

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.13

(21) Номер заявки
201792255

(22) Дата подачи заявки
2016.05.06

(51) Int. Cl. A61K 31/42 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ДЕАЦЕТИЛАЗ ГИСТОНОВ И КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/158,379

(32) 2015.05.07

(33) US

(43) 2018.06.29

(86) PCT/US2016/031329

(87) WO 2016/179550 2016.11.10

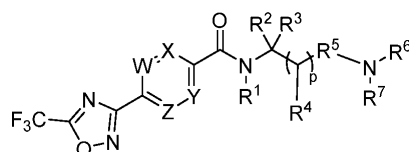
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИЭЙЧДИАЙ ФАУНДЭЙШН, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Домингез Селиа, Мейллард Майкл К.,
Бречча Перла, Хоган Алан Ф.,
Джарвис Ребекка Е., Лакхерст
Кристофер А., Севилл-Стоунс
Элизабет А., Стотт Эндрю Дж., Ван
Де Пёл Аманда, Уолл Майкл, Вишарт
Грант (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2013006408
US-A1-20090048228
US-A1-20150057238
WO-A1-2013033085
WO-A1-2013009830

(57) Предложены определенные ингибиторы деацетилаз гистонов (HDAC) формулы I, содержащие их композиции и способы их применения.



Формула I

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно 35 U.S.C. §119(e) по предварительной заявке США 62/158,379, поданной 7 мая 2015 г., полностью включенной в настоящую заявку посредством ссылки.

Область изобретения

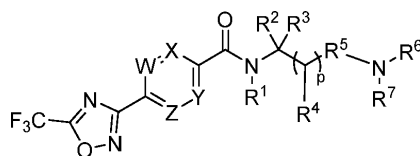
В настоящем изобретении предложены определенные ингибиторы деацетилаз гистонов (HDAC), содержащие их композиции и способы их применения.

Уровень техники

Деацетилазы гистонов (HDAC) представляют собой цинксодержащие ферменты, катализирующие удаление ацетильных групп из ε-аминоконцов остатков лизина, кластеризующихся возле аминоконцов нуклеосомальных гистонов. Известно 11 металлзависимых деацетилаз гистонов человека, разделенных на четыре класса на основании структуры их вспомогательных доменов. Класс I включает HDAC1, HDAC2, HDAC3 и HDAC8, и указанные деацетилазы гистонов гомологичны белку дрожжей RPD3. HDAC4, HDAC5, HDAC7 и HDAC9 относятся к классу IIa и гомологичны HDAC1 дрожжей. HDAC6 и HDAC10 содержат два каталитических сайта и относятся к классу IIb, тогда как HDAC11 в каталитическом центре содержит консервативные остатки, которые присущи как деацетилазам класса I, так и класса II, и иногда их относят к классу IV.

Краткое описание

Предложено соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, оптический изомер или смесь его оптических изомеров; где R¹ выбран из H и C₁-C₃ алкила;

p равен 0;

R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членную циклоалкильную группу, необязательно содержащую в качестве заместителей один или два C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ галогеналкила или галогена; или

p равен 1;

R² представляет собой H;

R³ и R⁴ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильную группу, причем указанная циклопропильная группа необязательно содержит в качестве заместителей одну или две галогеновые группы;

R⁵ представляет собой C₀-C₃ алкилен;

R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, каждое из которых необязательно содержит от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, 3- или 4-членного циклоалкокси, 3- или 4-членного циклоалкила, 3- или 4-членного гетероциклоалкила, содержащего от одного до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₆-C₁₂ арила, циано, галогена и 5-12-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем C₆-C₁₂ арил, 3- или 4-членный циклоалкил и 5-12-членный гетероарил необязательно дополнительно содержат от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, циано и галогена; или

R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетеробифицическую группу, выбранную из

5-азаспиро[2.4]гептан-5-ила,

5-азаспиро[2.5]октан-5-ила,

2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ила,

2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ила,

3-азабицикло[3.2.1]октан-5-ила и

6-азаспиро[2.5]октан-6-ила,

каждый из которых необязательно содержит от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, 3- или 4-членного циклоалкокси, 3- или 4-членного циклоалкила, 3- или 4-членного гетероциклоалкила, содержащего от одного до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₆-C₁₂ арила, циано, галогена и 5-12-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем C₆-C₁₂ арил, 3- или 4-членный циклоалкил и 5-12-членный гетероарил необязательно дополнительно со-

держат от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, циано и галогена;

W представляет собой CR⁸;

X представляет собой CR⁹;

Y представляет собой CR¹⁰;

Z представляет собой CR¹¹;

каждый из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила и галогена.

Также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, и фармацевтически приемлемого носителя. Также предложен способ лечения состояния или нарушения, опосредованного по меньшей мере одной деацетилазой гистонов, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Подробное описание изобретения

Предполагается, что следующие слова, фразы и обозначения, используемые в настоящем описании, в общем случае имеют значения, представленные ниже, за исключением случаев, когда в контексте, в котором они использованы, указано иное.

Тире ("-"), не находящееся между двумя буквами или обозначениями, используется для обозначения точки прикрепления заместителя. Например, -CONH₂ присоединяется через атом углерода.

Под терминами "необязательный" или "необязательно" подразумевается, что описанное далее событие или обстоятельство может произойти или не происходить, и что указанное описание включает примеры, при которых событие или обстоятельство происходит, и примеры, при которых оно не происходит. Например, "необязательно замещенный алкил" включает как "алкил", так и "замещенный алкил", как определено ниже. Специалисту в области техники будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, не предполагается, что такие группы не предназначены для введения любого замещения или замещения фрагментов, которые являются пространственно затрудненными, синтетически невозможными и/или нестабильными сами по себе.

"Алкил" охватывает прямую цепь и разветвленную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода, например от 1 до 8 атомов углерода, как, например, от 1 до 6 атомов углерода. Например, C₁-C₆ алкил охватывает алкил как с прямой, так и с разветвленной цепью, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, 3-метилпентил и т.п. Алкилен представляет собой другую разновидность алкила, относящуюся к тем же остаткам, что и алкил, но содержащую две точки прикрепления. Алкиленовые группы обычно содержат от 2 до 20 атомов углерода, например от 2 до 8 атомов углерода, как, например, от 2 до 6 атомов углерода. Например, C₀ алкилен означает ковалентную связь и C₁ алкилен представляет собой метиленовую группу. В случае если обозначен алкильный остаток, содержащий конкретное количество атомов углерода, предполагается, что он включает все геометрические изомеры, содержащие указанное количество атомов углерода; так, например, "бутил" включает н-бутил, втор-бутил, изо-бутил, "пропил" включает н-пропил и изопропил.

Термин "алкилен" охватывает бирадикал с прямой и разветвленной цепью, содержащий указанное количество атомов углерода, обычно от 1 до 20 атомов углерода, например от 1 до 8 атомов углерода, как, например, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры C₁-C₄ алкилена включают метилен, 1,1-этилен, 1,2-этилен, 1,1-пропилен, 1,2-пропилен, 1,3-пропилен, 1,1-бутилен, 1,2-бутилен, 1,3-бутилен, 1,4-бутилен, 2-метил-1,2-пропилен и 2-метил-1,3-пропилен. Под "алкокси" понимают алкильную группу, содержащую указанное количество атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик, как, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, изопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси, 3-метилпентокси и т.п. Алкоксигруппы обычно содержат от 1 до 6 атомов углерода, присоединенных через кислородный мостик.

"Алкиламино" относится к -NH-алкильной группе, где алкил является таким, как описано в настоящей заявке.

"Диалкиламино" относится к -N(алкил)(алкил) группе, где алкил является таким, как описано в настоящей заявке. "Амино" относится к группе -NH₂.

"Арил" означает ароматическое углеродное кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода, например от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, нафтил). В других случаях полициклические арильные группы могут включать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), сконденсированное с ароматическим коль-

цом, при условии, что указанная полициклическая арильная группа связана с основной структурой посредством атома в ароматическом кольце. Так, 1,2,3,4-тетрагидронафтаден-5-ильная группа (где указанный фрагмент связан с основной структурой посредством ароматического атома углерода) рассматривается как арильная группа, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ил (где указанный фрагмент связан с основной структурой посредством неароматического атома углерода) не рассматривается как арильная группа. Аналогичным образом, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где указанный фрагмент связан с основной структурой посредством ароматического атома углерода) рассматривается как арильная группа, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ильная группа (где указанный фрагмент связан с основной структурой посредством неароматического атома азота) не рассматривается как арильная группа. Однако термин "арил" не охватывает или не перекрывается с термином "гетероарил", описанным в настоящей заявке, независимо от точки присоединения (например, как хинолин-5-ил, так и хинолин-2-ил представляют собой гетероарильные группы). В некоторых случаях арил представляет собой фенил или нафтил. В конкретных случаях арил представляет собой фенил.

Бивалентные радикалы, образованные замещенными производными бензола и содержащие свободные валентности у атомов кольца, называются замещенными фениленовыми радикалами. Бивалентные радикалы, образованные из одновалентных полициклических углеводородных радикалов, названия которых заканчиваются на "-ил", путем удаления одного атома водорода от атома углерода со свободной валентностью, называют путем добавления "-иден" к названию соответствующего одновалентного радикала, например нафтильная группа с двумя точками присоединения называется нафтилиденом.

"Арил-алкил" относится к "арил-алкил-", где арил и алкил являются такими, как определено в настоящей заявке. "Циано" относится к -CN.

"Циклоалкил" означает неароматическое, полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода, например от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил и циклогексил, так же как и мостиковые, спироциклические и каркасные кольцевые группы (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что указанная полициклическая циклоалкильная группа связана с основной структурой посредством неароматического атома углерода. Так, 1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-ильная группа (где указанный фрагмент связан с основной структурой посредством неароматического атома углерода) представляет собой циклоалкильную группу, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафтаден-5-ил (где указанный фрагмент связан с основной структурой посредством ароматического атома углерода) не рассматривается как циклоалкильная группа, т.е. является арильной группой.

Термин "циклоалкокси" относится к "-О-циклоалкилу", причем циклоалкил является таким, как описано в настоящей заявке.

Термин "галоген" (halo) включает фтор-, хлор-, бром- и йод-, а термин "галоген" (haloen) включает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "галогеналкил" означает C_{1-6} алкильную группу, где указанный алкил содержит в качестве заместителя от одного галогена до полного замещения, и полностью замещенный C_{1-6} галогеналкил может быть представлен формулой C_nL_{2n+1} , где L представляет собой галоген и "n" равен 1, 2, 3 или 4; когда присутствует более одного галогена, указанные атомы галогена могут быть одинаковыми или разными и выбраны из группы, состоящей из F, Cl, Br и I, как, например, F. Примеры C_{1-4} галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются указанными, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил и т.п.

