20 мкл буфера, 10 мкл фермента и 10 мкл субстрата.

Таблица 1. Пептидные субстраты и условия анализа, используемые для определения ферментативной активности (Abz = 2-аминобензоил; Dnp = 2,4-динитрофенил; Mca = 7-метоксикумарин; Dap = 2,3-пропионовая кислота; человеческий меприн = меприн человека; человеческие MMP = матричные металлопротеазы человека, человеческие ADAM = дезинтегрин и металлопротеазы человека)

Фермент		Субстрат	Буфер	Объем анализа
Способ А	Человеческий меприн-β	Abz-YVAEAPK(Dnp)G-OH	40 mM Tris, pH 8,0	250 мкл
	Человеческий меприн-α	Abz-YVADAPK(Dnp)G-OH	40 mM HEPES, pH 7,4, 100 mM NaCl	250 мкл
Способ В	Человеческий меприн-β	Ac-R-E(EDANS)-DR-Nle-VGDDPY-K(дабцил)-NH ₂	50 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,4	250 мкл
	Человеческий меприн-α	Ac-R-E(EDANS)-DR-Nle-VGDDPY-K(дабцил)-NH ₂	50 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7,4	250 мкл
Человеческая MMP 2 (Abnova)		Mca-PLGL-(DapDnp)-AR-NH ₂	50 mM Tris, 2 mM ZnCl ₂ , 150 mM NaCl, pH 8,5	125 мкл
Человеческие MMP 9 и 13 (R&D systems)		Mca-PLGL-(DapDnp)-AR-NH ₂	50 mM Tris, 2 mM ZnCl ₂ , 150 mM NaCl, pH 7,5	125 мкл
Человеческие ADAM 10 и 17 (R&D systems)		Abz-LANAVRSSSR-(DapDnp)-NH ₂	25 mM Tris, 2 mM ZnCl ₂ , 150 mM NaCl, pH 9,0	60 мкл

Значения IC₅₀ определяли с помощью метода А и/или В. Для определения значений IC₅₀ в методе А исследовали влияние 12 концентраций ингибитора в диапазоне от 0 до 5e-5 М на ферментативную активность в присутствии одной стандартной концентрации субстрата (10 мкМ). Для определения значений IC₅₀ в методе В исследовали влияние 14 концентраций ингибитора в диапазоне от 0 до 1e-5 М на ферментативную активность в присутствии концентрации субстрата 8 мкМ для человеческого меприна-α и концентрации субстрата 20 мкМ для человеческого меприна-β. Определяли исходные скорости и их переводили в единицы концентрации, применяя стандартную кривую, полученную по итогам полного превращения различных концентраций субстратов в условиях анализа. По результатам метода В с использованием уравнения Моррисона определяли значения Ki(app). Все измерения проводили с помощью планшет-ридера

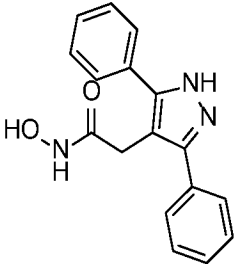
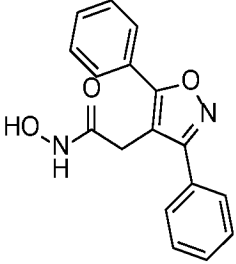
для считывания флуоресценции (FLUOstar OPTIMA, BMG Labtech) при 30°C. Кинетические параметры определяли по меньшей мере дважды в различные дни. Длина волны возбуждения/испускания составляла 340/420 нм. Кинетические данные оценивали с применением программного обеспечения GraFit (версия 7.0.3, Erithacus Software).

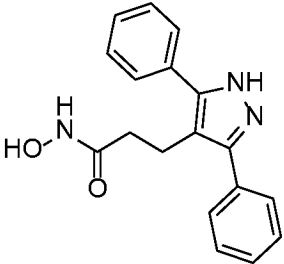
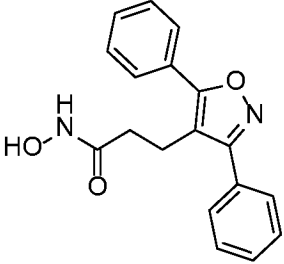
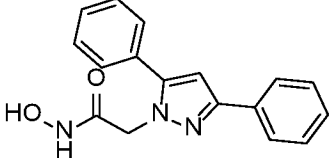
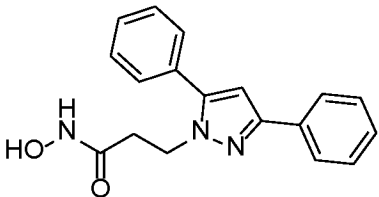
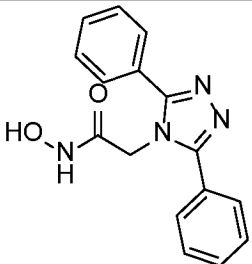
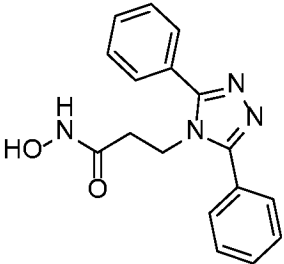
Перед измерением MMP активировали с помощью APMA (ацетат п-аминофенилртути) согласно инструкциям производителя (R&D systems).

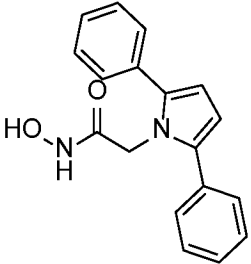
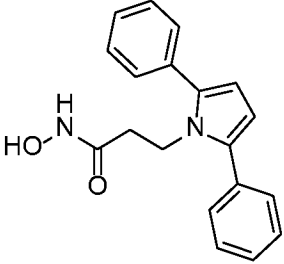
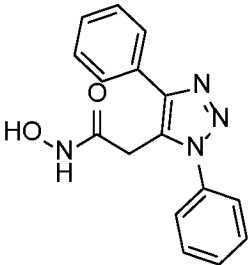
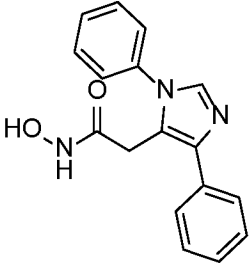
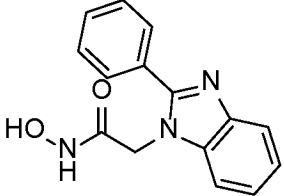
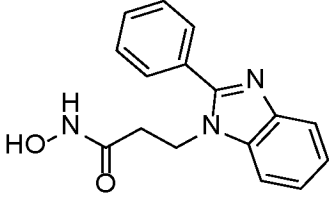
II. Ингибирование меприна- α и β

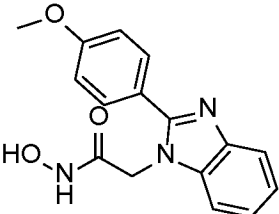
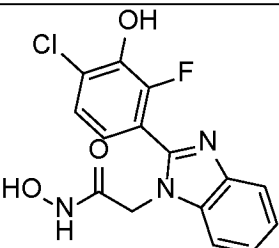
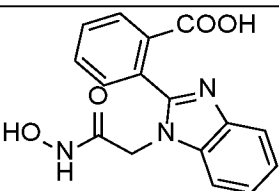
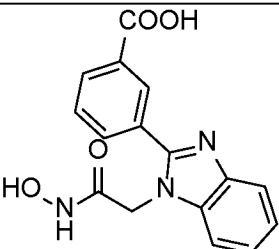
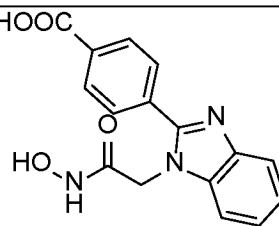
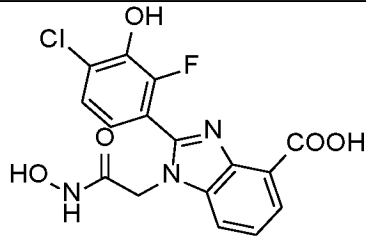
С помощью вышеуказанных общих процедур синтезировали следующие соединения согласно настоящему изобретению. Значения IC_{50} для ингибирования человеческого меприна- β и α , измеренные с применением вышеуказанных ферментных анализов, показаны в следующих таблицах. IC_{50} означает средние значения IC_{50} (геометрическое среднее независимых экспериментов; показатель геометрического SD приведен в скобках), измеренные, как описано выше.

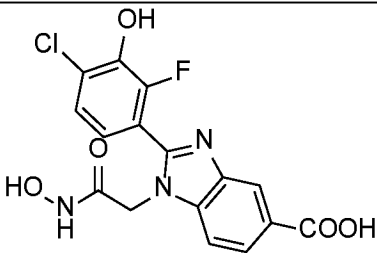
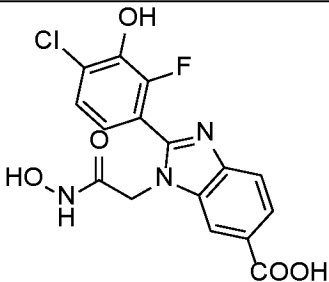
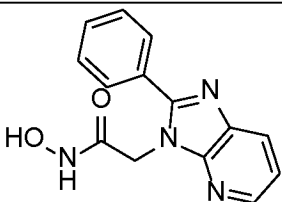
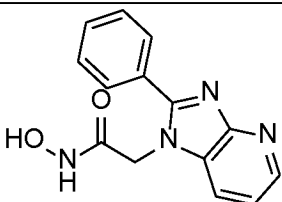
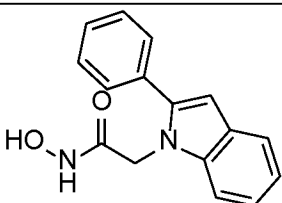
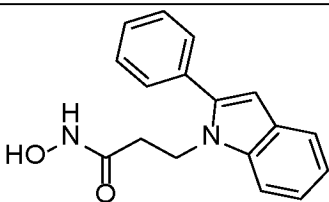
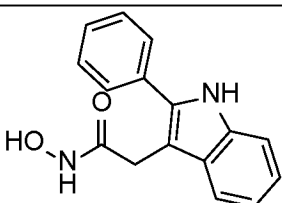
Таблица 2. Соединения и ингибирующая активность против меприна- α и β

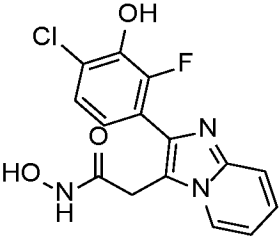
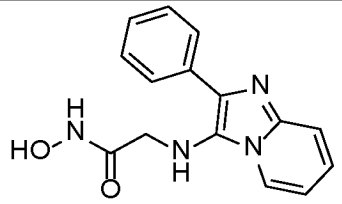
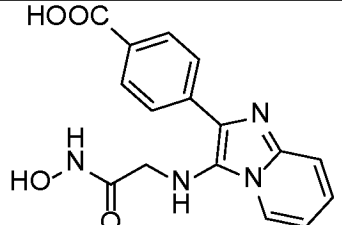
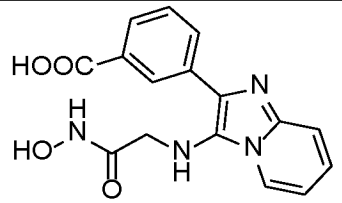
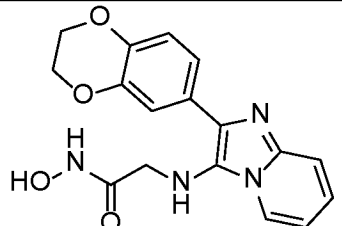
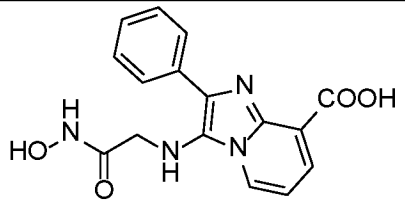
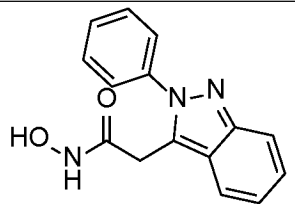
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC_{50} [нМ]* ^A	IC_{50} [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC_{50} [нМ]* ^A	IC_{50} [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 1	4 (1,05)	1 (1,15)	1 (1,19)	204 (1,06)	119 (1,04)	116 (1,08)
	Пример 2	7 (1,05)	4 (1,10)	4 (1,08)	831 (1,12)	586 (1,06)	584 (1,06)

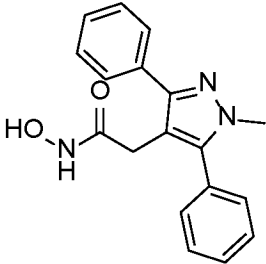
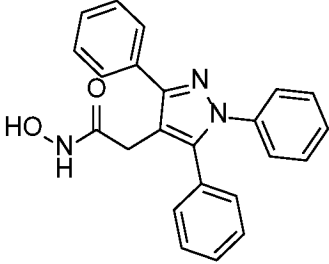
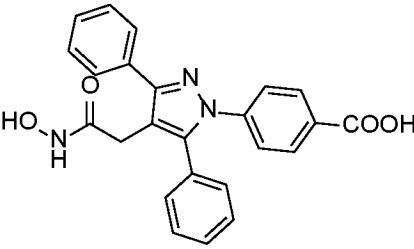
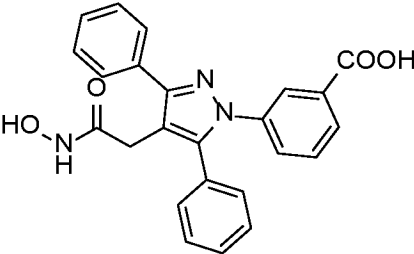
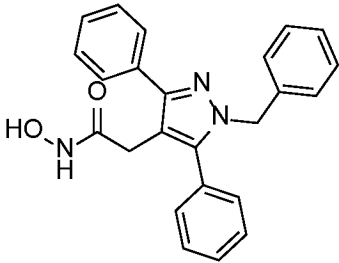
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 3	108 (1,02)	80 (1,09)	78 (1,12)	8075 (1,07)	9660 (1,07)	9349 (1,02)
	Пример 4	32 (1,002)	н. о.	н. о.	13691 (1,05)	н. о.	н. о.
	Пример 5	292 (1,13)	н. о.	н. о.	10492 (1,06)	н. о.	н. о.
	Пример 6	457 (1,03)	н. о.	н. о.	15445 (1,13)	н. о.	н. о.
	Пример 7	69 (1,004)	н. о.	н. о.	8712 (1,04)	н. о.	н. о.
	Пример 8	353 (1,09)	н. о.	н. о.	42320 (1,09)	н. о.	н. о.