Термин "галогеналкокси" означает галогеналкил, непосредственно соединенный с атомом кислорода. Примеры включают, но не ограничиваются указанными, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторпентокси, пентафторэтокси и т.п.

"Гетероарил" обозначает ароматическое кольцо, содержащее указанное количество атомов (например, от 5 до 12 или от 5- до 10-членный гетероарил), состоящее из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S, и остальные атомы кольца представляют собой углерод. Гетероарильные группы не содержат смежных атомов S и O. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения общее число атомов S и O в гетероарильной группе не превышает 2. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения общее число атомов S и O в гетероарильной группе не превышает 1. Если не указано иное, гетероарильные группы могут быть связаны с основной структурой посредством атома углерода или азота в зависимости от валентности. Например, "пиридил" включает 2-пиридильную, 3-пиридильную и 4-пиридильную группы, и "пирролил" включает 1-пирролильную, 2-пирролильную и 3-пирролильную группы. Когда в гетероарильном кольце присутствует атом азота, если позволяет природа соседних атомов и групп, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. N^+-O). Кроме того, когда в гетероарильном кольце присутствует атом серы, если позволяет природа соседних атомов и групп, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. S^+-O или SO_2). Гетероарильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими,

трициклическими).

В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической. Примеры включают пиррол, пиразол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол), тетразол, фуран, изоксазол, оксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиadiaзол (например, 1,2,3-тиadiaзол, 1,2,4-тиadiaзол, 1,3,4-тиadiaзол), пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин. В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры включают индол, изоиндол, индазол, бензимидазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензизоксазол, бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиadiaзол, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин, 3Н-имидазо[4,5-б]пиридин, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин, 1Н-пирроло[3,2-б]пиридин, 1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин, 1Н-имидазо[4,5-б]пиридин, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-б]пиридин, 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин, 3Н-имидазо[4,5-с]пиридин, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин, 1Н-пирроло[3,2-с]пиридин, 1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин, 1Н-имидазо[4,5-с]пиридин, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]пиридин, фуро[2,3-б]пиридин, оксазоло[5,4-б]пиридин, изоксазоло[5,4-б]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-б]пиридин, фуро[3,2-б]пиридин, оксазоло[4,5-б]пиридин, изоксазоло[4,5-б]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-б]пиридин, фуро[2,3-с]пиридин, оксазоло[5,4-с]пиридин, изоксазоло[5,4-с]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-с]пиридин, фуро[3,2-с]пиридин, оксазоло[4,5-с]пиридин, изоксазоло[4,5-с]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-с]пиридин, тиено[2,3-б]пиридин, тиазоло[5,4-б]пиридин, изотиазоло[5,4-б]пиридин, [1,2,3]тиadiaзоло[5,4-б]пиридин, тиено[3,2-б]пиридин, тиазоло[4,5-б]пиридин, изотиазоло[4,5-б]пиридин, [1,2,3]тиadiaзоло[4,5-б]пиридин, тиено[2,3-с]пиридин, тиазоло[5,4-с]пиридин, изотиазоло[5,4-с]пиридин, [1,2,3]тиadiaзоло[5,4-с]пиридин, тиено[3,2-с]пиридин, тиазоло[4,5-с]пиридин, изотиазоло[4,5-с]пиридин, [1,2,3]тиadiaзоло[4,5-с]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, квиноксалин, фталазин, нафтиридин (т.е. 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-нафтиридин, 2,6-нафтиридин), имидазо[1,2-а]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-д]тиазол, 1Н-пиразоло[4,3-д]тиазол и имидазо[2,1-б]тиазол.

В других случаях полициклические гетероарильные группы могут включать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), сконденсированное с гетероарильным кольцом, при условии, что полициклическая гетероарильная группа присоединена к основной структуре посредством атома в ароматическом кольце. Например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[д]тиазол-2-ильная группа (где указанный фрагмент связан с основной структурой посредством ароматического атома углерода) рассматривается как гетероарильная группа, тогда как 4,5,6,7-тетрагидробензо[д]тиазол-5-ил (где указанный фрагмент связан с основной структурой посредством неароматического атома углерода) не рассматривается как гетероарильная группа.

"Гетероарил-алкил" относится к "гетероарил-алкил-", где гетероарил и алкил являются такими, как описано в настоящей заявке.

"Гетероциклоалкил" означает неароматическое полностью насыщенное кольцо, содержащее указанное количество атомов (например, от 3 до 10 или от 3- до 7-членный гетероциклоалкил), состоящее из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S, и остальные атомы кольца представляют собой углерод. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими (т.е. гетеромоноциклическими) или полициклическими (например, бициклическими (т.е. гетеробициклическими), включая спироциклические и мостиковые кольцевые системы). Таким образом, определение "гетеробициклический" охватывает гетеромоноциклическое кольцо, 1,1-двузамещенное циклоалкильной или гетеромоноциклической группой, а также кольцевую систему, где гетеромоноциклическое кольцо является 1,2- или 1,3-сконденсированным с другим циклоалкильным или гетеромоноциклическим кольцом (где атом углерода или азота может образовывать кольцевое соединение (в случае, если такая структура возможна с химической точки зрения)), а также кольцевую систему, где гетеромоноциклическое кольцо содержит C₁-C₂ алкильный мостик, а также кольцевую систему, где гетеромоноциклическое кольцо является 1,2-сконденсированным с ароматическим или гетероароматическим кольцом, при условии, что указанный фрагмент связан с основной структурой посредством неароматического атома углерода или азота. Примеры моноциклических гетероциклоалкильных (т.е. гетеромоноциклических) групп включают оксиранил, азиридинил, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил.

Примеры C₆ гетеробициклической группы включают 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил.

Примеры C₈-C₁₀ гетеробициклической группы, содержащей ароматическое кольцо, включают индолин-1-ил, изоиндолин-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-ил, 3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил и 7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-ил. Примеры гетеробициклических кольцевых систем, содержащих спироцикл, включают 1-окса-5-азаспиро[3.3]гептан-5-ил, 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 1,5-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил, 1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил, 1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил, 1-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил, 1-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил, 2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил, 1,5-диазаспиро[3.4]октан-5-ил, 1,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил, 2,5-диазаспиро[3.4]октан-5-ил, 2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил, 1-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил, 1-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил,

1-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил, 2-окса-5-азаспиро[3.5]нонан-5-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.5]нонан-6-ил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил, 1,5-диазапиро[3.5]нонан-5-ил, 1,6-диазапиро[3.5]нонан-6-ил, 1,7-диазапиро[3.5]нонан-7-ил, 2,5-диазапиро[3.5]нонан-5-ил, 2,6-диазапиро[3.5]нонан-6-ил, 2,7-диазапиро[3.5]нонан-7-ил, 1-окса-5-азаспиро[3.6]декан-5-ил, 1-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил, 1-окса-7-азаспиро[3.6]декан-7-ил, 2-окса-5-азаспиро[3.6]декан-5-ил, 2-окса-6-азаспиро[3.6]декан-6-ил, 2-окса-7-азаспиро[3.6]декан-7-ил, 1,5-диазапиро[3.6]декан-5-ил, 1,6-диазапиро[3.6]декан-6-ил, 1,7-диазапиро[3.6]декан-7-ил, 2,5-диазапиро[3.6]декан-5-ил, 2,6-диазапиро[3.6]декан-6-ил, 2,7-диазапиро[3.6]декан-7-ил.

Примеры гетеробициклических кольцевых систем, содержащих C₁-C₄ мостиковый-алкилен, включают 2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, 2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил, 3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил и 6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил.

Если в гетероциклоалкильном кольце присутствует атом азота, если позволяет природа соседних атомов и групп, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. N⁺-O). Примеры включают пиперидинил N-оксид и морфолинил-N-оксид. Кроме того, если в гетероциклоалкильном кольце присутствует атом серы, если позволяет природа соседних атомов и групп, он может присутствовать в окисленном состоянии (т.е. S⁺-O⁻ или -SO₂-). Примеры включают тиоморфолин S-оксид и тиоморфолин S,S-диоксид.

"Гидроксил" относится к группе -ОН. "Оксо" относится к (=O) или (O). "Нитро" относится к -NO₂.

Термин "замещенный", используемый в настоящей заявке, означает, что любой один или более атомов водорода на указанном атоме или группе замещен на соответствующий атом или группу, выбранную из указанной группы, при условии, что общепринятая валентность соответствующего атома не превышена. В случае, когда заместителем является оксо (т.е. =O), тогда замещаются два атома водорода на указанном атоме. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только тогда, когда такие комбинации приводят к получению стабильных соединений или синтетически подходящих промежуточных соединений. Под стабильными соединениями или стабильными структурами подразумевают, что соединения являются достаточно устойчивыми, для того чтобы выдержать выделение из реакционной смеси и последующую разработку в качестве агента, имеющего, по меньшей мере, практическую применимость. Если не указано иное, заместители указываются в основной структуре. Например, следует понимать, что, когда (циклоалкил)алкил указан в качестве возможного заместителя, точка присоединения данного заместителя к основной структуре находится в алкильном фрагменте.

Термины "замещенный" алкил (включая, но не ограничиваясь указанным, C₁-C₄ алкил), циклоалкил, арил, гетероциклоалкил и гетероарил, если явным образом не указано иное, относятся соответственно к алкилу, циклоалкилу, арилу, гетероциклоалкилу и гетероарилу, причем один или более (как, например, до 5, например до 3) атомов водорода замещены заместителем, независимо выбранным из -R^a, -OR^b, -O(C₁-C₂ алкил)O- (например, метилendioкси-), -SR^b, гуанидина (-NHC(=NH)NH₂), гуанидина, где один или более атомов водорода гуанидина замещены на C₁-C₄ алкильную группу, -NR^bR^c, галоген, циано, оксо (в качестве заместителя для гетероциклоалкила), нитро, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c и -NR^cSO₂R^a, где R^a выбран из C₁-C₆ алкила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила;

R^b выбран из H, C₁-C₆ алкила, арила и гетероарила; и

R^c выбран из водорода и C₁-C₄ алкила; или

R^b и R^c и атом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильную группу; и

где каждый из C₁-C₆ алкила, циклоалкила, арила, гетероциклоалкила и гетероарила необязательно содержит один или более заместителей, как, например, один, два или три заместителя, независимо выбранных из C₁-C₄ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, арила, гетероарила, арил-C₁-C₄ алкила-, гетероарил-C₁-C₄ алкила-, C₁-C₄ галогеналкила-, -OC₁-C₄ алкила, -OC₁-C₄ алкилфенила, -C₁-C₄ алкил-ОН, -C₁-C₄ алкил-О-C₁-C₄ алкила, -OC₁-C₄ галогеналкила, галогена, -ОН, -NH₂, -C₁-C₄ алкил-NH₂, -N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкил), -NH(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкилфенил), -NH(C₁-C₄ алкилфенил), циано, нитро, оксо (в качестве заместителя для гетероарила), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ алкила, -CON(C₁-C₄ алкил)(C₁-C₄ алкил), -CONH(C₁-C₄ алкил), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C₁-C₄ алкил)C(O)(C₁-C₄ алкил), -N(C₁-C₄ алкил)C(O)(фенил), -C(O)C₁-C₄ алкила, -C(O)C₁-C₄ фенила, -C(O)C₁-C₄ галогеналкила, -OC(O)C₁-C₄ алкила, -SO₂(C₁-C₄ алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁-C₄ галогеналкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ алкил), -SO₂NH(фенил), -NHSO₂(C₁-C₄ алкил), -NHSO₂(фенил), и -NHSO₂(C₁-C₄ галогеналкил).