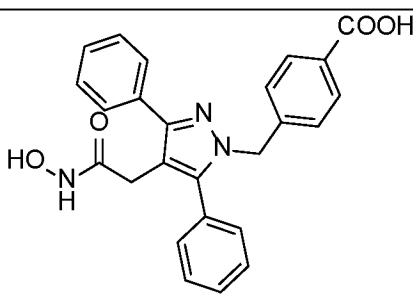
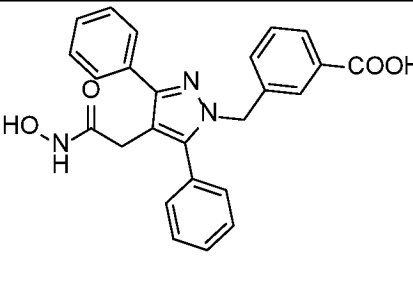
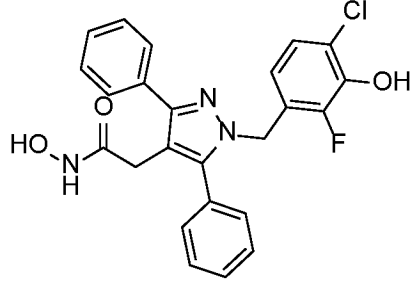
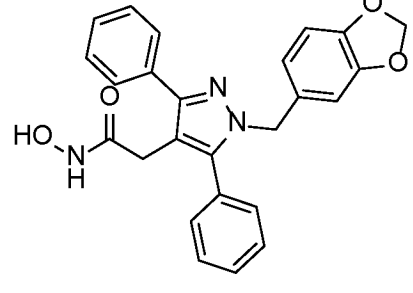
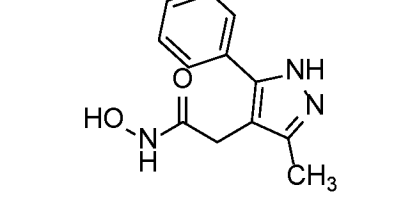
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 9	34 (1,12)	н. о.	н. о.	4317 (1,09)	н. о.	н. о.
	Пример 10	727 (1,09)	н. о.	н. о.	15026 (1,08)	н. о.	н. о.
	Пример 11	11 (1,09)	н. о.	н. о.	1450 (1,03)	н. о.	н. о.
	Пример 12	2 (1,18)	н. о.	н. о.	486 (1,08)	н. о.	н. о.
	Пример 13	173 (1,13)	141 (1,17)	128 (1,23)	1628 (1,08)	1139 (1,05)	1134 (1,05)
	Пример 14	1130 (1,04)	708 (1,002)	701 (1,001)	28037 (1,04)	32432 (1,22)	31749 (1,13)

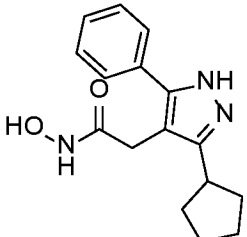
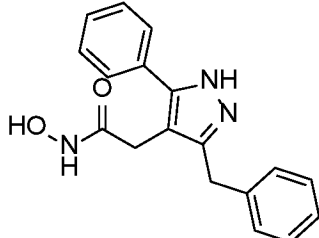
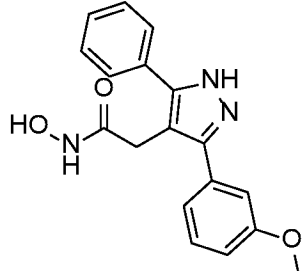
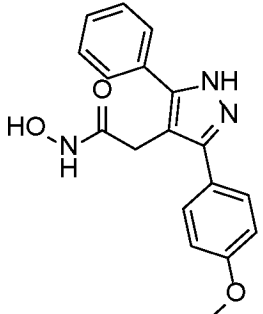
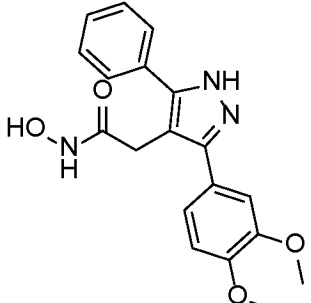
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 15	н. о.	95 (1,07)	94 (1,06)	н. о.	257 (1,11)	252 (1,11)
	Пример 16	199 (1,03)	258 (1,03)	263 (1,01)	46 (1,09)	258 (1,16)	254 (1,15)
	Пример 17	н. о.	1428 (1,13)	1390 (1,16)	н. о.	13701 (1,21)	13219 (1,18)
	Пример 18	н. о.	63 (1,15)	62 (1,16)	н. о.	164 (1,14)	160 (1,14)
	Пример 19	н. о.	75 (1,17)	71 (1,23)	н. о.	127 (1,09)	119 (1,15)
	Пример 20	н. о.	908 (1,12)	903 (1,11)	н. о.	1187 (1,12)	1159 (1,15)

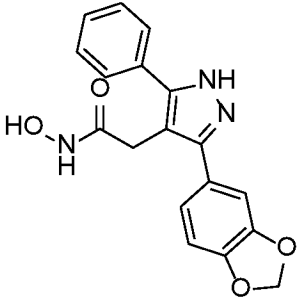
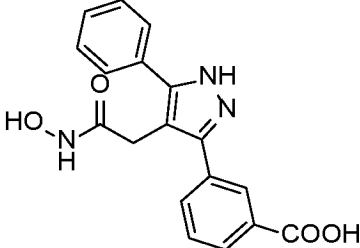
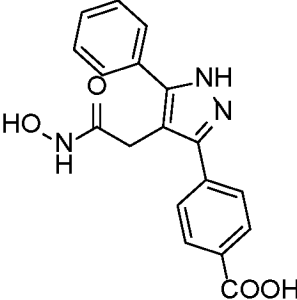
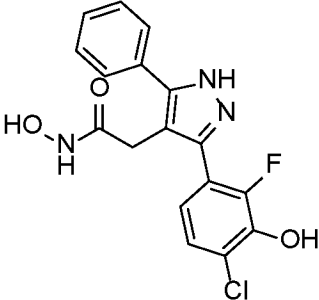
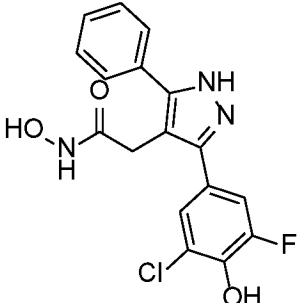
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 21	н. о.	443 (1,18)	435 (1,19)	н. о.	125 (1,15)	119 (1,17)
	Пример 22	н. о.	6 (1,16)	6 (1,14)	н. о.	8 (1,19)	7 (1,20)
	Пример 23	273 (1,03)	н. о.	н. о.	4556 (1,12)	н. о.	н. о.
	Пример 24	1535 (1,29)	н. о.	н. о.	4174 (1,08)	н. о.	н. о.
	Пример 25	72 (1,03)	н. о.	н. о.	1136 (1,13)	н. о.	н. о.
	Пример 26	475 (1,06)	н. о.	н. о.	13372 (1,17)	н. о.	н. о.
	Пример 27	105 (1,13)	н. о.	н. о.	1205 (1,04)	н. о.	н. о.

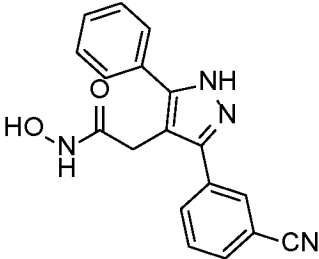
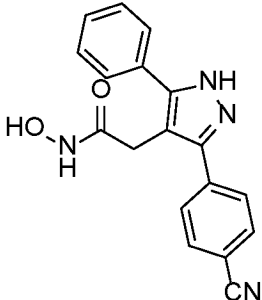
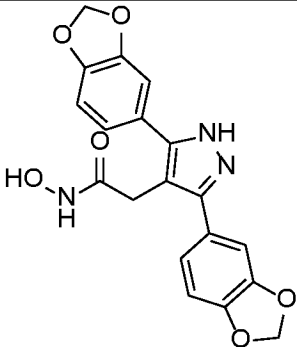
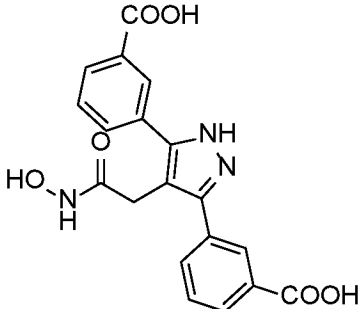
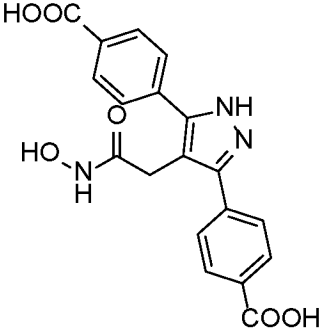
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 28	135 (1,01)	92 (1,004)	90 (1,002)	23 (1,02)	81 (1,09)	80 (1,10)
	Пример 29	793 (1,01)	н. о.	н. о.	7117 (1,07)	н. о.	н. о.
	Пример 30	2284 (1,18)	н. о.	н. о.	176 (1,004)	н. о.	н. о.
	Пример 31	693 (1,02)	н. о.	н. о.	214 (1,04)	н. о.	н. о.
	Пример 32	655 (1,01)	н. о.	н. о.	3139 (1,04)	н. о.	н. о.
	Пример 33	6745 (1,005)	н. о.	н. о.	3104 (1,09)	н. о.	н. о.
	Пример 34	244 (1,06)	н. о.	н. о.	3365 (1,08)	н. о.	н. о.

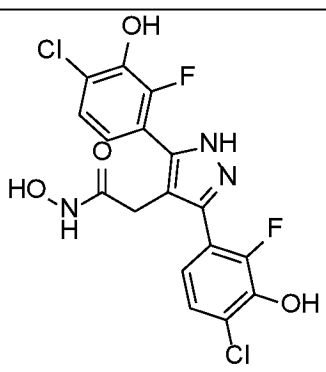
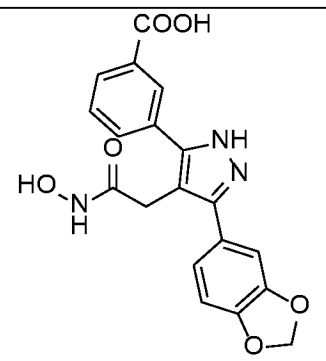
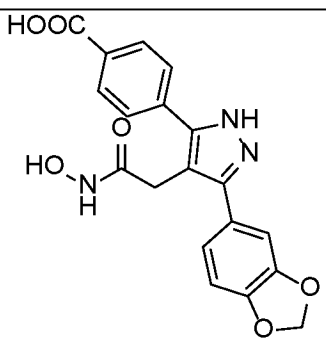
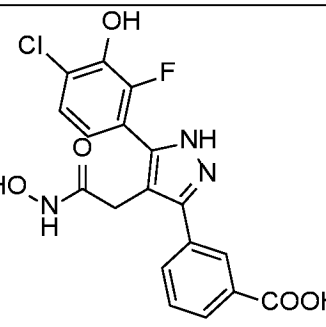
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 35	9 (1,04)	н. о.	н. о.	1220 (1,00)	н. о.	н. о.
	Пример 36	17 (1,06)	н. о.	н. о.	2378 (1,27)	н. о.	н. о.
	Пример 37	21 (1,04)	н. о.	н. о.	154 (1,21)	н. о.	н. о.
	Пример 38	16 (1,04)	н. о.	н. о.	100 (1,05)	н. о.	н. о.
	Пример 39	2 (1,04)	н. о.	н. о.	254 (1,15)	н. о.	н. о.

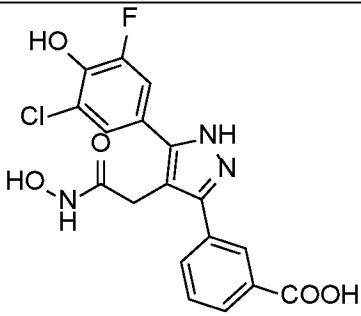
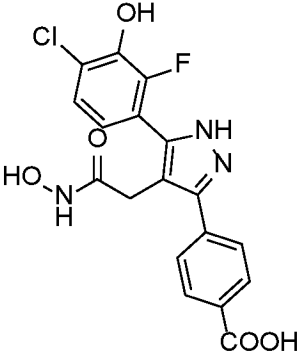
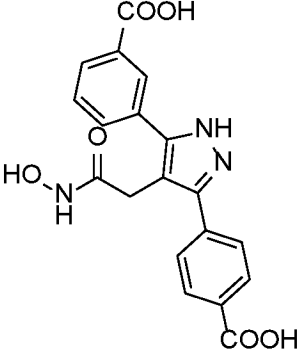
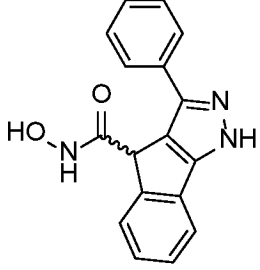
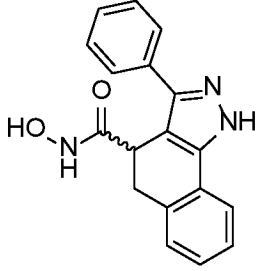
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 40	н. о.	0,45 (1,09)	0,38 (1,36)	н. о.	9 (1,04)	9 (1,16)
	Пример 41	н. о.	0,39 (1,08)	0,33 (1,12)	н. о.	10 (1,12)	11 (1,14)
	Пример 42	н. о.	0,16 (1,17)	0,08 (1,30)	н. о.	10 (1,10)	9 (1,04)
	Пример 43	н. о.	0,75 (1,12)	0,59 (1,23)	н. о.	310 (1,03)	305 (1,02)
	Пример 44	н. о.	310 (1,11)	302 (1,12)	н. о.	2165 (1,09)	2111 (1,10)

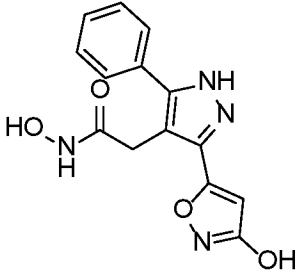
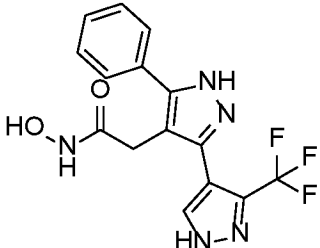
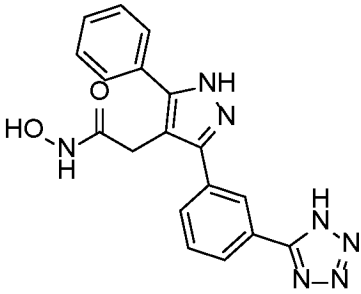
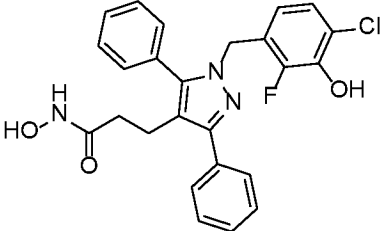
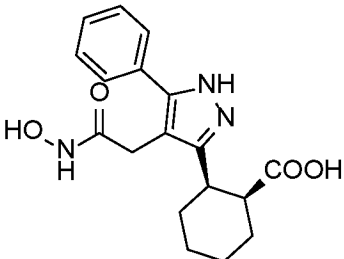
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 45	н. о.	6 (1,05)	6 (1,11)	н. о.	327 (1,05)	320 (1,06)
	Пример 46	н. о.	71 (1,05)	70 (1,05)	н. о.	1784 (1,10)	1733 (1,11)
	Пример 47	н. о.	1 (1,06)	1 (1,10)	н. о.	123 (1,15)	116 (1,14)
	Пример 48	н. о.	1 (1,15)	1 (1,14)	н. о.	64 (1,07)	62 (1,04)
	Пример 49	н. о.	0,79 (1,09)	0,71 (1,31)	н. о.	84 (1,04)	83 (1,05)

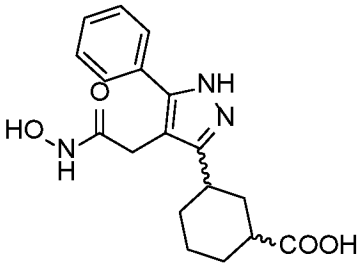
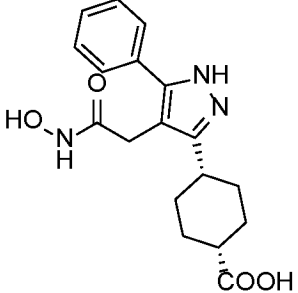
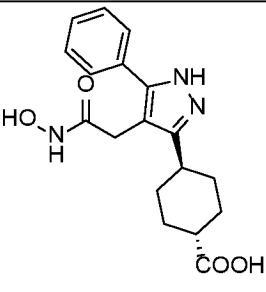
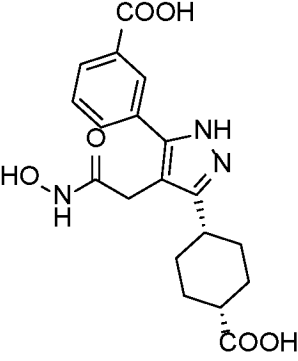
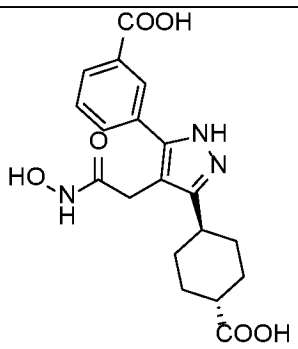
Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 50	н. о.	1 (1,11)	1 (1,09)	н. о.	118 (1,11)	109 (1,09)
	Пример 51	н. о.	8 (1,07)	8 (1,33)	н. о.	52 (1,09)	47 (1,16)
	Пример 52	н. о.	18 (1,11)	17 (1,16)	н. о.	130 (1,05)	116 (1,15)
	Пример 53	н. о.	3 (1,13)	2 (1,25)	н. о.	61 (1,10)	61 (1,10)
	Пример 54	н. о.	0,21 (1,23)	0,14 (1,62)	н. о.	0,44 (1,12)	0,42 (1,14)

Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 55	н. о.	5 (1,09)	5 (1,10)	н. о.	346 (1,05)	335 (1,06)
	Пример 56	н. о.	14 (1,04)	14 (1,04)	н. о.	1022 (1,15)	995 (1,14)
	Пример 57	н. о.	0,72 (1,05)	0,64 (1,08)	н. о.	119 (1,10)	113 (1,12)
	Пример 58	н. о.	11 (1,06)	10 (1,002)	н. о.	17 (1,07)	14 (1,22)
	Пример 59	н. о.	56 (1,03)	56 (1,03)	н. о.	128 (1,11)	116 (1,01)

Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 60	н. о.	4 (1,08)	4 (1,08)	н. о.	14 (1,10)	14 (1,12)
	Пример 61	н. о.	3 (1,09)	3 (1,14)	н. о.	45 (1,05)	44 (1,04)
	Пример 62	н. о.	11 (1,03)	10 (1,05)	н. о.	94 (1,03)	93 (1,02)
	Пример 63	н. о.	5 (1,01)	5 (1,02)	н. о.	4 (1,09)	4 (1,51)

Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 64	н. о.	0,24 (1,14)	0,14 (1,35)	н. о.	0,26 (1,10)	0,24 (1,13)
	Пример 65	н. о.	10 (1,08)	10 (1,05)	н. о.	12 (1,09)	11 (1,06)
	Пример 66	н. о.	21 (1,04)	20 (1,02)	н. о.	32 (1,09)	32 (1,17)
	Пример 67	н. о.	40 (1,03)	39 (1,02)	н. о.	1789 (1,17)	1678 (1,18)
	Пример 68	н. о.	62 (1,04)	61 (1,07)	н. о.	2599 (1,12)	2530 (1,15)

Структура	ID соединения	Меприн-альфа			Меприн-бета		
		IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*	IC ₅₀ [нМ]* ^A	IC ₅₀ [нМ]* ^B	Ki(app) [нМ]*
	Пример 69	н. о.	17 (1,16)	16 (1,26)	н. о.	14 (1,08)	14 (1,08)
	Пример 70	н. о.	2 (1,13)	2 (1,14)	н. о.	89 (1,12)	88 (1,12)
	Пример 71	н. о.	0,71 (1,12)	0,71 (1,09)	н. о.	7 (1,14)	7 (1,15)
	Пример 72	н. о.	0,22 (1,07)	0,15 (1,21)	н. о.	1215 (1,10)	1184 (1,07)
	Пример 73	н. о.	0,34 (1,14)	0,26 (1,27)	н. о.	33 (1,13)	33 (1,13)

	Пример 74	н. о.	1 (1,09)	1 (1,11)	н. о.	55 (1,12)	55 (1,12)
	Пример 75	н. о.	10 (1,13)	10 (1,14)	н. о.	35 (1,11)	35 (1,12)
	Пример 76	н. о.	12 (1,13)	12 (1,12)	н. о.	98 (1,08)	98 (1,07)
	Пример 77	н. о.	24 (1,15)	23 (1,18)	н. о.	15 (1,03)	15 (1,03)
	Пример 78	н. о.	20 (1,11)	20 (1,10)	н. о.	21 (1,14)	21 (1,15)

* Геометрическое среднее независимых экспериментов (показатель геометрического SD в скобках).

^A Значения IC₅₀, определенные с применением метода A

^B Значения IC₅₀, определенные с применением метода B

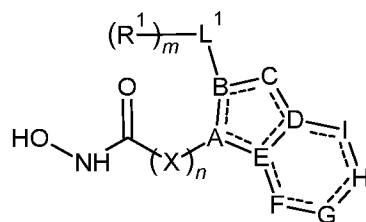
III. Ингибирование других выбранных металлопротеаз

Таблица 3. Остаточная ферментативная активность других металлопротеаз в присутствии 10 и 200 мкМ выбранных соединений-ингибиторов

	Остаточная ферментативная активность [%] при 10 и 200 мкМ ингибитора									
ID соединения	MMP2		MMP9		MMP13		ADAM10		ADAM17	
[мкМ]	10	200	10	200	10	200	10	200	10	200
Пример 1	104	61	81	27	75	67	73	23	61	7
Пример 2	87	34	86	16	80	31	80	22	62	9
Пример 3	97	77	93	65	93	68	66	12	76	27
Пример 4	98	74	89	39	79	66	75	21	75	24
Пример 7	95	70	99	54	93	76	89	83	90	56
Пример 9	83	1	92	1	79	5	83	29	82	25
Пример 13	89	46	96	68	102	72	87	76	92	56
Пример 16	93	83	94	50	105	84	86	78	92	82
Пример 25	85	41	90	53	77	54	89	68	88	56
Пример 40	85	24	80	30	86	22	91	43	67	9
Пример 41	89	34	83	36	83	34	92	66	84	25
Пример 42	69	18	70	14	84	9	85	34	72	14
Пример 43	77	60	74	60	78	51	69	39	21	4
Пример 47	78	17	80	33	85	28	68	8	52	6
Пример 49	83	26	90	44	101	18	87	13	65	6
Пример 50	41	8	72	16	71	10	59	5	51	5
Пример 54	66	17	86	39	88	28	104	61	68	5
Пример 57	29	3	63	10	56	6	62	0	57	4
Пример 63	95	81	94	71	105	73	90	74	99	91

Формула изобретения

1. Соединение согласно следующей формуле I,



I

5 его отдельные энантиомеры, его отдельные диастереоизомеры, его гидраты, его сольваты, его кристаллические формы, его отдельные таутомеры или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{|}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{|}}{\text{N}}}\text{—}$;

B независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{|}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{|}}{\text{N}}}\text{—}$;

10 C независимо выбран из —N= , $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{|}}{\text{C}}}=\text{}$, $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{|}}{\text{N}}}\text{—}$, —O— и —S— ;

F, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{|}}{\text{C}}}=\text{}$ и —N= ;

G, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{|}}{\text{C}}}=\text{}$ и —N= ;

H, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{|}}{\text{C}}}=\text{}$ и —N= ;

I, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{|}}{\text{C}}}=\text{}$ и —N= ;

15 где, если F, G, H и I присутствуют, то:

D представляет собой $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$,

E независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$, и

кольцо, образованное D, E, F, G, H и I, замещено p заместителями, представленными R^2 ,

5 где p составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

в иных случаях, если F, G, H и I отсутствуют, то:

D независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$, $\text{—}\text{N}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$, и

E независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{L}^2(\text{R}^2)_p}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\text{N}=\text{}$, где p составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила и циклоалкенила, где L^1 и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца;

каждый X независимо выбран из $\text{C}(\text{R}^a)\text{R}^b$, NR^a и O;

X и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца, где указанное кольцо может быть необязательно конденсировано с арилом;

15 n составляет 1, 2, 3 или 4;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксигруппы, карбоксигруппы, —C(O)O(алкил) , —C(O)NH(алкил) , —C(O)—NH_2 , алкилсульфогруппы, функциональной группы с кислотным водородом, алкоксигруппы, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклильной, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых

может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси и гидроксид;

каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклической, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси, гидроксид и гетероарила;

каждый R^3 независимо выбран из водорода и группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероциклила, конденсированного с арилом, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть замещен одной или более группами, независимо выбранными из амина, галогена, циано, гидроксид, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкила, алкокси и гидроксид; и

каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, дейтерия и C_{1-3} алкила,

где, если не определено иное:

указанный арил независимо представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{6-10} , предпочтительно C_6 арильную группу;

указанный гетероциклил независимо представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{2-11} , предпочтительно C_{2-8} , более предпочтительно C_{3-5} гетероциклическую группу, содержащую 1-4 гетероатома в кольце, выбранные из N, S и O;

указанный гетероарил независимо представляет собой моноциклическую или бициклическую C_{2-11} , предпочтительно C_{2-8} , более предпочтительно C_{3-5} ароматическую

гетероциклическую группу, содержащую 1-3 гетероатома, в кольце выбранные из N, S и O;

- указанный алкил или алк- независимо представляет собой линейную или разветвленную, ациклическую или циклическую C_{1-12} , предпочтительно C_{1-6} , более
- 5 предпочтительно C_{1-3} , еще более предпочтительно C_{1-2} алкильную группу;

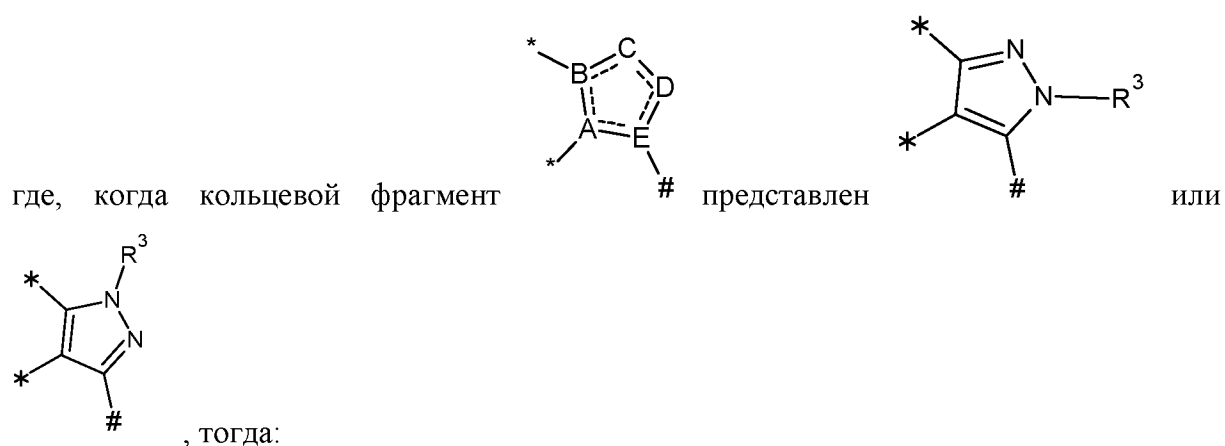
указанный алкенил независимо представляет собой линейную или разветвленную, ациклическую или циклическую C_{2-12} , предпочтительно C_{2-4} , более предпочтительно C_{2-3} , еще более предпочтительно C_2 группу, содержащую по меньшей мере одну связь $C=C$;

- 10 указанный алкинил независимо представляет собой линейную или разветвленную, ациклическую или циклическую C_{2-12} , предпочтительно C_{2-6} , более предпочтительно C_{2-4} , еще более предпочтительно C_{2-3} группу, содержащую по меньшей мере одну связь $C\equiv C$;

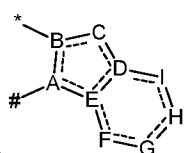
- указанный циклоалкил независимо представляет собой C_{3-12} , предпочтительно C_{3-6} ,
- 15 моноциклическую или бициклическую алкильную группу;

указанный циклоалкенил независимо представляет собой C_{3-12} , предпочтительно C_{4-6} , более предпочтительно C_{5-6} карбоциклическую группу, содержащую по меньшей мере одну связь $C=C$;

- где каждая из вышеуказанных групп может быть замещена одной или более группами,
- 20 выбранными из галогена, карбокси, циано, метокси и гидроксид,

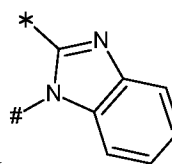


R^3 выбран из водорода и группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного алкенила, необязательно замещенного алкинила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного циклоалкенила, замещенного арила, необязательно замещенного ариалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероарила и необязательно замещенного гетероариалкила, где необязательно замещенный или замещенный относится соответственно к необязательному замещению или замещению одной или более группами, независимо выбранными из amino, галогена, циано, гидроксид, карбоксид, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, ариалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероариалкила, каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбоксид, циано, алкила, алкокси и гидроксид;



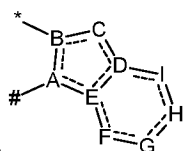
когда кольцевой фрагмент

представлен



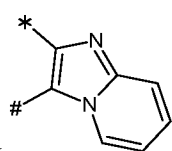
, тогда по меньшей

15 мере один из m и p составляет больше 0; и



когда кольцевой фрагмент

представлен



, тогда m составляет

больше 0.

2. Соединение по п. 1, где каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из арила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила и циклоалкенила, где L^1 и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца;

каждый X независимо выбран из $C(R^a)R^b$, NR^a и O;

n составляет 1, 2, 3 или 4;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

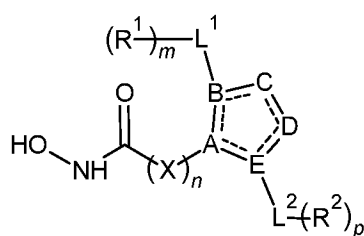
R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбоксид, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно,

функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклической, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо
5 выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси и гидроксид;

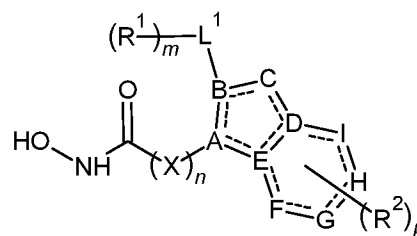
каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклической, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых
10 может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси и гидроксид;

каждый R^3 независимо выбран из водорода и группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть замещен одной или более группами, независимо выбранными из амино, галогена, циано, гидроксид, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила,
15 каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкила, алкокси и гидроксид.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, которое представлено одной из следующих формул Ia и Ib:

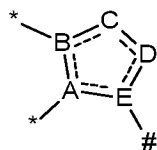


Ia

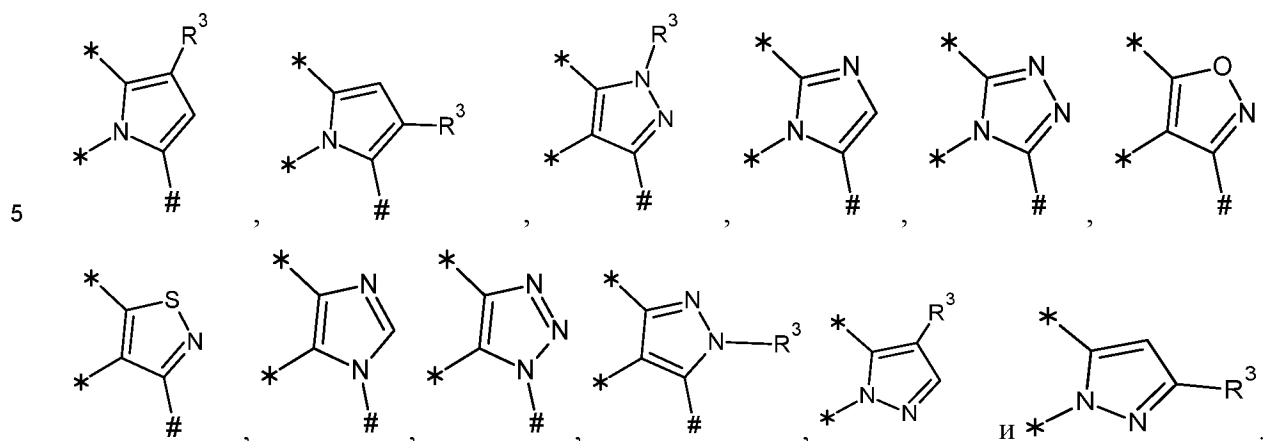


Ib.