Соединения, описанные в настоящей заявке, включают, но не ограничиваются указанными, их оптические изомеры, рацематы и другие смеси. В таких случаях отдельные энантиомеры или диастереомеры, т.е. оптически активные формы, могут быть получены путем асимметрического синтеза или путем разделения рацематов. Разделение рацематов может осуществляться, например, обычными способами, такими как кристаллизация в присутствии разделяющего агента, или хроматография с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) или колонки для сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ). Кроме того, такие соединения включают Z- и E-формы (или цис- и транс-формы) соединений с углерод-углерод двойными связями. В случае, если соединения, описанные в настоящей заявке, существуют в различных таутомерных формах, предполагается, что тер-

мин "соединение" включает все таутомерные формы указанного соединения. Такие соединения также включают кристаллические формы, включая полиморфы и клатраты. Аналогичным образом, предполагается, что термин "соль" включает все таутомерные формы и кристаллические формы указанного соединения.

В случае, когда конфигурация отдельного диастереомера неизвестна, указанная конфигурация обозначена как, например, D1 (диастереомер 1) и D2 (диастереомер 2) и неизвестный хиральный центр (центры) отмечены звездочкой. Например, D1 N-((R)-1-((abs)-3-(дифторметокси)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид и D2 N-((R)-1-((abs)-3-(дифторметокси)пиперидин-1-ил)пропан-2-ил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид представляют собой отдельные диастереомеры, для которых конфигурация у одного хирального центра точно известна (с соответствующим изображением конфигурации), а конфигурация у второго хирального центра является абсолютной, но неопределенной (изображена как связь со звездочкой), т.е. противоположная конфигурация при неопределенном центре у D1 по сравнению с D2.

В случае, когда для одного соединения с тремя хиральными центрами выделен единственный изомер, причем один стереоцентр известен, а абсолютная конфигурация двух других центров не определена, однако известно, что относительная конфигурация представляет собой цис-конфигурацию, например, го-мохиральную азабициклогептанильную кольцевую систему, в изображении указанного соединения неопределенный(е) хиральный(е) центр(ы) обозначены звездочкой, и дано соответствующее название, т.е. D1: N-((R)-1-((abs-1,5-цис)-6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)пропан-2-ил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид; и D2: N-((R)-1-((abs-1,5-цис)-6-азабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)пропан-2-ил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид.

"Фармацевтически приемлемые соли" включают, но не ограничиваются солями неорганических кислот, такие как гидрохлорид, фосфат, дифосфат, гидробромид, сульфат, сульфид, нитрат и подобные соли; так же как и соли органических кислот, таких как малат, малеат, фумарат, тартрат, сукинат, цитрат, ацетат, лактат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтилсульфонат, бензоат, салицилат, стеарат, и алканоат, такой как ацетат, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_q-\text{COOH}$, где q равняется 0-4, и подобные соли. Аналогично, фармацевтически приемлемые катионы включают, но не ограничиваются такими, как натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний. Кроме того, если соединения, описанные в настоящей заявке, получают в виде соли присоединения кислоты, то свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. Напротив, если продукт представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемая соль присоединения, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой, в соответствии с традиционными методиками для получения солей присоединения кислоты из основных соединений. Специалистам в данной области техники известны различные синтетические методологии, которые могут быть использованы для получения нетоксичных свободных оснований или нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Используемые в настоящей заявке термины "группа", "радикал" или "фрагмент" являются синонимами и предназначены для обозначения функциональных групп или фрагментов молекул, присоединяемых к связи или другим фрагментам молекул.

Термин "активный агент" используется для обозначения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, обладающих биологической активностью. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения "активный агент" представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, обладающие фармацевтической полезностью. Например, активный агент может представлять собой противонейродегенеративное лекарственное средство. Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное при введении человеку или пациенту, не являющемуся человеком, для обеспечения терапевтического действия, такого как снижение интенсивности симптомов, замедление течения заболевания или предотвращение заболевания, например терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для снижения симптомов заболевания, реагирующего на ингибирование активности HDAC.

Предполагается, что используемые в настоящей заявке термины "деацетилаза гистонов" и "HDAC" относятся к любому из семейства ферментов, которые удаляют N^c -ацетильные группы из ϵ -аминогрупп лизиновых остатков белка (например, гистона или тубулина). Если в контексте не указано иное, предполагается, что термин "гистон" относится к любому гистоновому белку, включая H1, H2A, H2B, H3, H4 и H5, из любого биологического вида. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения деацетилаза гистонов представляет собой HDAC человека, включая, но не ограничиваясь указанными, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-9 и HDAC-10. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения по меньшей мере одна деацетилаза гистонов выбрана из HDAC-4, HDAC-5, HDAC-7 и HDAC-9. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения деацетилаза гистонов представляет собой HDAC класса IIa. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанная деацетилаза гистонов представляет собой HDAC-4. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанная деацетилаза гистонов представляет собой HDAC-5. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанная деацетилаза гистонов получена из простейших или грибов.

Предполагается, что термины "ингибитор деацетилазы гистонов" и "ингибитор гистоновых деацетилаз" означают соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, которое способно взаимодействовать с деацетилазой гистонов и ингибировать ее ферментативную активность. Термин "состояние или нарушение, опосредованное HDAC" или "состояние или нарушение, опосредованное деацетилазой гистонов", используемый в настоящей заявке, относится к состоянию или нарушению, при котором HDAC и/или действие HDAC является важным или необходимым, например, для возникновения, прогрессирования, проявления и т.п. указанного состояния или состояния, которое, как известно, лечат ингибиторами HDAC (такими как, например, трихостатин А). Термин "эффект" описывает изменение или отсутствие изменения в клеточном фенотипе или клеточной пролиферации. "Эффект" также может описывать изменение или отсутствие изменения в каталитической активности HDAC. "Эффект" также может описывать изменение или отсутствие изменения во взаимодействии между HDAC и природным связывающимся партнером.

Предполагается, что термин "ингибирование ферментной активности деацетилазы гистонов" или "ингибирование деацетилазы гистонов" означает снижение способности деацетилазы гистонов к удалению ацетильной группы из белка, например, но не ограничиваясь указанными, гистона или тубулина. Концентрация ингибитора, который снижает активность деацетилазы гистонов до 50% концентрации неингибированного фермента определяется как значение IC_{50} . Согласно некоторым вариантам реализации изобретения такое снижение активности деацетилазы гистонов составляет по меньшей мере 50%, например по меньшей мере 75%, например по меньшей мере 90%. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения активность деацетилазы гистонов снижается по меньшей мере на 95%, например, по меньшей мере на 99%. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, характеризуются значением IC_{50} менее 100 нМ. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, характеризуются значением IC_{50} от 100 нМ до 1 мкМ. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединения и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, характеризуются значением IC_{50} от 1 до 25 мкМ.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения такое ингибирование является специфичным, т.е. ингибитор деацетилазы гистонов снижает способность деацетилазы гистонов к удалению ацетильной группы из белка в концентрации, которая ниже, чем концентрация ингибитора, необходимая для получения другого, несвязанного биологического эффекта. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения концентрация ингибитора, необходимая для ингибирования активности деацетилазы гистонов по меньшей мере в 2 раза ниже, например, по меньшей мере в 5 раз ниже, например, по меньшей мере в 10 раз ниже, как, например, по меньшей мере в 20 раз ниже, чем концентрация, необходимая для получения несвязанного биологического эффекта.

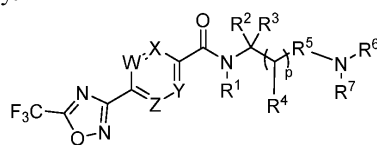
"Терапия" или "лечение" означает любое лечение болезненного состояния у пациента, включая

- a) предотвращение заболевания, т.е. предотвращение развития клинических симптомов заболевания;
- b) ингибирование заболевания;
- c) замедление или остановку развития клинических симптомов; и/или
- d) облегчение заболевания, т.е. обеспечение регрессии клинических симптомов.

"Субъект" или "пациент" относится к животному, такому как млекопитающее, которое является или будет являться объектом лечения, исследования или эксперимента. Способы, описанные в настоящей заявке, могут применяться как для лечения людей, так и для ветеринарного применения. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения субъектом является млекопитающее; и согласно некоторым вариантам реализации изобретения субъектом является человек. Следует понимать, что конкретные признаки, описанные в настоящей заявке, которые для ясности описаны в контексте конкретных вариантов реализации изобретения, в отдельном варианте реализации изобретения могут также быть представлены в комбинации. Напротив, различные признаки, описанные в настоящей заявке, которые для краткости описаны в контексте отдельного варианта реализации изобретения, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации настоящего изобретения, относящиеся к химическим группам, представленным переменными, содержащимися в формуле I, специальным образом включены в настоящую заявку, как если бы каждая комбинация была отдельно и явным образом описана в той мере, в какой такие комбинации охватывают соединения, которые приводят к образованию стабильных соединений (т.е. соединений, которые могут быть выделены, охарактеризованы и исследованы в отношении биологической активности). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленные в вариантах реализации изобретения, описывающих такие переменные, а также все подкомбинации применений и медицинских показаний, описанные в настоящей заявке, такие как условия или нарушения, опосредованные HDAC, также специальным образом включены в настоящую заявку, как если бы каждая подкомбинация химических групп и подкомбинация применений и медицинских показаний была отдельно и явным образом описана в настоящей заявке. Кроме того, некоторые варианты реализации изобретения включают любую комбинацию одного или более дополнительных агентов, раскрытых в настоящей заявке, как если бы каждая комбинация была указана отдельно

и явным образом.