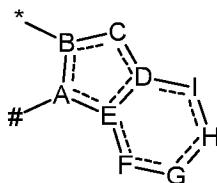
4. Соединение по любому из пп. 1, 2 или п. 3, где, если F, G, H и I отсутствуют, кольцевой фрагмент



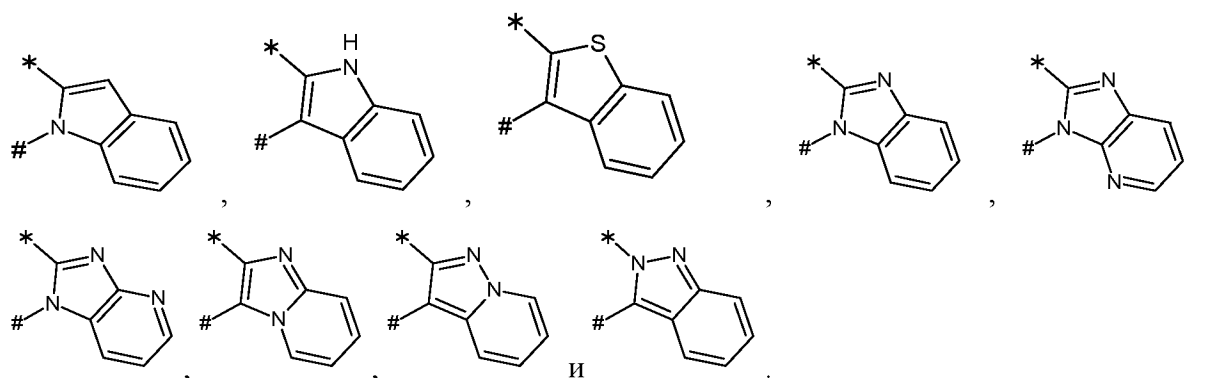
представлен одной из следующих структур:



5. Соединение по любому из пп. 1-4, где, если F, G, H и I присутствуют, кольцевой фрагмент



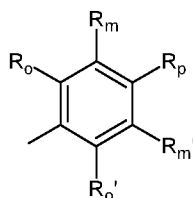
10 представлен одной из следующих структур:



6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^1 и R^2 являются одинаковыми или различными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из хлора, фтора, брома, йода, циано, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, фтор(C_1 -алкил), фтор(C_1 -алкокси) и функциональной группы с кислотным водородом, выбранной из гидроксидной, карбоксидной, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$ -тетразол-5-ила, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$ и тетразол-5-ила.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где $L^1(R^1)_m$ и $L^2(R^2)_p$ являются одинаковыми или различными, и:

(a) каждый независимо представлен следующей структурой:



где:

(i) по меньшей мере один из R_o , $R_{o'}$, R_m , $R_{m'}$ и R_p представляет собой функциональную группу с кислотным водородом, выбранную из гидроксидной, карбоксидной, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-NH-OH$ и тетразол-5-ила, а остальные представляют собой или H, или являются такими, как определено для R^1 или R^2 по любому из предыдущих пунктов; и/или

(ii) по меньшей мере два из R_o , $R_{o'}$, R_m , $R_{m'}$ и R_p представляют собой алкоксигруппы, которые соединены вместе как часть 5-8-членного гетероцикла, а остальные представляют собой или H, или являются такими, как определено для R^1 или R^2 по любому из предыдущих пунктов; и/или

(b) каждый независимо выбран из группы, состоящей из 2-карбоксифенила, 3-карбоксифенила, 4-карбоксифенила, 3-хлорфенила, 3-цианофенила, 3-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-метилфенила, 4-карбоксифенила, 4-хлорфенила, 4-цианофенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 3,4-диметоксифенила, 4-метилфенила, 3-карбокси-4-метоксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 4-хлор-2-фтор-3-гидроксифенила, 5-хлор-3-

фтор-4-гидроксифенила, 3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенила, 3,5-дихлор-4-гидроксифенила, 2,6-дифтор-4-метоксифенила, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ила, 1,3-бензодиоксол-5-ила, 3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ила, 3-(1H-тетразол-5-ил)фенила, 2-карбоксициклогексила, 3-карбоксициклогексила, 3-карбоксициклогексила и (1,3-бензодиоксол-5-ил)метила.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где каждый R³ независимо выбран из:

(a) водорода и группы, состоящей из C₁₋₆алкила, карбокси(C₁₋₆алкил), amino(C₁₋₆алкил), циано(C₁₋₆алкил), C₂₋₆алкинила, C₃₋₆циклоалкила, карбокси(C₆₋₁₀арил), C₁₋₆алкокси(C₆₋₁₀арил), циано(C₆₋₁₀арил), галоген(C₆₋₁₀арил), гидроксид(C₆₋₁₀арил), C₁₋₆алкокси(C₂₋₈гетероарил), циано(C₂₋₈гетероарил), галоген(C₂₋₈гетероарил), C₃₋₅гетероарил(C₆₋₁₀арил), гидроксид(C₂₋₈гетероарил), карбокси(C₂₋₈гетероарил), (C₆₋₁₀арил)метила, (C₁₋₆алкокси(C₆₋₁₀арил))метила, (гидроксид(C₆₋₁₀арил))метила, (карбокси(C₆₋₁₀арил))метила, (C₁₋₆алкокси(C₂₋₈гетероарил))метила, (C₂₋₈гетероарил(C₆₋₁₀арил))метила, (гидроксид(C₂₋₈гетероарил))метила и (карбокси(C₂₋₈гетероарил))метила, каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из хлора, фтора, брома, йода, карбокси, циано, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и гидроксид; и/или

(b) водорода и группы, состоящей из метила, этила, 2-пропила, 1-пропила, фенила, 2-аминоэтила, пропаргила, циклопропила, -CH₂COOH, -CH₂CN, фенила, 3-карбоксифенила, 3-хлорфенила, 3-цианофенила, 3-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-метилфенила, 4-карбоксифенила, 4-хлорфенила, 4-цианофенила, 4-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-метилфенила, 3-карбокси-4-метоксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 4-хлор-2-фтор-3-гидроксифенила, 3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенила, 3,5-дихлор-4-гидроксифенила, 2,6-дифтор-4-метоксифенила, 1,3-бензодиоксол-5-ила, бензила, (3-карбоксифенил)метила, (3-хлорфенил)метила, (3-цианофенил)метила, (3-фторфенил)метила, (3-метоксифенил)метила, (3-метилфенил)метила, (4-карбоксифенил)метила, (4-хлорфенил)метила, (4-цианофенил)метила, (4-фторфенил)метила, (4-метоксифенил)метила, (4-метилфенил)метила, (3-карбокси-4-метоксифенил)метила, (3-фтор-4-метоксифенил)метила, (4-хлор-2-фтор-3-гидроксифенил)метила, (3-хлор-5-фтор-4-гидроксифенил)метила, (3,5-дихлор-4-гидроксифенил)метила, (2,6-дифтор-4-метоксифенил)метила, (2,3-дигидро-1,4-

бензодиоксин-6-ил)метила, (1,3-бензодиоксол-5-ил)метила, *пара*-метилбензойной кислоты и *мета*-метилбензойной кислоты.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где:

каждый X представляет собой $C(R^a)R^b$, где одна из групп $C(R^a)R^b$ может быть заменена
5 на группу NR^a ;

n составляет 1 или 2;

m составляет 0, 1, 2 или 3;

p составляет 0, 1, 2 или 3;

L^1 представляет собой фенил;

10 L^2 представляет собой фенил;

R^1 независимо выбран из Cl, F, OH, CN, OCH_3 и $COOH$, и/или две группы R^1 вместе образуют часть 1,3-бензодиоксольного кольца или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинового кольца;

15 R^2 независимо выбран из Cl, F, OH, CN, OCH_3 и $COOH$, и/или две группы R^2 вместе образуют часть 1,3-бензодиоксольного кольца или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинового кольца;

R^3 выбран из водорода, метила, этила, пропаргила, циклопропила, 2-аминоэтила, $-CH_2COOH$, $-CH_2CN$, бензила, незамещенного фенила и замещенного фенила, выбранного из 3-карбоксифенила и 4-карбоксифенила; и

20 R^a и R^b представляют собой водород.

10. Соединение по любому из пп. 1-19, где

X представляет собой $C(R^a)R^b$;

n составляет 1; и

по меньшей мере один из m и p составляет больше 0.

11. Соединение по любому из пп. 1-8, где:

каждый X представляет собой $C(R^a)R^b$;

n составляет 1 или 2;

m составляет 0, 1, 2 или 3;

5 p составляет 0, 1, 2 или 3;

L^1 представляет собой фенил;

L^2 представляет собой циклогексил;

R^1 представляет собой $COOH$,

R^2 представляет собой $COOH$;

10 R^3 представляет собой водород; и

R^a и R^b представляют собой водород.

12. Соединение по любому из пп. 1-8, где:

каждый X представляет собой $C(R^a)R^b$, где одна из групп $C(R^a)R^b$ может быть заменена на группу NR^a ;

15 n составляет 1 или 2;

m составляет 0, 1, 2 или 3;

p составляет 0, 1, 2 или 3;

L^1 представляет собой фенил;

L^2 представляет собой фенил;

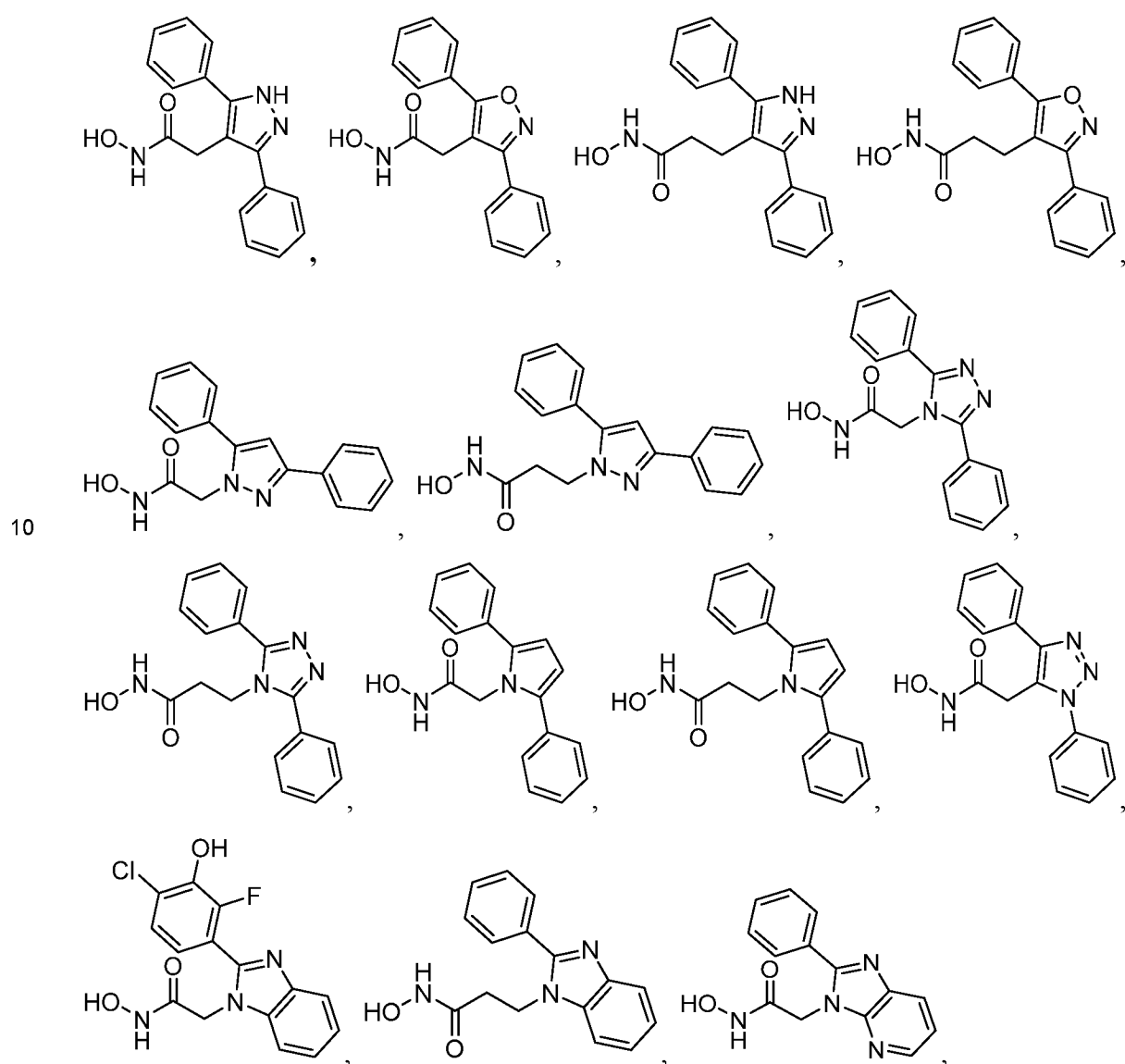
20 R^1 независимо выбран из Cl , F , OH , CN , OCH_3 и $COOH$, и/или две группы R^1 вместе образуют часть 1,3-бензодиоксольного кольца или 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинового кольца; предпочтительно R^1 представляет собой водород;

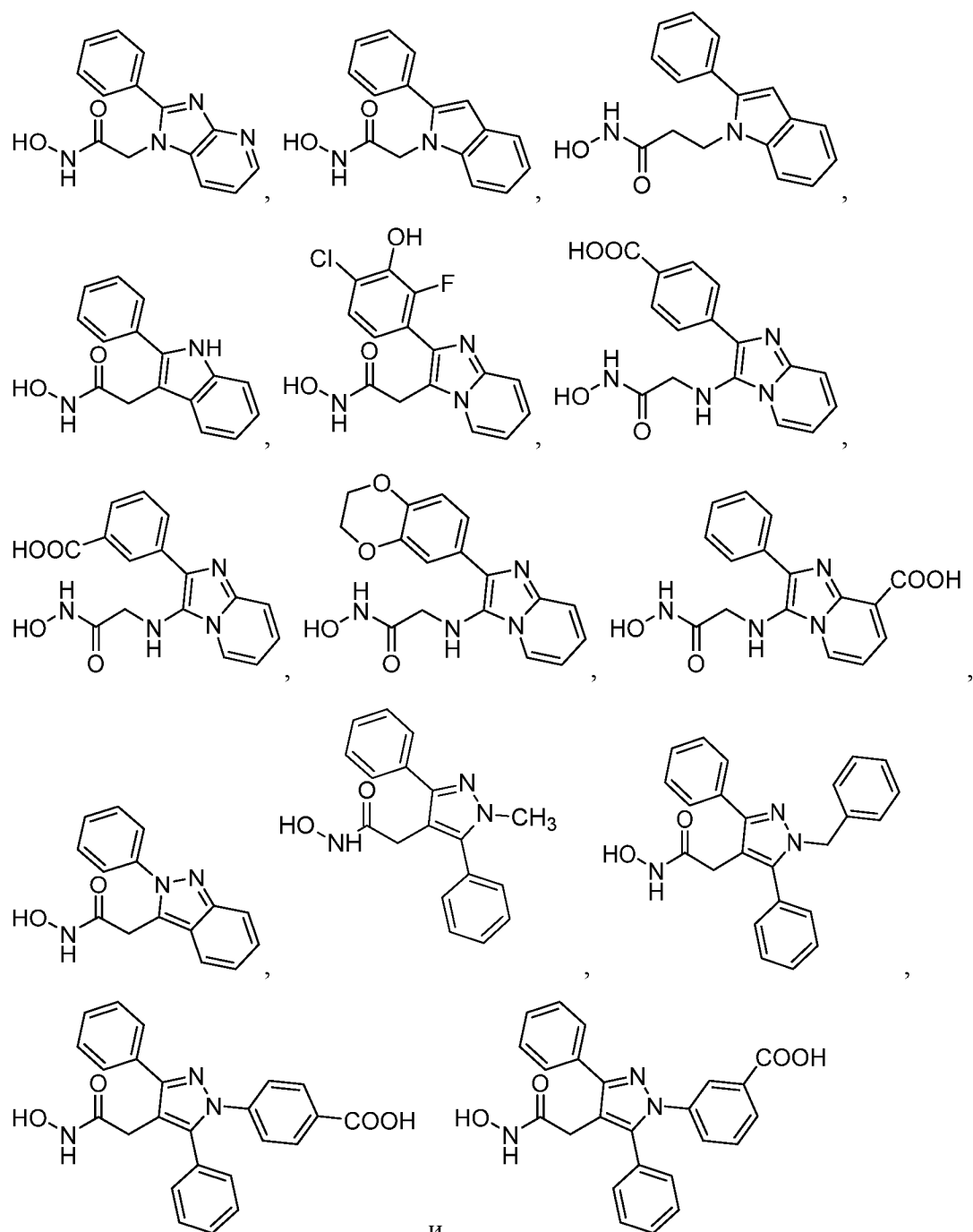
R² представляет собой биоизостерическую замену кислотной группы, предпочтительно R³ представляет собой тетразол;