Предложено соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где R¹ выбран из H и C₁-C₃ алкила;

p равен 0;

R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членную циклоалкильную группу, необязательно содержащую в качестве заместителей один или два C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ галогеналкила или галогена; или

p равен 1;

R² представляет собой H;

R³ и R⁴ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильную группу, причем указанная циклопропильная группа необязательно содержит в качестве заместителей одну или две галогеновые группы;

R⁵ представляет собой C₀-C₃ алкилен;

R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, каждое из которых необязательно содержит от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, 3- или 4-членного циклоалкокси, 3- или 4-членного циклоалкила, 3- или 4-членного гетероциклоалкила, содержащего от одного до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₆-C₁₂ арила, циано, галогена и 5-12-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем C₆-C₁₂ арил, 3- или 4-членный циклоалкил и 5-12-членный гетероарил необязательно дополнительно содержит от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, циано и галогена;

R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетеробиициклическую группу, выбранную из 5-азаспиро[2.4]гептан-5-ила, 5-азаспиро[2.5]октан-5-ила, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ила, 2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ила, 3-азабицикло[3.2.1]октан-5-ила, и 6-азаспиро[2.5]октан-6-ила, каждый из которых необязательно содержит от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, 3- или 4-членного циклоалкокси, 3- или 4-членного циклоалкила, 3- или 4-членного гетероциклоалкила, содержащего от одного до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₆-C₁₂ арила, циано, галогена и 5-12-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем C₆-C₁₂ арил, 3- или 4-членный циклоалкил и 5-12-членный гетероарил необязательно дополнительно содержат от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, циано и галогена;

W представляет собой CR⁸;

X представляет собой CR⁹;

Y представляет собой CR¹⁰;

Z представляет собой CR¹¹;

каждый из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила и галогена.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения R¹ представляет собой H.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения p равен 1, R² представляет собой H; и R³ и R⁴ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильную группу, причем указанная циклопропильная группа необязательно содержит в качестве заместителей одну или две галогеновые группы.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения p равен 1, R³ и R⁴ совместно с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют циклопропильную группу.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения p равен 0, R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членную циклоалкильную группу, необязательно содержащую в качестве заместителей один или два C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ галогеналкила или галогена.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения p равен 0, R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу, необязательно содержащую в качестве заместителей одну или два C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ галогеналкила или галогена.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения p равен 0, R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу.

3-азабицикло[3.2.1]октан-5-ила и
6-азаспиро[2.5]октан-6-ила,

каждая из которых необязательно содержит от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, 3- или 4-членного циклоалкокси, 3- или 4-членного циклоалкила, 3- или 4-членного гетероциклоалкила, содержащего от одного до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₆-C₁₂ арила, циано, галогена и 5-12-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем C₆-C₁₂ арил, 3- или 4-членный циклоалкил и 5-12-членный гетероарил необязательно дополнительно содержат от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, циано и галогена.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетеробициклическую группу, выбранную из

5-азаспиро[2.4]гептан-5-ила,
5-азаспиро[2.5]октан-5-ила,
2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ила,
2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ила,
3-азабицикло[3.2.1]октан-5-ила и
6-азаспиро[2.5]октан-6-ила.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения R⁸ представляет собой H.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения R⁹ представляет собой H.

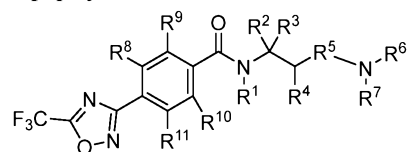
Согласно некоторым вариантам реализации изобретения R¹⁰ представляет собой H.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения R¹¹ выбран из H и галогена.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения R¹¹ представляет собой H.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения W представляет собой CR⁸, X представляет собой CR⁹, Y представляет собой CR¹⁰ и Z представляет собой CR¹¹.

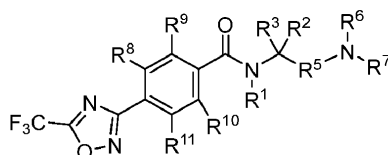
Также предложено соединение формулы II



Формула II

или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ являются такими, как описано в настоящей заявке.

Также предложено соединение формулы III



Формула III

или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ являются такими, как описано в настоящей заявке.

Также предложено соединение, выбранное из

N-(1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифтотрметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;
N-(1-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;
N-(1-(2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;
N-(1-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;
N-(1-(6-азаспиро[2.5]октан-6-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;
*E*1-(*abs*)-*N*-(1-(2-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;
*E*2-(*abs*)-*N*-(1-(2-Циклопропилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;
N-(1-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид формиата;
N-(1-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-илметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;
N-(1-(2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-илметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;
(2*S*)-2-метил-1-(((*abs*-1,2-*транс*)-2-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамидо)циклопропил)метил)пирролидин-1-ий формиата (один изомер); и
N-(1-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-3-фтор-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида, и
или его фармацевтически приемлемые соли.
Также предложено соединение, выбранное из

N-(1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

N-(1-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

N-(1-(2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

N-(1-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

N-(1-(6-азаспиро[2.5]октан-6-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

E1-(*abs*)-*N*-(1-((2-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

E2-(*abs*)-*N*-(1-((2-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

N-(1-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид формиата;

N-(1-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-илметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

N-(1-(2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-илметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

(2*S*)-2-метил-1-(((*abs*-1,2-*транс*)-2-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамидо)циклопропил)метил)пирролидин-1-ий формиата; и

N-(1-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-3-фтор-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

N-(1-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида;

N-(2-(((*S*)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида; и

или его фармацевтически приемлемые соли.

Способы получения соединения или их фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящей заявке, будут очевидны для специалистов в области техники, подходящие процедуры описаны, например, в примерах ниже и в ссылках, упомянутых в настоящей заявке.

Также предложен способ ингибирования по меньшей мере одной деацетилазы гистонов. Также предложено применение по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, в получении лекарственного средства для ингибирования по меньшей мере одной деацетилазы гистонов. Также предложено по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, для применения в способе ингибирования по меньшей мере одной деацетилазы гистонов. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения по меньшей мере одна деацетилаза гистонов представляет собой HDAC класса IIa. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанная по меньшей мере одна деацетилаза гистонов гомологична HDAC1 дрожжей. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанная по меньшей мере одна деацетилаза гистонов выбрана из HDAC-4, HDAC-5, HDAC-7 и HDAC-9. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное ингибирование происходит в клетке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, селективно в отношении ингибирования по меньшей мере одной деацетилазы гистонов класса II. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, являются селективными ингибиторами HDAC-4 и/или HDAC-5.

Также предложен способ лечения состояния или нарушения, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Также предложен способ лечения состояния или нарушения, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Также предложено применение по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для лечения состояния или нарушения, опосредованного HDAC. Также предложено по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, для применения в способе лечения человека или животного организма посредством терапии. Также предложено по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, для применения в способе лечения состояния или заболевания.

Также предложен способ лечения состояния или нарушения, реагирующего на ингибирование по меньшей мере одной деацетилазы гистонов, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанная по меньшей мере одна деацетилаза гистонов представляет собой HDAC-4. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения состояние или нарушение включает нейродегенеративную патологию. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение представляет собой болезнь Хантингтона.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает нейродегенеративную патологию. Соответственно, также предложен способ лечения нейродегенеративной патологии, опосредованной HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанная нейродегенеративная патология выбрана из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, нейрональной внутриядерной инклюзионной болезни (NIID), дентато-рубродо-паллидо-люйсово-атрофии (DRPLA), атаксии Фридрейха, синдрома Рубинштейна-Тейби и плиглютаминовых заболеваний, таких как болезнь Хантингтона; спиноцеребеллярной атаксии 1 типа (SCA 1), спиноцеребеллярной атаксии 7 типа (SCA 7), припадков, стриатонигральной дегенерации, прогрессирующего надъядерного паралича, торсионной дистонии, спастической кривошеи, дискинезии, наследственного тремора, синдрома Жилье де ла Туретта, болезни диффузных телец Леви, прогрессирующего надъядерного паралича, атрофии Пика, первичного латерального склероза, прогрессирующей невральной мышечной атрофии, спинальной мышечной атрофии, гипертрофической интерстициальной полинейропатии, пигментного ретинита, врожденной атрофии зрительного нерва, наследственной паралигии, синдрома Шая-Дрейджера, болезни Кеннеди, нейродегенерации, связанной с агрегацией белков, болезни Мачадо-Джозефа, губчатой энцефалопатии, болезни, связанной с прионами, рассеянного склероза (РС), прогрессирующего надъядерного паралича (болезнь Стила-Ричардсона-Ольпевского), болезни Галлервордена-Шпатца, прогрессирующей наследственной миоклонической эпилепсии, церебеллярной дегенерации, заболевания двигательных нейронов, заболевания Верднига-Хоффмана, заболевания Вольфарта-Кугельберга-Веландера, заболевания Шарко-Мари-Тута, болезни Дежерина-Сотта, пигментного ретинита, болезни Лебера, прогрессирующего системного склероза, дерматомиозита и смешанного заболевания соединительной ткани.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения нейродегенеративная патология представляет собой острое или хроническое дегенеративное заболевание глаз. Острые или хронические дегенеративные заболевания глаз включают глаукому, сухую возрастную макулярную дегенерацию, пигментный ретинит и другие формы гередегенеративного заболевания сетчатки, отслойку сетчатки, макулярную складку, ишемию, поражающую внешнюю часть сетчатки, клеточное повреждение, связанное с диабетической ретинопатией и ретинальной ишемией, повреждение, связанное с лазерной терапией, глазных неоваскулярных заболеваний, диабетической ретинопатии, рубцеобразования радужной оболочки, увеита, новообразования, гетерохромного иридоциклита Фуча, неоваскулярной глаукомы, неоваскуляризации роговицы, ретинальной ишемии, хориоидальной сосудистой недостаточности, хориоидального тромбоза, ишемии сонной артерии, контузионного повреждения глаза, ретинопатии недоношенных, ретинальной закупорки вен, пролиферативной витреоретинопатии, ангиогенеза роговицы, ретинальной микровакулопатии и отека сетчатки. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает фиброзное заболевание, такое как фиброз печени, кистозный фиброз, цирроз и фиброзные кожные заболевания, например гипертрофические рубцы, келоид и контрактура Дюпюитрена.

Соответственно, также предложен способ лечения фиброзной болезни, опосредованной HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически

эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает психологическое расстройство, такое как депрессия, биполярное расстройство и деменция. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает депрессию. Соответственно, также предложен способ лечения психологического расстройства, такого как депрессия, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения депрессия выбрана из клинической депрессии и биполярного расстройства. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает тревожное расстройство. Соответственно, также предложен способ лечения тревожного расстройства, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает шизофрению. Соответственно, также предложен способ лечения шизофрении, опосредованной HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает болезнь двигательных нейронов, мышечную атрофию/истощение мышечной ткани или амиотрофический латеральный склероз (ALS). Соответственно, также предложен способ лечения болезни двигательных нейронов, мышечной атрофии/истощения мышечной ткани или амиотрофического латерального склероза (ALS), опосредованных HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает сердечно-сосудистое состояние. Соответственно, также предложен способ лечения сердечно-сосудистого состояния, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное сердечно-сосудистое состояние выбрано из кардиомиопатии, гипертрофии сердца, ишемии миокарда, сердечной недостаточности, сердечного рестеноза и артериосклероза.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает раковое заболевание. Соответственно, также предложен способ лечения рака, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное раковое заболевание выбрано из лимфомы, рака поджелудочной железы, колоректального рака, гепатоцеллюлярной карциномы, макроглобулинемии Вальденстрема, гормон-рефрактерного рака предстательной железы и лейкоза, рака молочной железы, рака легких, рака яичников, рака предстательной железы, рака головы и шеи, рака почек, рака желудка, рака мозга, лимфомы В-клеток, периферической Т-клеточной лимфомы и кожной Т-клеточной лимфомы. Согласно некоторым дополнительным вариантам реализации изобретения раковые заболевания выбирают из следующих типов рака. Рак сердца: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; рак легких: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; рак желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, Саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, трубчатая аденома, ворсистой аденома, гамартома, лейомиома); рак мочеполового тракта: почек (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома], лимфома, лейкомия), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточная карцинома, транзиторно-клеточная карцинома, аденокарцинома), простаты (аденокарцинома, саркома), яичек (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интестинальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); рак печени: гепатома, холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; рак костей: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная

гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (саркома ретикулярной клетки), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная хордома, остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеид-остеома и гигантоклеточные опухоли; рак нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), мягких оболочек мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома [пинеалома], мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома); гинекологический рак: матки (карцинома эндометрия), шейки матки (карцинома шейки матки, доопухольная цервикальная дисплазия), яичников (карцинома яичника [серозная цистаденокарцинома, мукоидная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома], гранулезные тека клеточные опухоли, клеточные опухоли Sertoli-Leydig, дисгерминома, злокачественная тератома), женских наружных половых органов (плоскоклеточная карцинома, внутриэпителиальный рак, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома) фаллопиевых труб (карцинома); гематологический рак: крови (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопрлиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; рак кожи: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, диспластическая невоидная опухоль, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и рак надпочечников: нейробластома. Также предложены способы сенсibilизации опухолей к лучевой терапии путем введения соединения согласно настоящему изобретению до, во время или после облучения опухоли для лечения рака.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает состояние или нарушение, которые поддаются лечению путем иммунной модуляции. Соответственно, также предложен способ лечения состояния или нарушения, которые поддаются лечению путем иммунной модуляции, опосредованные HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, которые поддаются лечению путем иммунной модуляции, выбирают из астмы, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, язвенного колита, нарушения моторики кишечника, артериальной гипертензии, ревматоидного артрита, остеоартрита, ювенильного хронического артрита, болезни трансплантата против хозяина, псориаза, спондилоартропатии, воспалительного заболевания кишечника, алкогольного гепатита, синдрома Шегрена, анкилозирующего спондилоартрита, мембранной гломерулонефрита, дискогенной боли, системной красной волчанки, аллергической болезни кишечника, целиакии, бронхита, кистозного фиброза, ревматоидного спондилита, остеоартрита, увеита, воспаления радужной оболочки и конъюнктивита, ишемической болезни кишечника, псориаза, экземы, дерматита, септического артрита, подагры, ювенильного артрита, болезни Стилла, пурпуры Хеноха-Шонлейна, псориатического артрита, миалгии, реактивного артрита (синдрома Рейтера), гемохроматоза, гранулематоза Вегенера, семейной лихорадки Средиземноморья (FMF), HBD5 (гипериммуноглобулинемия D и синдрома периодической лихорадки), TRAPS (TNF- α рецептор, связанный с синдромом периодической лихорадки), хронической обструктивной болезни легких, неспецифического воспалительного заболевания новорожденных (NOMID), связанного с криопирином периодического синдрома (CAPS) и семейного холодного аутовоспалительного синдрома (FCAS).

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает аллергическое заболевание. Соответственно, также предложен способ лечения аллергического заболевания, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Аллергические заболевания включают, но не ограничиваются указанными, респираторные аллергические заболевания, такие как аллергический ринит, гиперчувствительность легочных заболеваний, пневмония гиперчувствительности, эозинофильные пневмонии, синдром Леффлера, хроническая эозинофильная пневмония, гиперчувствительность замедленного типа, интерстициальные заболевания легких (ИЛД), идиопатический фиброз легких, полимиозит, дерматомиозит, системная анафилаксия, лекарственная аллергия (например, пенициллины или цефалоспорины), а также аллергические реакции на укус насекомого.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает инфекционное заболевание, такое как грибковая инфекция, бактериальная инфекция, вирусная инфекция и протозойная инфекция, например, малярия, лямблиоз, лейшманиоз, болезнь Шагаса, дизентерия, токсоплазмоз и кокцидиоз. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает малярию. Соответственно, также предложен способ лечения инфекционного заболевания, такого как малярия, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту

терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает аутизм или синдром Ретта. Соответственно, также предложен способ лечения аутизма или синдрома Ретта, опосредованных HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает гематологическое нарушение, такое как талассемия, анемия и серповидноклеточная анемия. Соответственно, также предложен способ лечения гематологического нарушения, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает метаболическое заболевание, такое как преддиабет или диабет (типа I или II). Соответственно, также предложен способ лечения метаболического заболевания, такого как преддиабет или диабет (типа I или II), опосредованных HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает нарушение, которое также может быть вылечено с помощью лекарственных средств на основе клеток-предшественников/стволовых клеток, как например: нарушения, связанные с диабетом (органный недостаток, цирроз и гепатит); нарушения центральной нервной системы (ЦНС), ассоциированные с дисрегуляцией клеток-предшественников в мозге (например, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)); опухоли (например, ретинобластомы); нарушения, воздействующие на олигодендроцитарные клетки-предшественники (например, астроцитомы и опухоли эпендимальных клеток); рассеянный склероз; демиелинизирующие расстройства, такие как лейкодистрофия; невропатии, ассоциированные с потерей белого вещества мозга; и церебеллярные нарушения, такие как атаксия; и расстройства, связанные с клетками-предшественниками обонятельных клеток (например, anosmические состояния). Соответственно, также предложен способ лечения заболевания, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, до, во время, или после лечения лекарственными средствами на основе клеток-предшественников/стволовых клеток.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает нарушение, связанное с пролиферацией эпителиальных и мезенхимальных клеток (например, опухоли, заживление ран и хирургические операции). Соответственно, также предложен способ лечения нарушения, связанного с пролиферацией эпителиальных и мезенхимальных клеток, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает нарушение, связанное с пролиферацией предшественников костной ткани (например, остеобласты и остеокласты), нарушения, связанные с предшественниками волос и эпидермиса (например, выпадение волос, опухоли кожи, регенерация кожи, ожоги и косметические хирургические операции); и нарушения, связанные с потерей костной массы во время менопаузы. Соответственно, также предложен способ лечения нарушений, связанных с пролиферацией предшественников костной ткани, нарушений, связанных с предшественниками волос и эпидермиса, или нарушений, связанных с потерей костной ткани, которые опосредуются HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, представляет собой вирусное нарушение, при котором клетки крови становятся чувствительными к другим способам лечения после ингибирования HDAC, после чего указанному субъекту вводят терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Соответственно, также предложен способ лечения вирусного нарушения, при котором клетки крови становятся чувствительными к другим способам лечения после ингибирования HDAC, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, представляет собой иммунное заболевание, которое может быть вылечено путем

совместного введения TNF α или других иммуномодуляторов, после введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Соответственно, также предложен способ лечения иммунного заболевания, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, до, во время или после лечения с помощью TNF α или других иммуномодуляторов. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает отторжение графта или отторжение трансплантата. Соответственно, также предложен способ лечения нарушения, связанного с отторжением графта или отторжением трансплантата, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанное состояние или нарушение, опосредованное HDAC, включает нарушение артериального давления, связанное с регуляцией оксида азота (NO) (например, гипертензия, эректильная дисфункция, астма; и офтальмологические заболевания, такие как глаукома). Соответственно, также предложен способ лечения нарушения артериального давления, связанного с регуляцией оксида азота (NO), опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения состояние или нарушение представляет собой сердечное гипертрофическое нарушение. Соответственно, также предложен способ лечения сердечного гипертрофического нарушения, опосредованного HDAC, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Также предложены способы лечения, согласно которым по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, представляют собой единственный активный агент, получаемый субъектом, и способы лечения, согласно которым по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, вводят субъекту в комбинации с одним или более дополнительными активными агентами. В целом, соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, вводят в терапевтически эффективном количестве любым общеизвестным способом введения для агентов, используемых при сходных состояниях. Фактическое количество соединения, т.е. активного ингредиента, зависит от множества факторов, таких как тяжесть заболевания, которое лечат, возраста и относительного здоровья субъекта, эффективности используемого соединения, способа и формы введения и других факторов, хорошо известных специалисту в данной области техники. Лекарственное средство может быть введено по меньшей мере один раз в день, например один или два раза в день.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, вводят в виде фармацевтической композиции. Соответственно, предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, совместно по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым наполнителем, выбранным из носителей, адъювантов и вспомогательных веществ. Соединение согласно настоящему изобретению может входить в состав фармацевтических композиций с использованием методик, хорошо известных специалистам в области техники.

Фармацевтически приемлемые носители должны обладать достаточно высокой чистотой и достаточно низкой токсичностью, чтобы подходить для введения животному, которое лечат. Наполнитель может быть инертным или обладать полезными фармацевтическими свойствами. Количество наполнителя, используемого в сочетании с соединением или его фармацевтически приемлемой солью, является достаточным для обеспечения подходящего количества вещества для введения на однократную дозу соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Типичные фармацевтически приемлемые носители или их компоненты представляют собой сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; измельченный в порошок трагакант; солод; желатин; тальк; твердые смазывающие вещества, такие как стеариновая кислота и стеарат магния; сульфат кальция; синтетические масла; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло и кукурузное масло; полиолы, такие как пропиленгликоль, глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; альгиновая кислота; растворы, забуференные фосфатом; эмульгаторы, такие как твины; смачивающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия; красители; ароматизаторы; таблетлирующие агенты; стабилизаторы; антиоксиданты; консерванты; апирогенная вода; изотонический физиологический раствор, раствор глюкозы и растворы, забуференные фосфатом.

Фармацевтическая композиция может необязательно содержать активные агенты, которые существенно не влияют на активность соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Эффективные концентрации по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, смешивают с подходящим фармацевтически приемлемым носителем. В случаях, когда указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль не являются растворимыми в достаточной степени, могут применяться способы растворения соединений. Такие способы известны специалистам в области техники и включают, но не ограничиваются указанными, применение сорастворителей, таких как диметилсульфоксид (DMSO), применение поверхностно-активных веществ, таких как TWEEN®, или растворение в водном бикарбонате натрия.