R³ выбран из водорода, метила, этила, пропаргила, циклопропила, 2-аминоэтила, –CH₂COOH, –CH₂CN, бензила, незамещенного фенила и замещенного фенила, 5 выбранного из 3-карбоксифенила и 4-карбоксифенила; предпочтительно R³ представляет собой водород; и

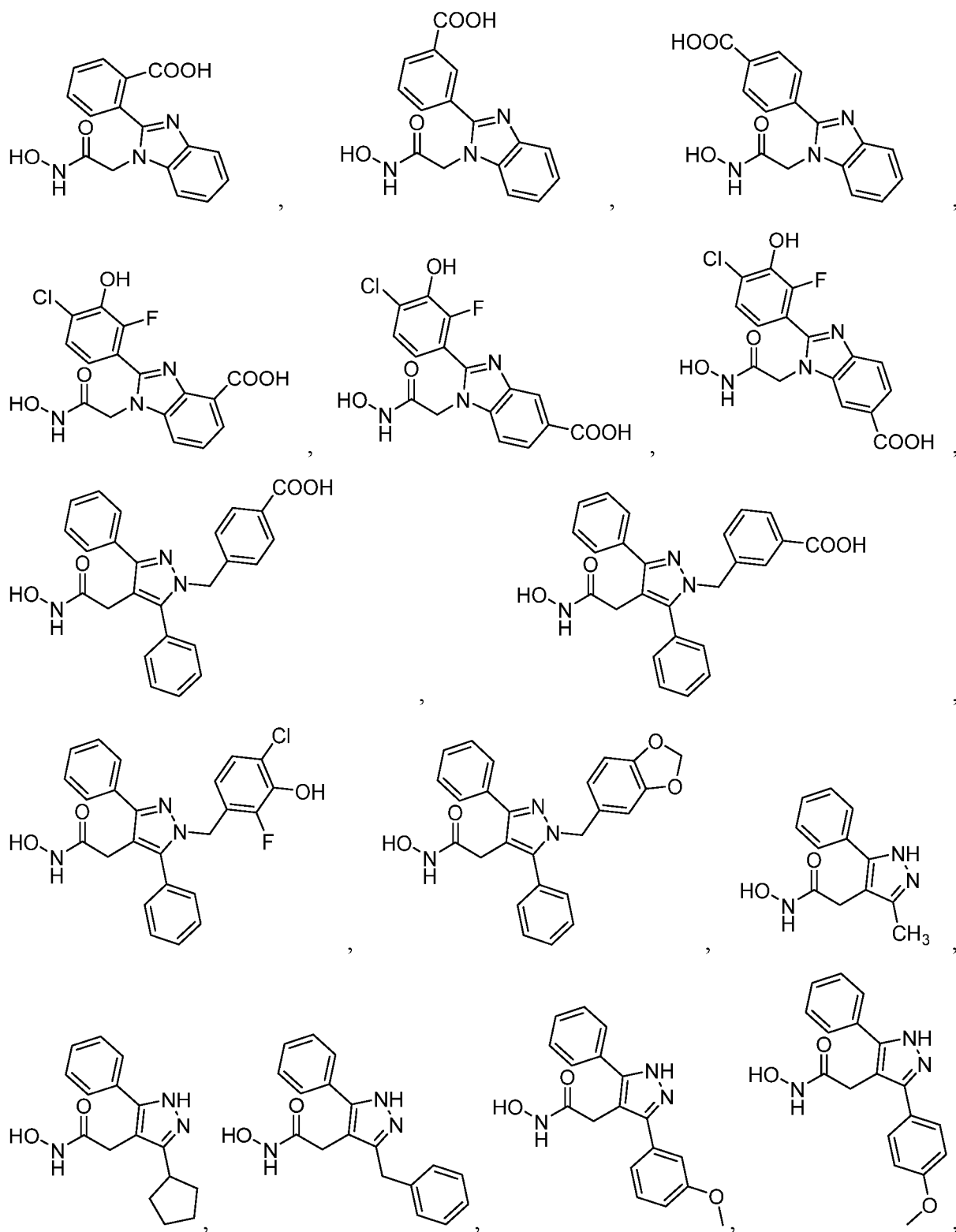
R^a и R^b представляют собой водород.

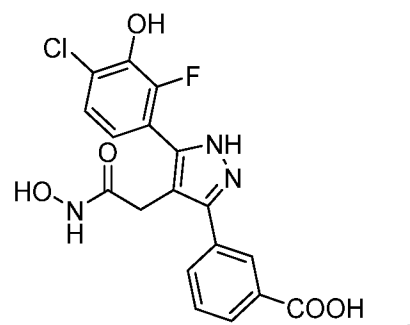
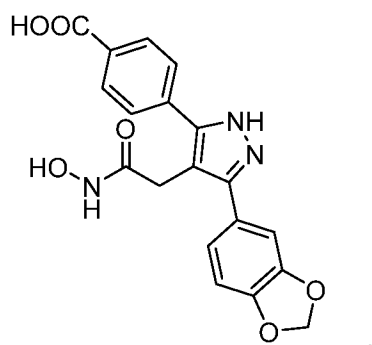
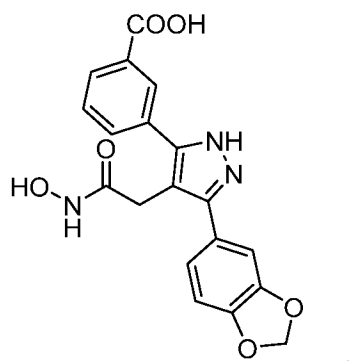
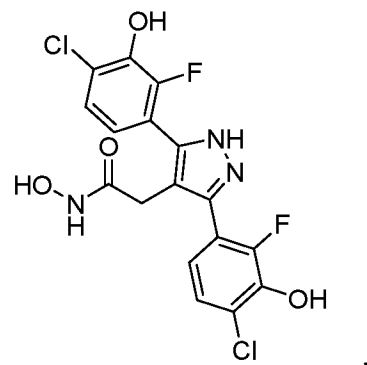
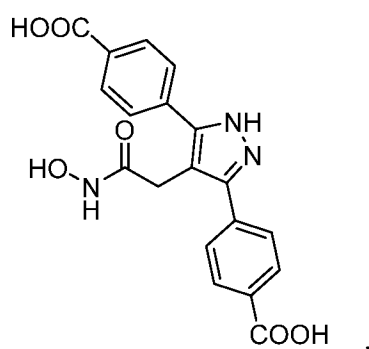
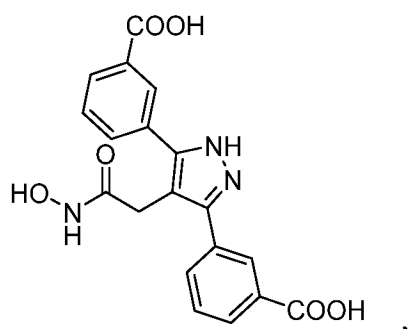
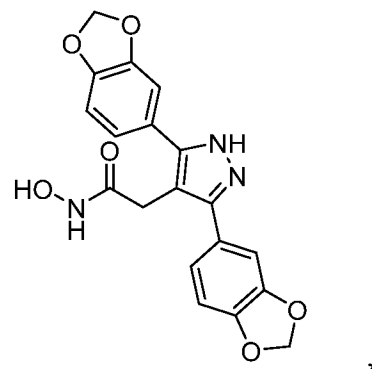
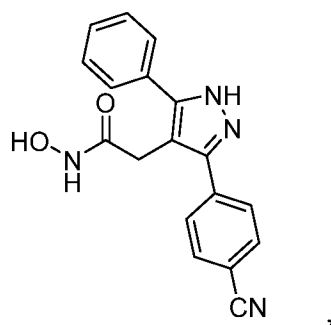
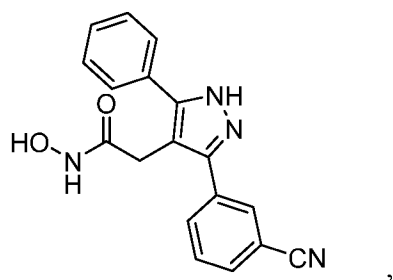
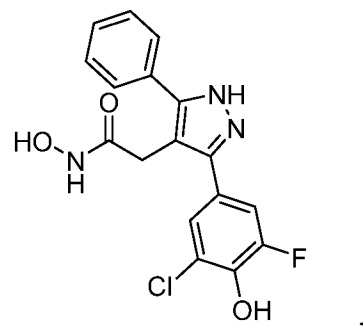
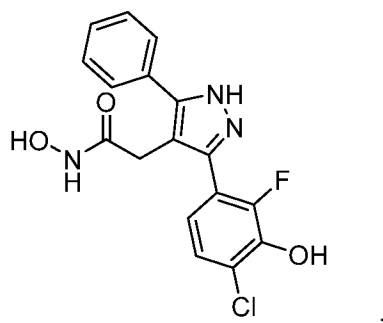
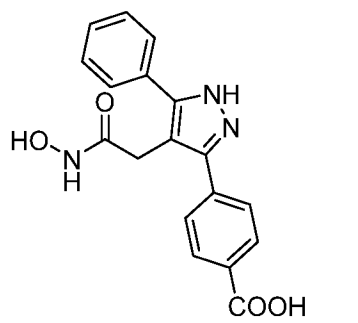
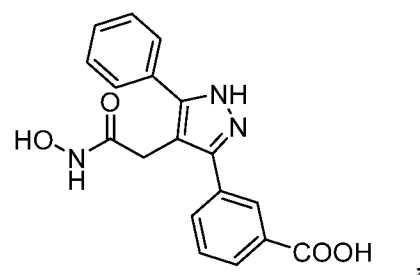
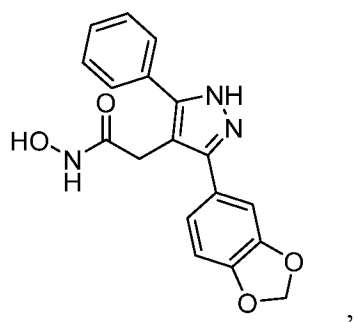
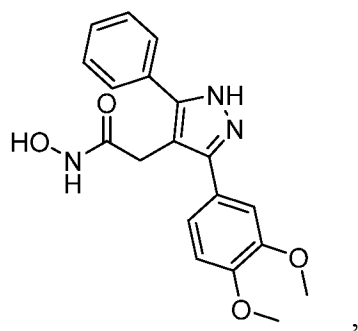
13. Соединение по любому из пп. 1-12, выбранное из группы, состоящей из:

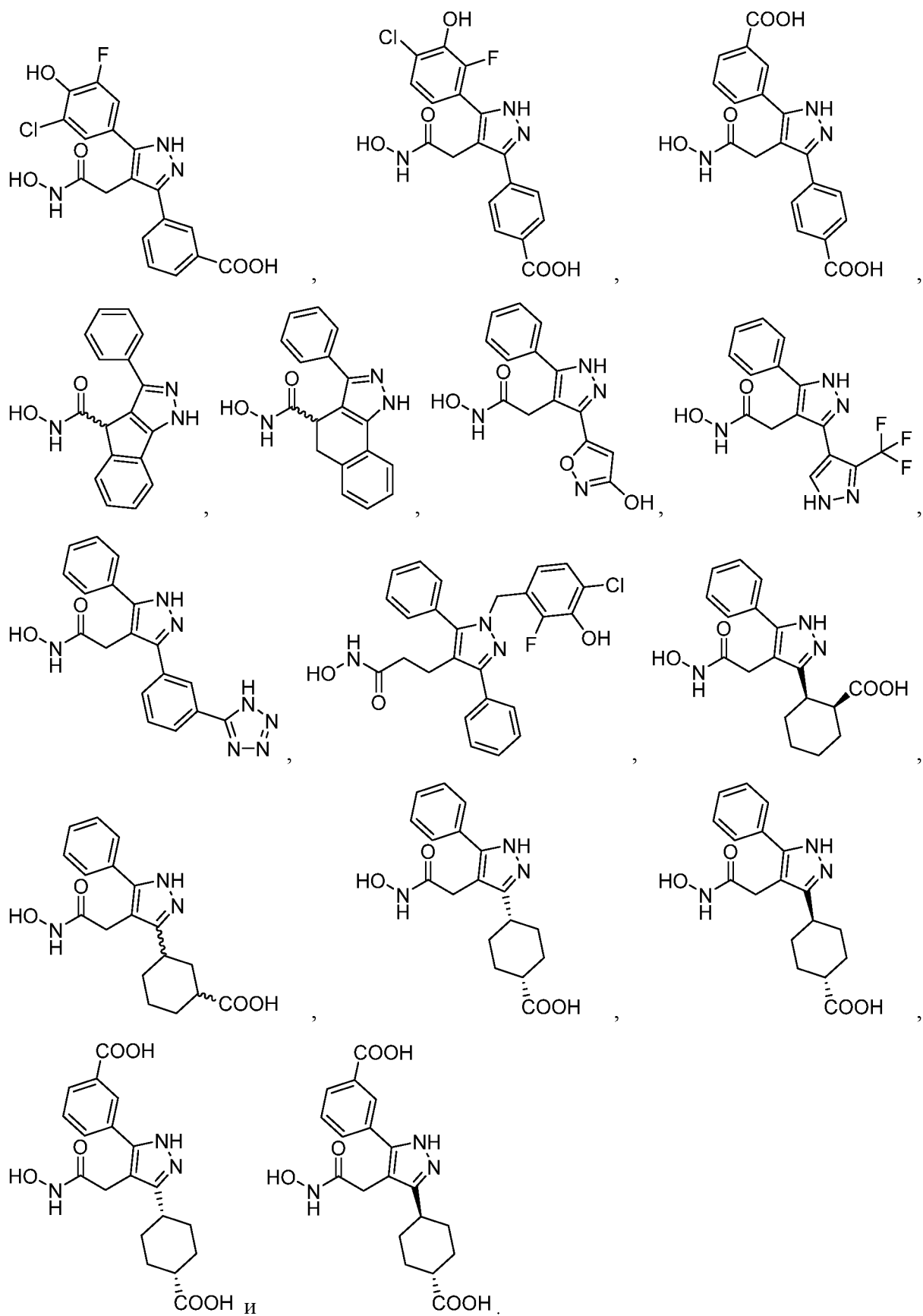




14. Соединение по любому из пп. 1-12, выбранное из группы, состоящей из:



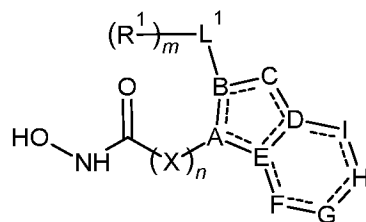




15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-14 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

16. Соединение по любому из пп. 1-14 или фармацевтическая композиция по п. 15 для применения в способе лечения организма человека или животного.