После примешивания или добавления соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, полученная смесь может представлять собой раствор, суспензию, эмульсию или подобную форму. Форма полученной смеси зависит от ряда факторов, в том числе предполагаемого способа введения и растворимости соединения в выбранном носителе. Эффективную концентрацию, достаточную для смягчения симптомов заболевания, расстройства или состояния, от которого лечат, можно определить эмпирически.

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, могут быть введены перорально, местно, парентерально, внутривенно, путем внутримышечной инъекции, с помощью ингаляции или спрея, подязычно, трансдермально, путем буккального введения, ректально, в виде офтальмологического раствора или другими способами в виде единичных дозированных форм. Фармацевтические композиции могут быть представлены в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов или эликсиров. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального применения, можно получить согласно любому способу, известному в области техники для получения фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или несколько агентов, таких как подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты, для того, чтобы получить привлекательные внешне и приятные на вкус препараты. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения фармацевтические композиции для перорального применения содержат от 0,1 до 99% по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения фармацевтические композиции для перорального применения содержат по меньшей мере 5 мас.% по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Некоторые варианты реализации изобретения содержат от 25 до 50% или от 5 до 75% по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке.

Вводимые перорально фармацевтические композиции также включают жидкие растворы, эмульсии, суспензии, порошки, гранулы, эликсиры, тинктуры, сиропы и подобные формы. Фармацевтически приемлемые носители, подходящие для получения таких композиций, хорошо известны в области техники. Пероральные фармацевтические композиции могут содержать консерванты, ароматизаторы, подсластители, такие как сахароза или сахарин, вещества, скрывающие вкус, и красители.

Типичные компоненты носителей для сиропов, эликсиров, эмульсий и суспензий включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, раствор сахара, сорбит и воду. Сиропы и эликсиры могут содержать подсластители, например глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахарозу. Такие фармацевтические композиции также могут содержать средство, уменьшающее раздражение. Соединение или его фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, могут входить в состав пероральных жидких препаратов, таких как водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, сиропы или эликсиры, например. Кроме того, фармацевтические композиции, содержащие указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, могут быть представлены в виде сухого продукта для получения состава с водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие вещества (например, сорбитный сироп, метилцеллюлозу, глюкозу/сахар, сироп, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия и гидрированные съедобные жиры), эмульгаторы (например, лецитин, моностеарат сорбитана или аравийскую камедь), неводные носители, которые могут включать пригодные в пищу масла (например, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, силиловые эфиры, пропиленгликоль и этиловый спирт), и консерванты (например, метил- или н-пропил-п-гидроксibenзоат и сорбиновую кислоту). Для суспензий типичные суспендирующие агенты включают метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, Avicel® RC-591, трагакант и альгинат натрия; типичные смачивающие агенты включают лецитин и полисорбат 80; и типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия.

Водные суспензии содержат активное вещество (активные вещества) в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для получения водных суспензий. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза,

гидропропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или смачивающие агенты; могут представлять собой встречающиеся в природе фосфатиды, например лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например полиоксиэтиленстеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например гептадекаэтиленоксицетанолом, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как замещенный полиоксиэтиленсорбит, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например замещенный полиоксиэтиленсорбитан. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например этил или n-пропил п-гидроксибензоат. Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования активных ингредиентов в растительном масле, например арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения лекарственных средств для перорального применения с привлекательным вкусом могут быть добавлены подсластители, такие как описаны выше, и ароматизаторы. В такие фармацевтические композиции в качестве консерванта может быть добавлен антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в виде эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например жидкий парафин или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой встречающиеся в природе камеди, например аравийскую камедь или трагакантовую камедь, фосфолипиды, встречающиеся в природе, например соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гексита, ангидриды, например сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например полиоксиэтилен сорбитанмоноолеат.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантов. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов являются вещества, указанные выше. Таблетки обычно содержат традиционные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества в качестве инертных разбавителей, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, маннит, лактоза и целлюлоза; связующие вещества, такие как крахмал, желатин и сахароза; разрыхлители, такие как крахмал, альгиновая кислота и кроскармеллоза; смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота и тальк. Для улучшения свойств текучести порошковой смеси могут быть использованы глиданты, такие как диоксид кремния. Для внешнего вида могут быть добавлены красители, такие как красители FD&C. Подсластители и ароматизаторы, такие как аспартам, сахарин, ментол, перечная мята и фруктовые отдушки, применимы в качестве вспомогательных веществ для жевательных таблеток. Капсулы (включая препараты с замедленным высвобождением и с отсроченным высвобождением) обычно содержат один или несколько твердых разбавителей, описанных выше. Выбор компонентов носителя часто зависит от вторичных признаков, таких как вкус, цена и устойчивость при хранении.

На такие композиции также может быть нанесено покрытие с помощью традиционных способов, обычно, pH-зависимое или время-зависимое покрытие, таким образом, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль высвобождается в желудочно-кишечном тракте вблизи желательного места применения или в разное время для продления нужного действия. Такие лекарственные формы типично включают один или несколько компонентов из числа ацетатфталата целлюлозы, поливинилацетатфталата, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, покрытий Eudragit, восков и шеллака.

Фармацевтические композиции для перорального применения могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Такую суспензию можно получить согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов, указанных выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию для инъекций в нетоксичном парентерально приемлемом носителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей, которые могут быть использованы, представлены вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для такой цели можно использовать любую смесь нелетучих масел, в том числе моно- и диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций применимы жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, могут быть

введены парентерально в стерильной среде. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные и интратекальные инъекции или методы инфузии. Соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, в зависимости от используемых носителя и концентрации, можно или суспендировать или растворить в носителе. Целесообразным может быть растворение в носителе вспомогательных веществ, таких как местные анестетики, консерванты и забуферивающие вещества. Во многих фармацевтических композициях для парентерального введения носитель составляет по меньшей мере примерно 90 мас.% от всей композиции. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения носитель для парентерального введения выбран из пропиленгликоля, этилолеата, пирролидона, этанола и кунжутного масла. Соединения или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, также могут быть введены в форме суппозитория для ректального или вагинального введения лекарственного средства. Такие фармацевтические композиции могут быть получены путем смешивания лекарственного средства с подходящим не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, который является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и будет, следовательно, плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао и полиэтиленгликоли.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, могут входить в состав лекарственного средства для локального или местного применения, например для местного применения на коже и слизистых оболочках, таких как глаза, в форме гелей, кремов и лосьонов для введения через глаза. Фармацевтические композиции для местного применения могут быть представлены в любой форме, в том числе, например, в форме растворов, кремов, мазей, гелей, лосьонов, молочка, очищающих средств, увлажняющих средств, спреев, кожных пэччей и т.п.

Такие растворы можно получить в виде 0,01-10% изотонических растворов, pH 5-7, с соответствующими солями. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, также могут входить в состав лекарственного средства для трансдермального введения в виде трансдермальных патчей.

Фармацевтические композиции для местного применения, содержащие по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, могут быть представлены в сочетании с различными носителями, хорошо известными в области техники, такими как, например, вода, спирты, гель алоэ вера, аллантоин, глицерин, масла с витаминами А и Е, минеральное масло, пропиленгликоль, PPG-2 миристилпропионат и т.п. Другие вещества, подходящие для применения в виде носителей для местного применения, включают, например, смягчающие вещества, растворители, увлажняющие вещества, загустители и порошки. Примерами каждого из указанных типов веществ, которые могут применяться по отдельности или в смеси с одним или несколькими веществами, являются следующие вещества.

Примеры смягчающих веществ включают стеариловый спирт, монорицинолеат глицерина, глицерилмоностерат, пропан-1,2-диол, бутан-1,3-диол, норковый жир, цетиловый спирт, изопропилизоостерат, стеариновая кислота, изобутилпальмитат, изоцетиластеарат, олеиловый спирт, изопропиллаурат, гексиллаурат, децилолеат, октадекан-2-ол, изоцетиловый спирт, цетилпальмитат, диметилполисилоксан, ди-н-бутилсебацат, изопропилмирилат, изопропилпальмитат, изопропилстеарат, бутилстеарат, полиэтиленгликоль, триэтиленгликоль, ланолин, кунжутное масло, кокосовое масло, арахисовое масло, касторовое масло, ацетилированные ланолиновые спирты, вазелин, минеральное масло, бутилмирилат, изостеариновая кислота, пальмитиновая кислота, изопропиллинолеат, лауриллактат, миристиллактат, децилолеат и миристилмирилат; пропелленты, такие как пропан, бутан, изобутан, диметиловый эфир, диоксид углерода и оксид азота; растворители, такие как этиловый спирт, метилхлорид, изопропанол, касторовое масло, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монобутиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметилсульфоксид, диметилформамид, тетрагидрофуран; увлажняющие вещества, такие как глицерин, сорбит, 2-пирролидон-5-карбоксилат натрия, растворимый коллаген, дибутилфталат и желатин; и порошки, такие как мел, тальк, фуллерова земля, каолин, крахмал, камеди, коллоидный диоксид кремния, полиакрилат натрия, тетраалкиламмониевые смектиты, триалкиларилламмониевые смектиты, химически модифицированный алюмосиликат магния, модифицированная органически монтмориллонитовая глина, гидратированный алюмосиликат, высокодисперсный диоксид кремния, карбоксиметилцеллюлоза натрия и моностеарат этиленгликоля.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, также могут быть введены местно в форме липосомных систем доставки, таких как мелкие однослойные везикулы, крупные однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть получены из ряда фосфолипидов, например, холестерина, стеариламина или фосфатидилхолинов.

Другие фармацевтические композиции, подходящие для достижения системной доставки соединения или фармацевтически приемлемой соли, включают подъязычные, буккальные и назальные лекарственные формы. Такие фармацевтические композиции обычно содержат одно или несколько растворимых веществ-наполнителей, таких как сахароза, сорбит и маннит, и связующие вещества, такие как аравийская камедь, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Также указанные композиции могут содержать глйданты, смазывающие вещества, подсластите-

ли, красители, антиоксиданты и ароматизаторы, описанные выше.

Фармацевтические композиции для ингаляций обычно могут быть представлены в форме раствора, суспензии или эмульсии, которые могут быть введены в виде сухого порошка или в форме аэрозоля с использованием традиционного пропеллента (например, дихлордифторметан или трихлорфторметан). Указанные фармацевтические композиции также необязательно могут содержать усилитель активности. Указанный усилитель активности может быть выбран из широкого ряда молекул, действие которых различными способами направлено на усиление терапевтических эффектов или не связаны с терапевтическими эффектами соединениями или его терапевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Конкретные классы усилителей активности включают усилители проникновения через кожу и усилители абсорбции.