5 17. Соединение согласно следующей формуле I,



I

его отдельные энантиомеры, его отдельные диастереоизомеры, его гидраты, его сольваты, его кристаллические формы, его отдельные таутомеры или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}}\text{—}$;

B независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{\text{I}}{\underset{\text{I}}{\text{N}}}\text{—}$;

C независимо выбран из $\text{—}\text{N}=\text{}$, $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$, $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{\text{I}}{\text{N}}}\text{—}$, —O— и —S— ;

F, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\text{N}=\text{}$;

15 G, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\text{N}=\text{}$;

H, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{\text{I}}{\text{C}}}=\text{}$ и $\text{—}\text{N}=\text{}$;

I, если присутствует, независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$ и —N= ;

где, если F, G, H и I присутствуют, то:

D представляет собой $\text{—}\overset{|}{\text{C}}=\text{}$,

E независимо выбран из $\text{—}\overset{|}{\text{C}}=\text{}$ и $\text{—}\overset{|}{\text{N}}\text{—}$, и

- 5 кольцо, образованное D, E, F, G, H и I, замещено p заместителями, представленными R^2 ,

где p составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

в иных случаях, если F, G, H и I отсутствуют, то:

D независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{N}}}\text{—}$, —N= и $\text{—}\overset{\text{R}^3}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$, и

- 10 E независимо выбран из $\text{—}\overset{\text{L}^2(\text{R}^2)_p}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{}$ и —N= , где p составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из алкила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила и циклоалкенила, где L^1 и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца;

каждый X независимо выбран из $\text{C}(\text{R}^a)\text{R}^b$, NR^a и O;

- 15 X и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца, где указанное кольцо может быть необязательно конденсировано с арилом;

n составляет 1, 2, 3 или 4;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

- каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксидной, карбоксидной, —C(O)O(алкил) , —C(O)NH(алкил) , —C(O)—NH_2 , алкилсульфоно-, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной,
- 20

алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклической, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси и гидроксидов;

- 5 каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксидов, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклической, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых
10 может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси, гидроксидов и гетероарила;

- каждый R^3 независимо выбран из водорода и группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероциклила, конденсированного с арилом, гетероарила и гетероарилалкила, каждый
15 из которых может быть замещен одной или более группами, независимо выбранными из амина, галогена, циано, гидроксидов, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила,
20 каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкила, алкокси и гидроксидов; и

каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, дейтерия и C_{1-3} -алкила,

- или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в способе
25 терапии или предупреждения заболеваний и состояний, выбранных из:

- (а) болезни Альцгеймера; нефрита; повреждения почек; ишемического повреждения почек; ишемического острого канальцевого некроза; острой почечной недостаточности; воспаления мочевого пузыря; воспалительного заболевания кишечника (IBD); болезни Крона; язвенного колита; хронического воспаления; колита; фиброза; фиброзных
30 состояний; келоидов; легочной гипертензии; интерстициального заболевания легких (ILD); рака; колоректального рака;

(b) фиброза; острых фиброзных нарушений и состояний; хронических фиброзных нарушений и состояний; фиброза, встречающегося в органах и/или сопутствующего заболеваниям и состояниям, выбранным из гепатита, цирроза печени, гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, астмы, легочной гипертензии, склеродермии, фиброза кожи и внутренних органов, диабета, диабетической нефропатии, атеросклероза и фиброза кровеносных сосудов; гипертрофического рубцевания кожи; келоидов; легочного фиброза; острого рубцевания ЦНС после травматического повреждения; регенерации нейронов после инсульта или повреждения спинного мозга; облитерирующего фиброза полых структур внутри трансплантатов; хронического отторжения аллотрансплантата; нарушений заживления ран; послеоперационного рубцевания; кожных рубцов; фиброза, образовавшегося в результате гинекологических вмешательств; фиброза после операции на глазу; фиброза после ангиопластики; фиброза после операции на суставах; предотвращения локальной инвазии злокачественных кератиноцитов или рецидива и метастазирования плоскоклеточного рака (SCC);

(c) бесплодия млекопитающих; терапевтического применения для лечения млекопитающих методом экстракорпорального оплодотворения (IVF);

(d) заражений нематодами; заражений, обусловленных *Teladorsagia circumcincta*; заражений, обусловленных *Haemonchus contortus*; и заражений, обусловленных *Brugia malayi*.

18. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 17, где

каждый из L^1 и L^2 независимо выбран из группы, состоящей из арила, гетероциклила, гетероарила, циклоалкила и циклоалкенила, где L^1 и L^2 могут быть соединены вместе с образованием кольца;

каждый X независимо выбран из $C(R^a)R^b$, NR^a и O;

n составляет 1, 2, 3 или 4;

m составляет 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

каждый R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно,

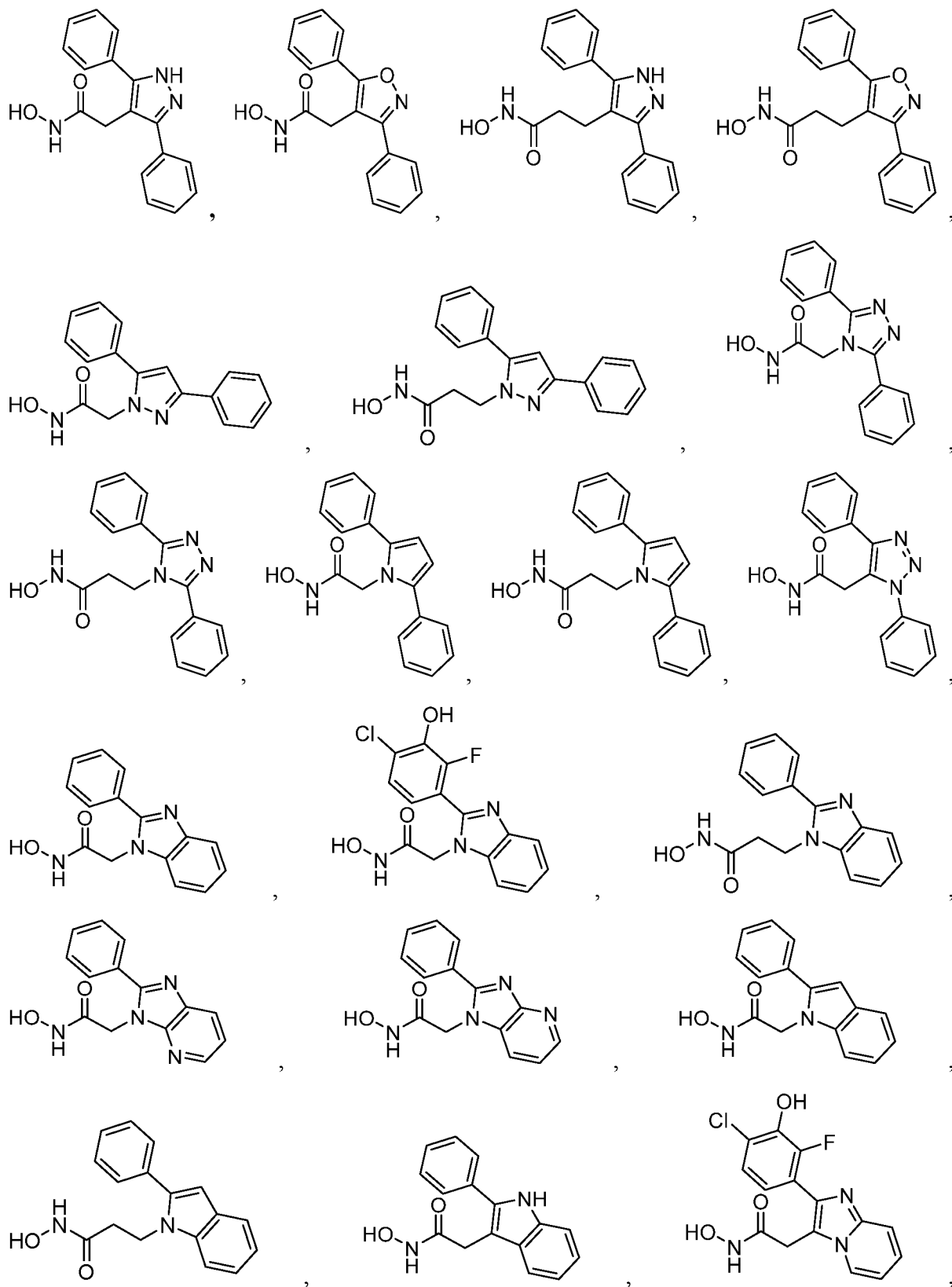
функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклильной, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо
5 выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси и гидроксид;

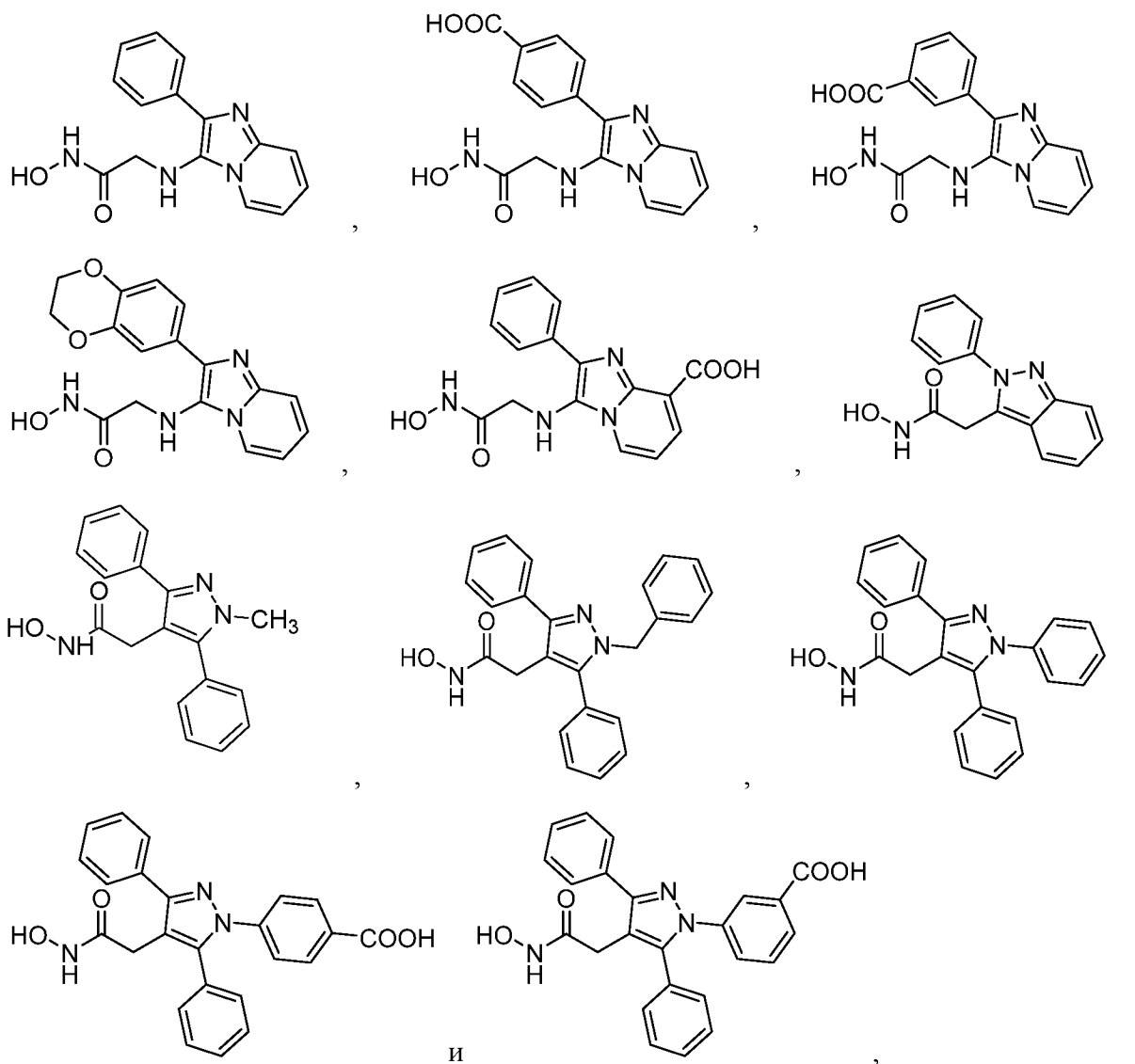
каждый R^2 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, гидроксид, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, $-C(O)-NH_2$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, арилалкильной, гетероциклильной, гетероарильной и гетероарилалкильной группы, каждая из которых
10 может быть дополнительно замещена одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкокси и гидроксид;

каждый R^3 независимо выбран из водорода и группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила, каждый из которых может быть замещен одной или более группами, независимо выбранными из амино, галогена, циано, гидроксид, карбокси, $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(\text{алкил})$, алкилсульфоно, функциональной группы с кислотным водородом, алкокси, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, арилалкила, гетероциклила, гетероарила и гетероарилалкила,
15 каждый из которых может быть дополнительно замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, карбокси, циано, алкила, алкокси и гидроксид; и

каждый из R^a и R^b независимо выбран из водорода, дейтерия и C_{1-3} -алкила.

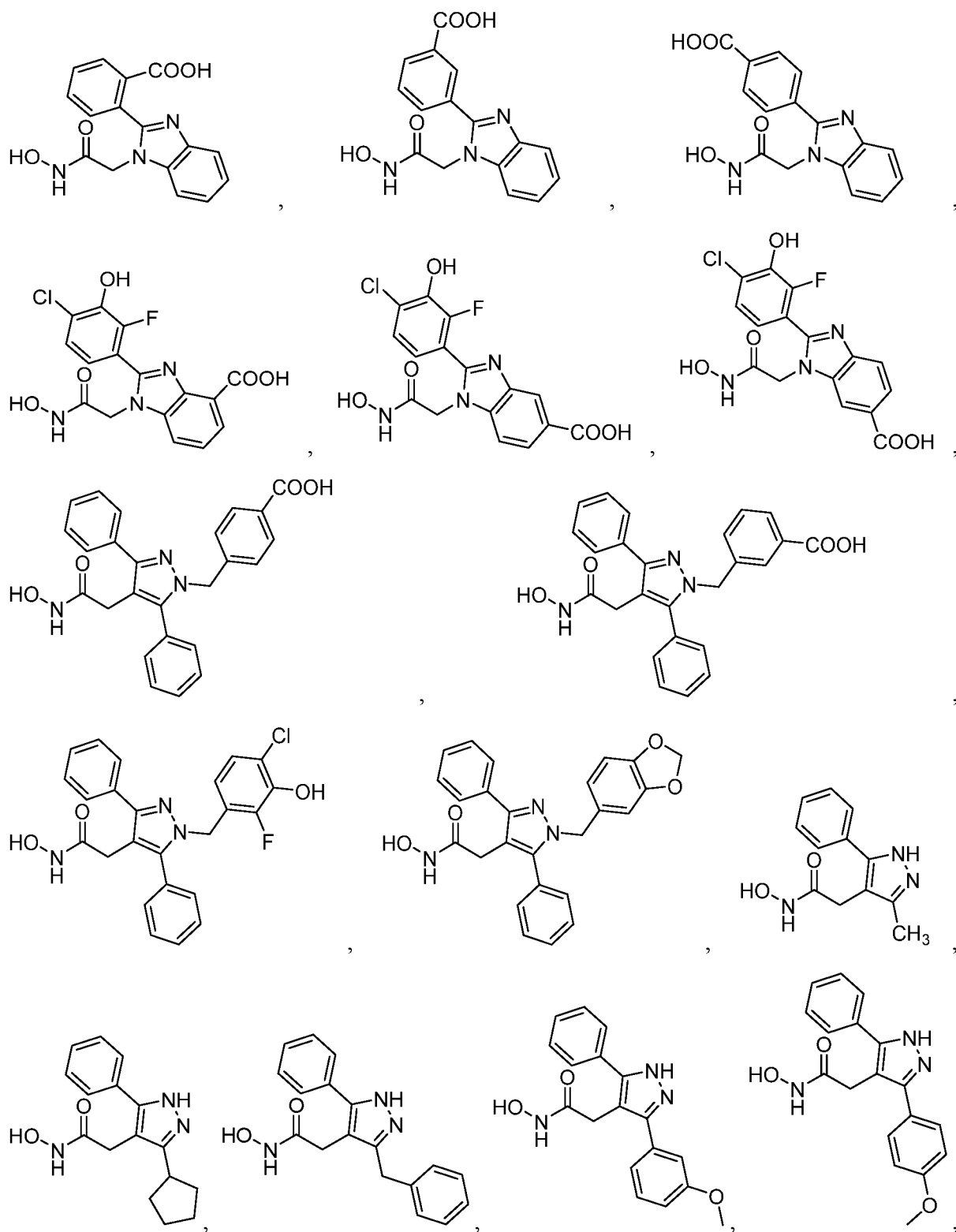
19. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

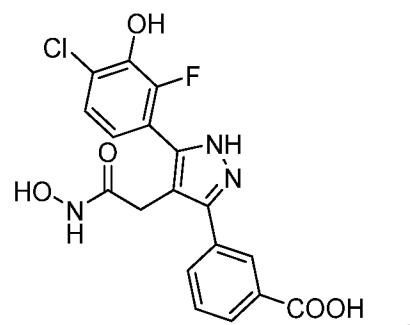
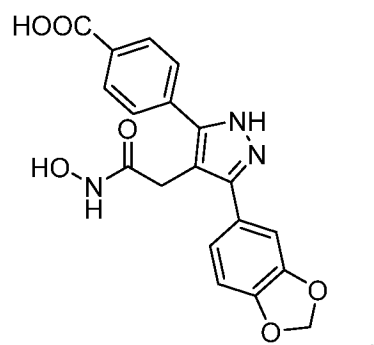
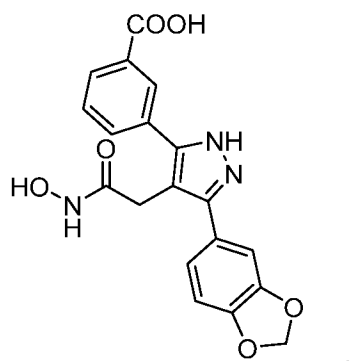
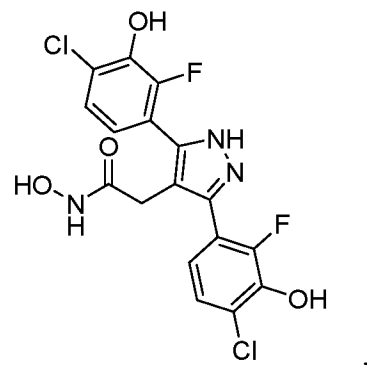
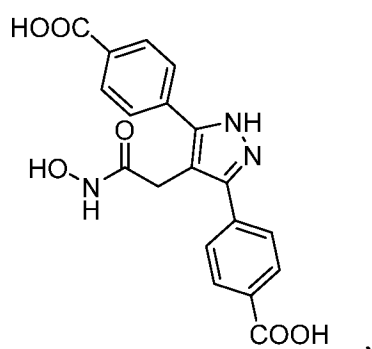
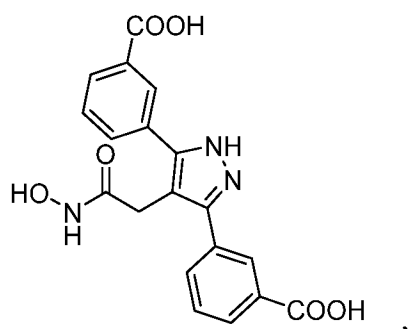
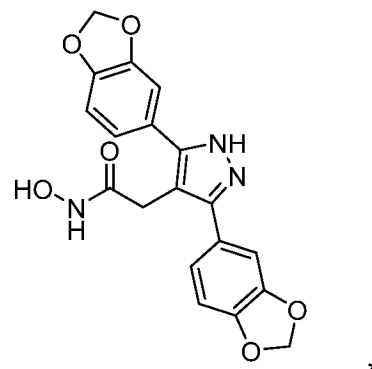
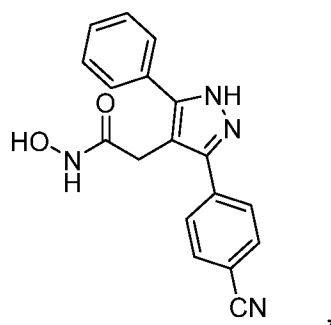
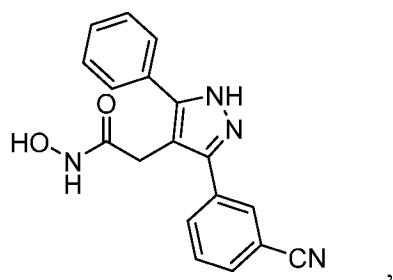
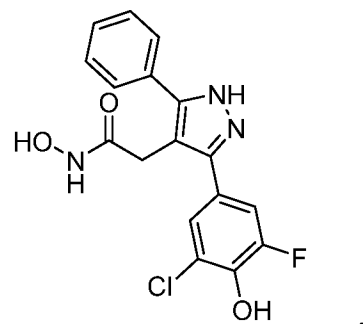
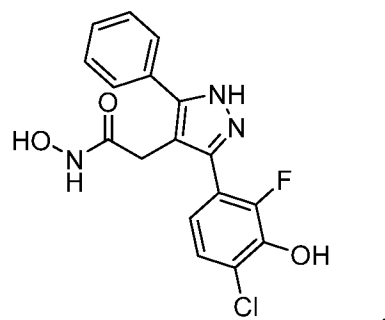
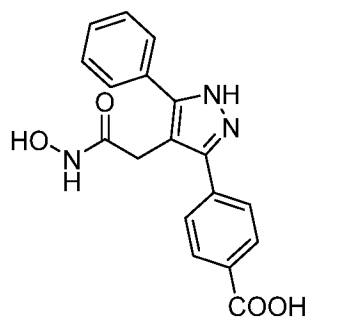
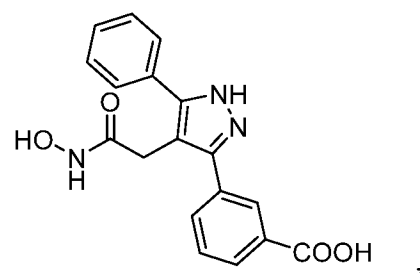
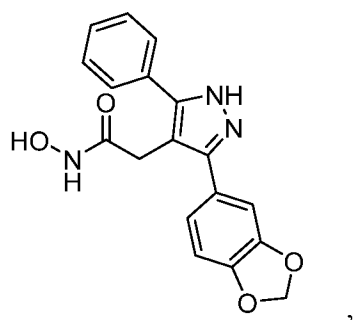
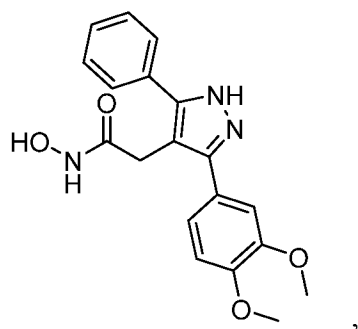


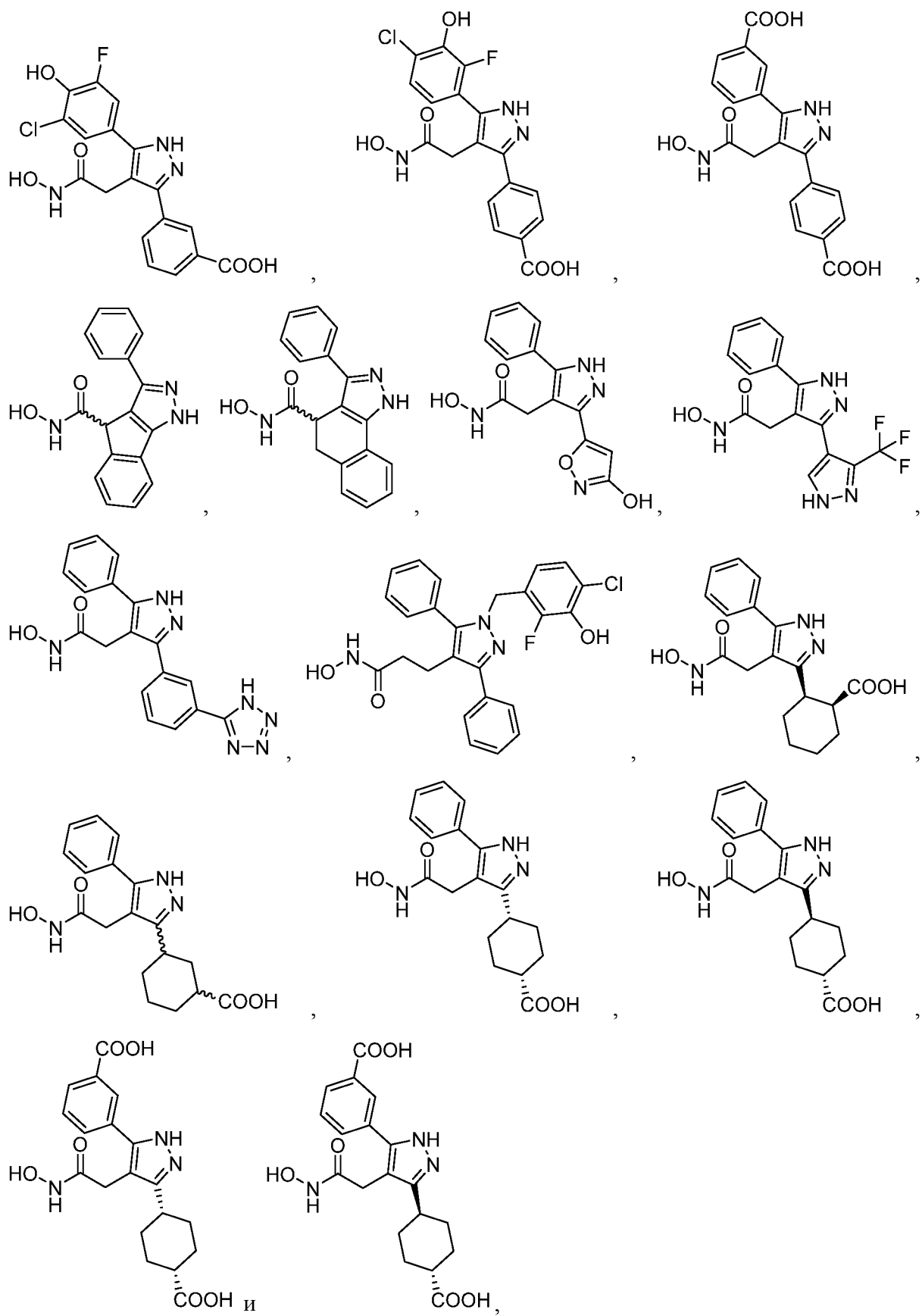


5 его отдельные энантиомеры, его отдельные диастереоизомеры, его гидраты, его сольваты, его кристаллические формы, его отдельные таутомеры или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для применения в способе по п. 17.

10 20. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

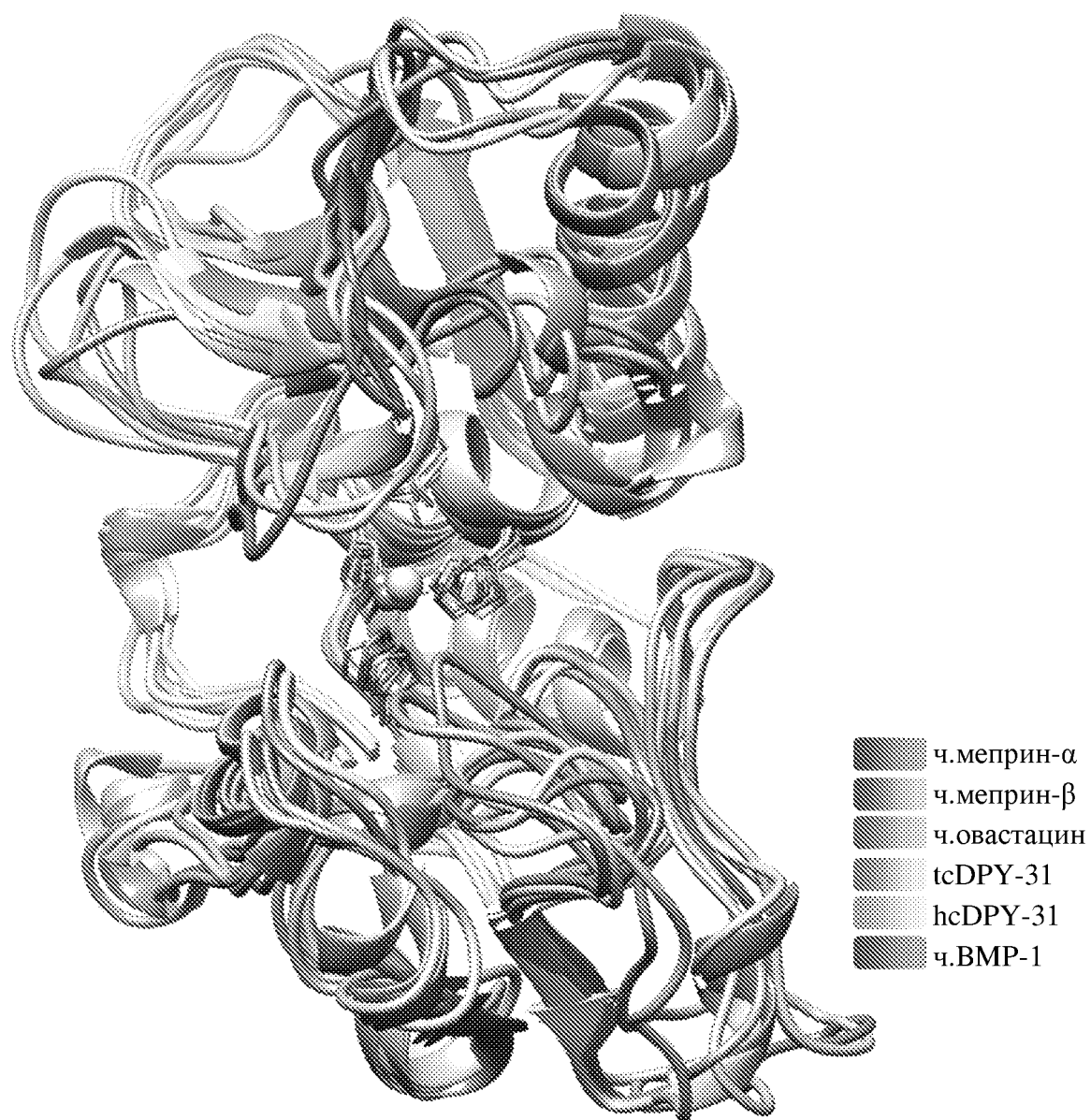






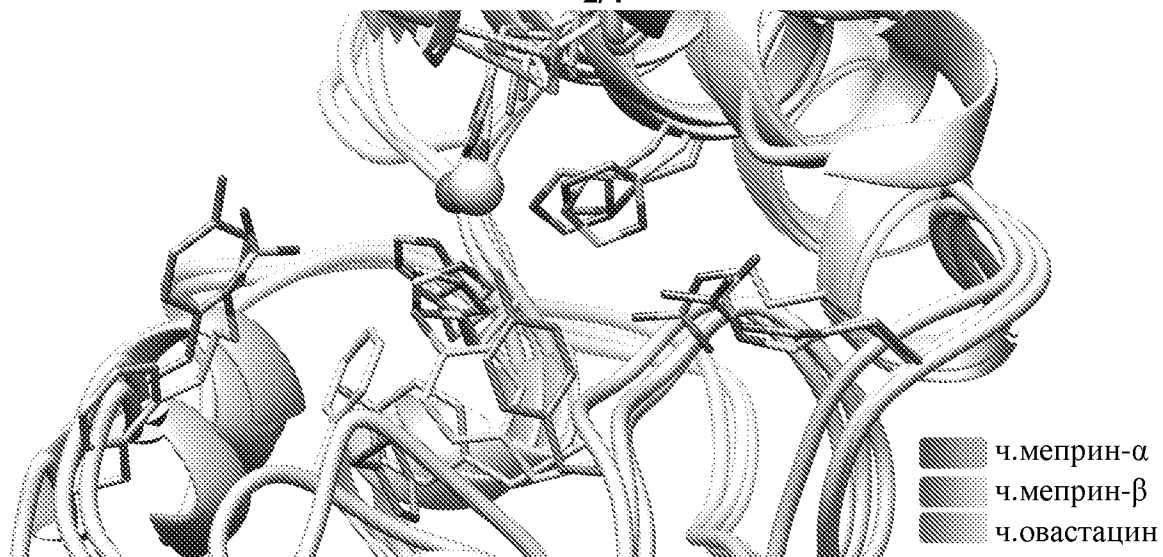
его отдельные энантиомеры, его отдельные диастереоизомеры, его гидраты, его сольваты, его кристаллические формы, его отдельные таутомеры или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, для

5 применения в способе по п. 17.

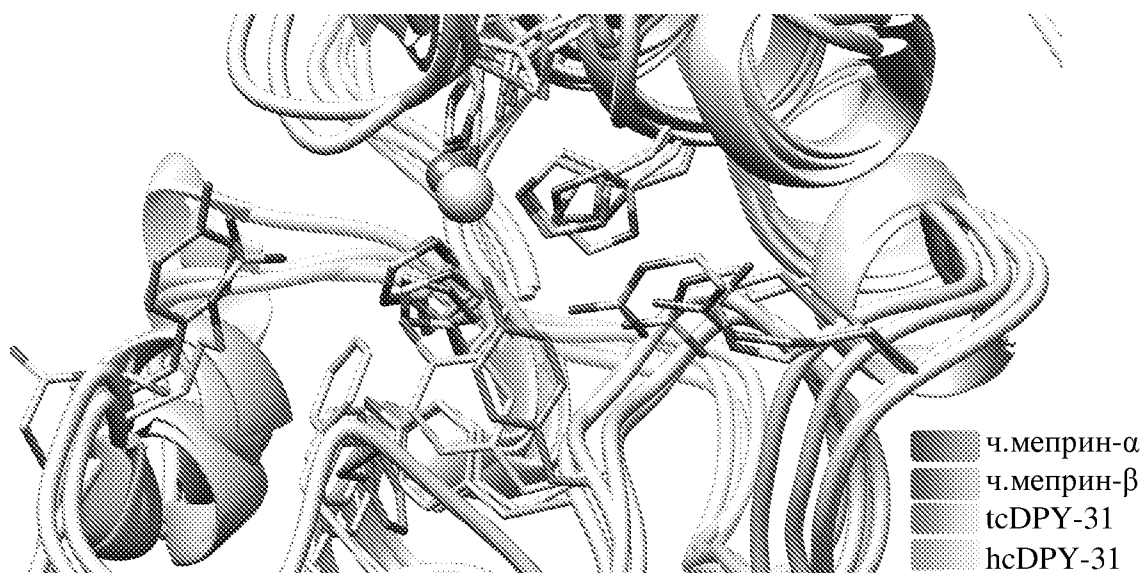


Фиг. 1

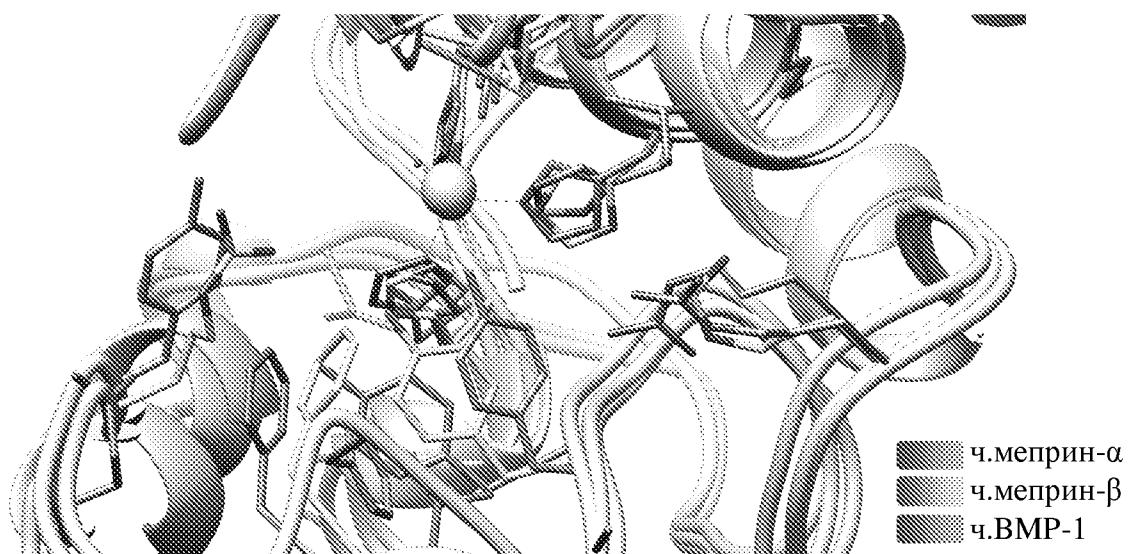
2/4



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

ч.меприн_бета	-----MDLWNLSW-FLFLDAL-----LVISGL	21
ч.меприн_альфа	-----MAWIRSTCILFFTTLLFAHIAA-----VPIKYL	27
ч.овастацин	-----MEGVGGLWPWVLGLLSLPGVILGAPLAS-----SCAGACGTSFP	39
DPY-31_C.elegans	-----MHKIFIIIFGLL-----SLCAAHSLRDLNKNDEE-DPPSSAP--GVRKRMM	43
DPY-31_T.circumcincta	MSLLRCTTLLLVVAIALPPCILGYSLHDSRLDDFLTESAADRRPRPTTAAQRRLMGL	60
DPY-31_H.contortus	MSLLRSASLLLVVTAALPPCTLGYSLHDSRLDDVIAEFTAERRPRRLATPAQRRLMGL	60
*		
ч.меприн_бета	A-----TPENFDVDGGM-----DQDIFDINEGLGLD-----	47
ч.меприн_альфа	P-----EENVHDADFGE-----QKDI SEINLAAGLD-----	53
ч.овастацин	D-----GLTPEGTQASG-----DKDIPAINQGLILEETPESSF	72
DPY-31_C.elegans	SEEDQKTVDYMDKLNKLADKHPPEIERHKNP-ELVAWDR----KRDSVL-NPEEQGK	96
DPY-31_T.circumcincta	TEEQYKTVHFYLNKLKELGNQRHPEGYDKDTTKDEADKWRKMRDDIEGELL-NPEEYGR	119
DPY-31_H.contortus	TEEQHKTVQFYLDKRELGNRRHPESYNKDSPKNEAYKWRKQMRDDLKTELL-NPEKYGR	119
: : *		
ч.меприн_бета	LFEGDIRLDRAQIR-----NSIIGEKYRWPB-----TIPYVLEDSLEM	85
ч.меприн_альфа	LFQGDILLQKS--R-----NGLRDPNTRWTF-----PIPIYILADNLGL	89
ч.овастацин	LIEGDIIRPSP--F-----RLLSATSNKWPMMGGSGVVEVPFLLSSKYDE	114
DPY-31_C.elegans	FFQGDIVLYPEQAKALYEQALTEGKTRVKRKFIGNLRRWDA---SRPIIYAFDGSHTQ	152
DPY-31_T.circumcincta	HFEGDIILFPEQAKQIYENALKTGQRRVKRKFIGSDLRRWDP---TRPIVYSFDGSHTS	175
DPY-31_H.contortus	HFEGDIILFPEQAKQIYENALKTGQRRVKRKFIGSDLRRWDP---TRPIIYSFDGSHTS	175
: : *** : : *		
ч.меприн_бета	NAKGVIILNAFERYRLKTCIDFKPWA--GETNYISVFKSGSGCWSSVGNRRVGK-QELSIGA	142
ч.меприн_альфа	NAKGAILYAFEMFRLKSCVDFKPYE--GESSYIIFQQFDGCWSEVGDQHVQG--NISIGQ	145
ч.овастацин	PSRQVILEALAEFERSTCIRFVTYQ--DQDFISIIPMYGCFSSVGRSG-GM-QVVS LAP	170
DPY-31_C.elegans	REQRIIELALEHWHNITCLNFQRNDQANSGRNIVFTDVGDCASNVRHPLGEEQLVSLAP	212
DPY-31_T.circumcincta	REQRIIELALEHWHNITCLNFVRNDNANSGRNIVFTDVGDCASNVRHPLGEEQLVSLAP	235
DPY-31_H.contortus	REQRIIELALEHWHNITCLNFVRNDNANKGNRIVFTDVGDCASNVRHPLGEEQLVSLAP	235
: * *: : *: * . . . * . ** * . ** *		
ч.меприн_бета	S_2 NCDR--IATVQHEFLHALGFWHEQSRSDRDDYVRIMWDRILSGREHNFTYSDDISLSLN	200
ч.меприн_альфа	GCAY--KAIIEHEILHALGFYHEQSRDTRDDYVNIWWDQILSGYQHNFDTYDDSLITDLN	203
ч.овастацин	TCLOKGRGIVLHELMHVLGFWHEHTRADRDRYIRVNWNEILPGFEINFIKS--QSSNML	227
DPY-31_C.elegans	ECIR--LGVIAHEVAHALGFWHEQSRPDRDQYVTVRWENIDKDSKGQFLKEDPDDVDNAG	270
DPY-31_T.circumcincta	ECIR--LGVIAHEVAHALGFWHEQSRPDRDQFVNVWRWENIDKDSKGQFLKEDPDDVDNAG	293
DPY-31_H.contortus	ECIR--LGVIAHEVAHALGFWHEQSRPDRDQFVNVWRWENIDKDSKGQFLKEDPDDVDNAG	293
* : ** * . *** : * : * : * : * : *		
ч.меприн_бета	S_2 VPYDYTSVMHYSKTAQON-GTEPTIVTRISDFEDVIGORMDFSDDLKLNQLYNCS---	256
ч.меприн_альфа	TPYDYESLMHYQPFSEFNKNASVPTITAKIPEFNSIIGORLDFSADLERLNRMYNCT---	260
ч.овастацин	TPYDYSVMHYGRLAFSRRG-LPTITPL-WAPSVHIGORWNLSASDITRVLKLYGCS---	282
DPY-31_C.elegans	VPYDYGSI MHYRSKAFSKFDDLYTISTYVTDYQKTIGORDQLSFNDIRLMNKIYCSAVCP	330
DPY-31_T.circumcincta	VPYDYGSI MHYRSKAFSRYDDLYTISTFVTDYQKTIGORDQLSFNDIRLMNKIYCSNVCS	353
DPY-31_H.contortus	VPYDYGSI MHYRSKAFSRYDDLYTISTFVTDYQKTIGORDQLSFNDIRLMNKIYCSNVCS	353
. **** *: *** : * . ** . **** : * * : : * *		
ч.меприн_бета	SSLSFMDSCSFELENVCGMIQSSGDNADWQRV---SQVPRGPESDHS-NMGQCQ--GSG	309
ч.меприн_альфа	THTLLDHCTFEKANICGMIQGTDRDDTDWAHQ---DSAQ-AGEVDHT-LLGQCT--GAG	312
ч.овастацин	PSGPRPRGRGSHAH-STGRSPAP-ASLSLQRLLEALS AESRSPDPSSAGGQVPVPAGPG	340
DPY-31_C.elegans	SKLPCQRG-GYTDPRRCDCRCPC-----DGF-TGQYCEQVMMPG	366
DPY-31_T.circumcincta	RKLPCQRG-GYTDPRRCDCRCPC-----DGF-TGQFCEQVMMPG	389
DPY-31_H.contortus	RKLPCQRG-GYTDPRRCDCRCPC-----DGF-TGQFCEQVMMPG	389
. . *		
ч.меприн_бета	FFMHFDS---SSVNVGATAVLESRTLYPKRGFQCLQFYL---YNSGSE-SDQLNIYIREY	362
ч.меприн_альфа	YFMQFST---SSGSAEEAALLESRIYLPKRKQCLQFFY---KMTGSP-SDRLVWVWRD	365
ч.овастацин	ESPH-----GWESPALKKLSAEASARQPQTILASSPRSRPGAGPVAQEQS WLAVG	391
DPY-31_C.elegans	YGATCGGKISLTRST---RISSPGYPREF-----KEGQECSWLLVA	405
DPY-31_T.circumcincta	YGAVCGGRIQVNGGWT---KFSSPGYPREF-----KEGQECSWLLVA	428
DPY-31_H.contortus	YGAVCGGRIQVNSGWT---RFSSPGYPREF-----KEGQECSWLLVA	428
. . : :		

ч.меприн_бета	SADNVDGNLTLVEEIK-----EIP TGSWQLYHVTL	392
ч.меприн_альфа	DSTGNVRKLVKVQTFQ-----GDDDHNNKIAHVVL	395
ч.овастацин	STKP-----TVPSSEAGIQPV--	407
DPY-31_C.elegans	PPGHIV-EFQFIGEFEMYCKIRHSLCMDYVEVRNSTDFANTGMRYCCYGPPTIRRSATT	464
DPY-31_T.circumcincta	PHGQVV-EMQFIGEFEMYCKVRHSLCMDYVEVRNSTDFANTGMRYCCYGPSTIRSATT	487
DPY-31_H.contortus	PPGQVV-EMQFIGEFEMYCKVRHSLCMDYVEVRNSTDFANTGMRYCCYGPSTIRSATT	487
	:	.
ч.меприн_бета	KVTKKFRVVFEGRKG-----SG-ASL	412
ч.меприн_альфа	KEEQKFRYLFQGTGK-----DPQNST	416
ч.овастацин	-----PVQGGSPALPGG-----CVPRNHF	425
DPY-31_C.elegans	DMVVLFRSFYRGGKGFEARARAVPEAGNWNWSWPWTACSATCGACGSRMRTRTCTPPGNAC	524
DPY-31_T.circumcincta	DLVVLFRSFYRGGRGFEARARALPANGQWASWSPWTPCTASCGACGSRMRTRVCSHG-AC	546
DPY-31_H.contortus	DLVVLFRSFYRGGRGFEARARALPANGQWASWTPWTPCTASCGACGSRMRTRVCPHG-AC	546
	.	*
ч.меприн_бета	GGLSIDDINLSETRCPHHIWHIRNFTQFIGS--PNGTLYSPFFYSSKGYAFQIYLNLAHV	470
ч.меприн_альфа	GGIYLDITLTETPCPTGVWTVRNFSSQVLENTSKGDKLQSPRFYNSEGYGFGVTLYPNR	476
ч.овастацин	KGMSD-----	431
DPY-31_C.elegans	SGEPVETQICNTQACTGMC-----AQKR	547
DPY-31_T.circumcincta	AGEPVENQVCNTHPCNGLC-----AHKK	569
DPY-31_H.contortus	PC-----	548
ч.меприн_бета	TN---AGIYFHLISGA---NDDQLQWPCPWQQATMTLLDQNPDIRQRMSNQRSITTDPFM	524
ч.меприн_альфа	ESSGYLRLAFHVCSGE---NDAILEWPVENRQVITILDQEPDVRNRMSSSMVFTTSKSH	533
ч.овастацин	-----	
DPY-31_C.elegans	EEEGQCGGFLSLLRGVRCRQEKTVMAPCENACCPGFTL-----	585
DPY-31_T.circumcincta	TEDGECGGFLALLRGVRCRQERTVMEPCENACCPGFSV-----	607
DPY-31_H.contortus	-----	
ч.меприн_бета	--TTDNGNYFWDPRPSKVGTVALFNSNGTQFRGGGYGTSAFITHERLKS RDFIKGDDVYIL	582
ч.меприн_альфа	TSPAINDTVIWDRPSRVGTYHTD---CNCFRSIDLGWSGFISHQMLKRRSFLKNDLLIF	590
ч.овастацин	-----	
DPY-31_C.elegans	-----	
DPY-31_T.circumcincta	-----	
DPY-31_H.contortus	-----	
ч.меприн_бета	LTVEDISHLNSTQIQLT-----	600
ч.меприн_альфа	VDFEDITHLSQTEVPTKGKRLSPQGLILQGQEQVSEEGSGKAMLEELPVSLSQGQPSR	650
ч.овастацин	-----	
DPY-31_C.elegans	-----	
DPY-31_T.circumcincta	-----	
DPY-31_H.contortus	-----	
ч.меприн_бета	-----APSVQDLCSKTTCKNDGVCTVRDGKAECRCQSGEDWWYMG ERCE	644
ч.меприн_альфа	QKRSVENTIGPLEDHNWPQYFRDPCDPNPCQNDGICVNVKGMASCRCISGHAFYTG ERCC	710
ч.овастацин	-----	
DPY-31_C.elegans	-----QRGRCV	591
DPY-31_T.circumcincta	-----VGRCV	613
DPY-31_H.contortus	-----	
ч.меприн_бета	KRGSTRDTIVIAVSSTVAVFALMLIITLVSVYCTRKKYRERMSSNRPNLTPQNQHAF	701
ч.меприн_альфа	AVQVHGSVLGMVIGGTAGVIFLTFSI--IAILSQRPRK-----	746
ч.овастацин	-----	
DPY-31_C.elegans	R-----	592
DPY-31_T.circumcincta	R-----	614
DPY-31_H.contortus	-----	

Фиг. 5 (продолж.)