Фармацевтические композиции также могут содержать дополнительные активные агенты, которые могут быть выбраны из широкого ряда молекул, которые могут различными способами усиливать терапевтические эффекты по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Такие необязательные другие активные агенты, в случае присутствия, обычно используются в указанных фармацевтических композициях в количестве от 0,01 до 15%. Некоторые варианты реализации изобретения содержат от 0,1 до 10 мас.% указанной композиции. Другие варианты реализации изобретения содержат от 0,5 до 5 мас.% указанной композиции. Также предложены упакованные фармацевтические композиции. Такие упакованные композиции включают фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, и инструкцию по применению указанной композиции для лечения субъекта (обычно - пациента, представляющего собой человека). Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанные инструкции представляют собой инструкции по применению фармацевтической композиции для лечения субъекта, страдающего от состояния или нарушения, опосредованного HDAC. Указанная упакованная фармацевтическая композиция может включать инструкцию по применению лекарственного средства; например, для пациента или лечащего врача, или в виде этикетки упакованной фармацевтической композиции. Инструкция по применению лекарственного средства может включать, например, сведения об эффективности, дозировке и способе введения, противопоказаниях и побочных эффектах, относящихся к фармацевтической композиции.

Согласно указанному выше указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены отдельно, в качестве смесей или в комбинации с другими активными агентами.

Способы, описанные в настоящей заявке, включают способы лечения болезни Хантингтона, включая лечение нарушения памяти и/или когнитивных функций, ассоциированных с болезнью Хантингтона, включающие одновременное или последовательное введение субъекту по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, и одного или более дополнительных агентов, применяемых для лечения болезни Хантингтона, такие как, но не ограниченные указанными, Амитриптилин, Имипрамин, Дезипрамин, Нортриптилин, Пароксетин, Флуоксетин, Сертралин, Тетрабеназин, Галоперидол, Хлорпромазин, Тиоридазин, Сульприд, Кветиапин, Клозапин и Рисперидон. В способах с использованием одновременного введения указанные агенты могут быть представлены в комбинированной композиции или могут быть введены по-отдельности. Соответственно, также предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, и один или более дополнительных фармацевтических агентов, применяемых для лечения болезни Хантингтона, такие как, но не ограниченные указанными, Амитриптилин, Имипрамин, Дезипрамин, Нортриптилин, Пароксетин, Флуоксетин, Сертралин, Тетрабеназин, Галоперидол, Хлорпромазин, Тиоридазин, Сульприд, Кветиапин, Клозапин и Рисперидон. Аналогичным образом, также предложены упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, и другую композицию, содержащую один или более дополнительных фармацевтических агентов, применяемых для лечения болезни Хантингтона, такие как, но не ограниченные указанными, Амитриптилин, Имипрамин, Дезипрамин, Нортриптилин, Пароксетин, Флуоксетин, Сертралин, Тетрабеназин, Галоперидол, Хлорпромазин, Тиоридазин, Сульприд, Кветиапин, Клозапин и Рисперидон.

Также предложены способы лечения болезни Альцгеймера, включая лечение нарушения памяти и/или когнитивного нарушения, ассоциированных с болезнью Альцгеймера, включающие одновременное или последовательное введение субъекту по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, и одного или более дополнительных агентов, применяемых для лечения болезни Альцгеймера, такие как, но не ограничивающиеся указанными, Реминил®, Когнекс®, Арисепт®, Экселон®, Акатинол®, Неотропин™, Элдеприл®, Эстроген и Клиохинол. В способах с использованием одновременного введения указанные агенты могут быть представлены в комбинированной композиции или могут быть введены по-отдельности. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, и один или более дополнительных фармацевтических агентов, применяемых для лечения болезни Альцгеймера, такие как, но не ограничивающиеся указанными,

Реминил®, Когнекс®, Арисепт®, Экселон®, Акатинол®, Неотропин™, Элдеприл®, Эстроген и Клиохинол. Аналогичным образом, также предложены упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, и другую композицию, содержащую один или более дополнительных фармацевтических агентов, применяемых для лечения болезни Альцгеймера, такие как, но не ограничивающиеся указанными, Реминил®, Когнекс®, Арисепт®, Экселон®, Акатинол®, Неотропин™, Элдеприл®, Эстроген и Клиохинол. Также предложены способы лечения рака, включающие одновременное или последовательное введение субъекту по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, и одного или более дополнительных агентов, применяемых для лечения рака, такие как, но не ограничивающиеся указанными, следующие категории противоопухолевых агентов:

(i) другие ингибиторы клеточного цикла, механизм действия которых такой же или отличный от описанных в настоящей заявке, например, ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK), в частности ингибиторы CDK2;

(ii) цитостатические агенты, такие как антиэстрогены (например, тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен и иодоксифен), прогестогены (например, мегестрола ацетат), ингибиторы ароматазы (например, как анастрозол, летрозол, воразол и эксеместан), антипрогестогены, антиандрогены (например, флутамид, нилутамид, бикалутамид и ципротерона ацетат), антагонисты и антагонисты LHRH (например, госелерин ацетат, лупролид), ингибиторы тестостерон-5 α -дигидроредуктазы (например, финастерид), антиинвазивные агенты (например, ингибиторы металлопротеиназы, подобные маримастату, и ингибиторы функции рецептора для активатора плазминогена урокиназы) и ингибиторы функции фактора роста (такими факторами роста являются, например, фактор роста эндотелия сосудов, эпителиальный фактор роста, выделяемый из тромбоцитов фактор роста и гепатоцитный фактор роста; указанные ингибиторы включают антитела к факторам роста, антитела к рецепторам фактора роста, ингибиторы тирозинкиназы и ингибиторы серин/треонинкиназы);

(iii) антипролиферативные/антинеопластические лекарственные средства и их комбинации, используемые в онкологии, такие как антиметаболиты (например, антифолаты, подобные метотрексату, фторпиримидины, подобные 5-фторурацилу, аналоги пурина и аденозина, цитозинарабинозид); противоопухолевые антибиотики (например, антрациклины, подобные доксорубину, дауномицину, эпирубицину и идарубину, митомицину-С, дактиномицину, митрамицину); производные платины (например, цисплатин, карбоплатин); алкилирующие агенты (например, нитросоединение горчицы, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан, циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевина, тиотепа); антимиотические агенты (например, винкалкалоиды, подобные винкристину, и таксоиды, подобные таксолу, таксотеру); ингибиторы топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, подобные этопозиду и тенипозиду, амсакрину, топотекану);

(iv) антиангиогенные агенты, механизм действия которых отличен от описанных в настоящей заявке (например, рецепторные тирозинкиназы, такие как Tie-2, ингибиторы действия интегрин $\alpha_v\beta_3$, ангиостатин, разоксин, талидомид), и включая вещества, которые повреждают сосуды; и

(v) дифференцирующие агенты (например, ретиноевая кислота и витамин D).

В способах, в которых применяется одновременное введение, указанные агенты могут быть представлены в виде комбинированных композиций или могут быть введены по-отдельности. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, и один или более противоопухолевых агентов, описанных в настоящей заявке. Аналогичным образом, также предложены упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, и другую композицию, содержащую один или более противоопухолевый агент, описанный в настоящей заявке. При использовании в комбинации с одним или более дополнительными фармацевтическим агентом или агентами соединения, описанные в настоящей заявке, могут быть введены до, одновременно или после введения дополнительного фармацевтического агента или агентов.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединения или их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, вводят в сочетании с хирургическим вмешательством или лучевой терапией, необязательно в сочетании с одним или более дополнительными агентами, используемыми при лечении рака.

Дозировки соединений, описанных в настоящей заявке, зависят от различных факторов, включая, в частности, синдром, который лечат, тяжесть симптомов, путь введения, частота дозирования, конкретное используемое соединение, его эффективность, токсикологический профиль, фармакокинетический профиль соединения и наличие каких-либо вредных побочных эффектов, а также от других факторов.

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, обычно вводят в таких дозировках и такими способами, которые являются обычными для ингибиторов HDAC. Например, соединения или его фармацевтически приемлемая соль могут быть введены в одной или несколь-

ких дозах путем перорального введения при общей дозировке 0,001-100 мг/кг/день, например 0,01-100 мг/кг/день, как, например, 0,1-70 мг/кг/день, например 0,5-10 мг/кг/день. Единичные лекарственные формы могут содержать в целом 0,01-1000 мг по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, например 0,1-50 мг по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Для внутривенного введения указанные соединения могут быть введены в одной или нескольких дозах, в дозировке, например, 0,001-50 мг/кг/день, как, например, 0,001-10 мг/кг/день, например, 0,01-1 мг/кг/день. Единичные лекарственные формы могут содержать, например, 0,1-10 мг, по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке. Меченая форма соединения или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в настоящей заявке, может быть использована как диагностическое средство для выявления и/или получения соединения, которое имеет функцию регулирования активности HDAC, описанной в настоящей заявке. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, описанные в настоящей заявке, также дополнительно могут быть использованы для проверки, оптимизации и стандартизации биоисследований.

Под "меченым" в настоящей заявке подразумевается соединение, которое непосредственно или опосредованно было помечено меткой, которая обеспечивает обнаруживаемый сигнал, например радионуклид, флуоресцентная метка, фермент, антитело, частицы, такие как магнитные частицы, хемилюминисцентная метка или специфические связанные молекулы и т.д. Специфически связанные молекулы включают пары, такие как биотин и стрептавидин, дигоксин и антидигоксин и т.д. Для специфического связывания элементов дополнительный элемент, как правило, метят молекулой, которая обеспечивает обнаружение в соответствии с известными методиками, описанными выше. Метка может непосредственно или опосредованно обеспечивать обнаруживаемый сигнал.

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях и их фармацевтически приемлемых солях, описанных в настоящей заявке.

Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. Настоящее изобретение также включает любую комбинацию одного или более атомов соединений или их фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящей заявке, замененных атомом, имеющим такое же атомное число, но иное массовое число. Таким примером является замещение атома, который является наиболее часто встречающимся в природе изотопом, например ^1H или ^{12}C , в одном из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящей заявке, другим атомом, который не является наиболее часто встречающимся в природе изотопом, например ^2H или ^3H (вместо ^1H), или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (вместо ^{12}C). Соединение, в котором имеет место такая замена, обычно называют изотопно-меченым. Изотопная маркировка соединений и их фармацевтически приемлемых солей, описанных в настоящей заявке, может быть осуществлена с использованием любого из множества различных способов синтеза, известных специалистам в данной области техники, которые с легкостью смогут подобрать способы синтеза и подходящие реагенты, необходимые для такой изотопной маркировки. Общеизвестные примеры изотопов водорода, не ограничиваясь указанными, включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотоп фтора включает ^{18}F . Изотоп серы включает ^{35}S . Изотоп хлора включает ^{36}Cl . Изотопы брома включают ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотопы йода включают ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Также предложены фармацевтические композиции, включающие соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, где естественное распределение изотопов в фармацевтической композиции нарушается. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящей заявке, обогащенные в одном или более положений изотопом, отличным от наиболее часто встречающегося в природе изотопа. Способы для определения таких изотопных нарушений или обогащений являются общедоступными, например, масс-спектрометрия, а для изотопов, являющихся радионуклидами, доступны дополнительные способы, такие как радиодетекторы, используемые совместно с ВЭЖХ или газовой хроматографией (ГХ). Определенные соединения, меченные изотопами, и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, подходят для исследований распределения в тканях соединения и/или субстрата. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения радионуклидные ^3H и/или ^{14}C изотопы являются подходящими для таких исследований. Дополнительно замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H) может привести к получению определенных благоприятных терапевтических эффектов, возникающих в результате большей метаболической стабильности (например, увеличенное время полужизни *in vivo* или сниженная потребность в дозировке) и, соответственно, в определенных условиях может быть предпочтительным. Соединения, меченные изотопами и их фармацевтически приемлемые соли, описанные в настоящей заявке, как правило могут быть получены согласно методикам, аналогичным методикам, раскрытым в примерах ниже, путем замещения реагента, меченного изотопом, на немеченный изотопом реагент. Более того, следует понимать, что все атомы, представленные в соединениях и их фармацевтически приемлемых солях, описанных в настоящей заявке, могут представлять собой как наиболее часто встречающийся изотоп таких атомов, так и редко встречающийся радиоактивный изотоп или нерадиоактивный изотоп. При осуществлении методик согласно способам,

описанным в настоящей заявке, разумеется, следует понимать, что упоминание конкретных буферов, сред, реагентов, клеток, условий культивирования и т.п. не предполагает ограничений и их следует понимать как включающие все сопутствующие вещества, которые известны специалисту в данной области техники как представляющие интерес или ценность в конкретном контексте, в котором рассматривается настоящее изобретение. Например, часто можно заменить одну буферную систему или культуральную среду на другую и все равно получить схожий, если не идентичный результат. Специалисты в области техники достаточно хорошо знакомы с такими системами и методиками, чтобы без излишних экспериментов проводить такие замены, оптимально отвечающих требованиям для применения способов и методик, описанных в настоящей заявке.

Примеры

Соединения или их фармацевтически приемлемые соли, композиции и способы, описанные в настоящей заявке, дополнительно проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

Следующие аббревиатуры, используемые в настоящей заявке, имеют следующие значения. Если аббревиатура не определена, ее значение соответствует общепринятому.

Аббревиатуры.

водн.:	водный
AcOH:	уксусная кислота
Woc или WOC:	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
DCM:	дихлорметан
DEA:	диэтиламин
DIPEA:	диизопропилэтиламин
DMAP	диметиламинопиридин
DMSO:	диметилсульфоксид
EDC:	1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
ES+:	положительная электроспрей ионизация
Et:	этил
Et ₃ N:	триэтиламин
EtOAc:	этил ацетат
EtOH:	этанол
FBS:	фетальная бычья сыворотка
h:	час
HATU:	(1-[бис(диметиламино)метиленил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат)
НОРО:	2-гидроксипиридин- <i>N</i> -оксид
ВЭЖХ:	Высокоэффективная Жидкостная Хроматография
<i>i</i> -hex:	<i>изо</i> -гексан
ЖХМС:	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
M:	масса
MeCN:	ацетонитрил
MeOH:	метанол
мин:	минута(ы)
Ms:	метилсульфонил
ЯМР:	ядерно-магнитный резонанс
OAc:	ацетокси
насыщ.:	насыщенный
R _f :	фактор удерживания
ВУ:	время удерживания
к.т.:	комнатная температура

СЖХ: сверхкритическая жидостная хроматография

ТФУА: Трифторуксусный ангидрид

ТГФ: Тетрагидрофуран

Об./об. или Об./Об.: объем к объему

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения Cambridgesoft Chemistry Cartridge (v. 9.0.0.182).

Все реакции, включающие воздухо- или влагочувствительные реагенты, осуществляли в атмосфере азота с использованием сухих растворителей и лабораторной посуды.

В случае, когда абсолютная конфигурация отдельного энантиомера неизвестна, хиральный центр отмечен звездочкой.

Аналитические условия.

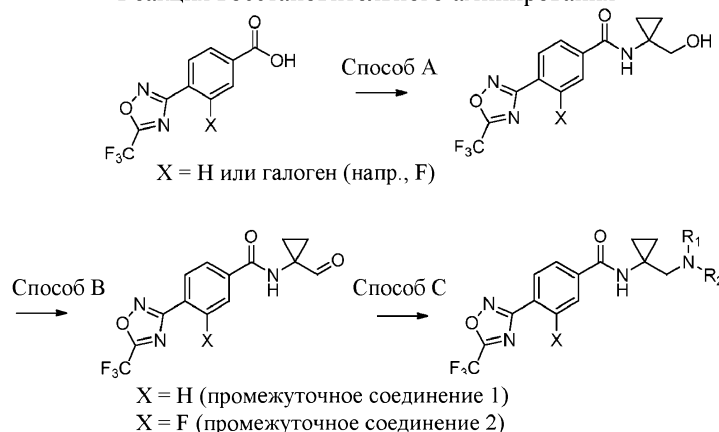
Аналитический способ #	Описание																		
<i>Аналитический способ 1</i>	<p>Растворители: Ацетонитрил (градиент дальней области УФ спектра) с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты. Вода (высокой чистоты, полученная после очистки системой PureLab Option) с 0,1% муравьиной кислоты</p> <p>Колонка: Phenomenex Luna 5 мкм C18 (2), 100 x 4,6 мм (плюс защитный картридж)</p> <p>Скорость потока: 2 мл/мин</p> <p>градиент: А: Вода/муравьиная кислота В: MeCN/ муравьиная кислота</p> <table> <thead> <tr> <th>Время</th> <th>А%</th> <th>В%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,00</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>3,50</td> <td>5</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>5,50</td> <td>5</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>5,60</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>6,50</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Обычно инъекции составляли 2-7 мкл (концентрация ~ 0,2-1,0 мг/мл)</p>	Время	А%	В%	0,00	95	5	3,50	5	95	5,50	5	95	5,60	95	5	6,50	95	5
Время	А%	В%																	
0,00	95	5																	
3,50	5	95																	
5,50	5	95																	
5,60	95	5																	
6,50	95	5																	
<i>Аналитический способ 2</i>	<p>Растворители: Ацетонитрил (градиент дальней области УФ спектра) Вода (высокой чистоты, полученная после очистки системой PureLab Option) с 10 мМ бикарбоната аммония (гидрокарбоната аммония)</p> <p>Колонка: - Waters Xterra MS 5μ C18, 100 x 4,6 мм (плюс защитный картридж)</p> <p>Скорость потока: - 2 мл/мин</p> <p>Градиент: - А: Вода / Бикарб В: MeCN</p> <table> <thead> <tr> <th>Время</th> <th>А%</th> <th>В%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,00</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>0,50</td> <td>95</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>4,00</td> <td>5</td> <td>95</td> </tr> </tbody> </table>	Время	А%	В%	0,00	95	5	0,50	95	5	4,00	5	95						
Время	А%	В%																	
0,00	95	5																	
0,50	95	5																	
4,00	5	95																	

	5,50	5	95
	5,60	95	5
	6,50	95	5
Обычно инъекции составляли 2-7 мкл			
(концентрация ~ 0,2-1,0 мг/мл)			

Общие способы синтеза

Схема 1

Реакция восстановительного аминирования



Способ А (сочетание амида).

К раствору карбоновой кислоты (1,50 ммоль) в DCM (10 мл) при к.т. добавляли EDC (351 мг, 1,83 ммоль) и НОРО (203 мг, 1,83 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин с получением чистого раствора, затем добавляли амин (свободное основание или хлористоводородную соль) (1,65 ммоль) и DIPEA (1,3 мл, 7,5 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь промывали водой, пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали.

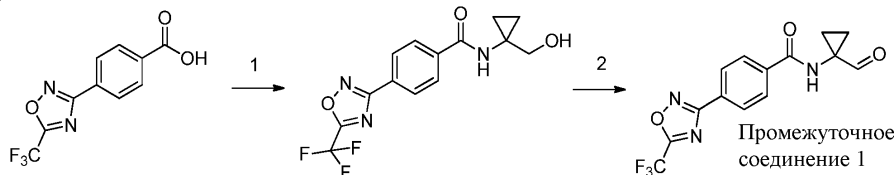
Способ В (окисление).

К суспензии спирта (1,9 г, 5,8 ммоль) в DCM (90 мл) при к.т. добавляли периодинан Десс-Мартина (3,69 г, 8,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 ч. Добавляли H₂O (50 мл) и слои разделяли. Водный слой промывали DCM (3×30 мл) и объединенные органические слои пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали.

Способ С (восстановительное аминирование).

К раствору альдегида (0,3 ммоль) в растворителе (10 мл) добавляли амин (0,36 ммоль) и молекулярные сита 4 Å. Смесь перемешивали в течение 1-17 ч перед порционным добавлением NaBH(OAc)₃ или NaCNBH₃ (0,45 ммоль), затем перемешивали в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит и выпаривали, растворяли в DCM, промывали водой, пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.

N-(1-формилциклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (промежуточное соединение 1).



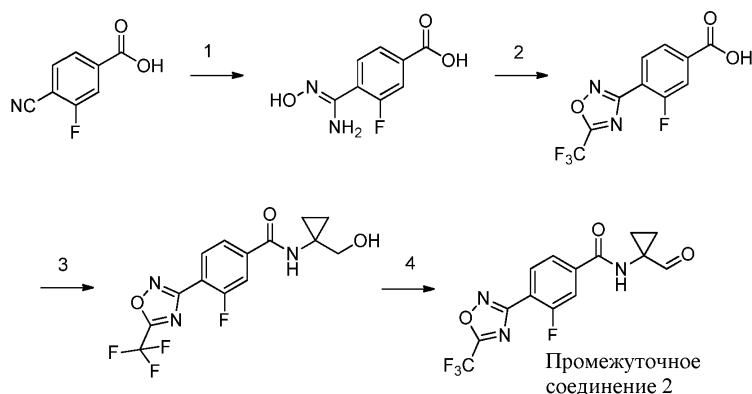
Стадия 1: N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид.

В соответствии со способом А из 4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты (2,96 г, 11,5 ммоль) и 1-аминоциклопропан метанола (1,0 г, 11,48 ммоль) путем очистки с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование от 0 до 60% EtOAc в i-hex) получали титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (2,11 г, 56%).

Стадия 2: N-(1-формилциклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (промежуточное соединение 1).

В соответствии со способом В из N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (1,9 г, 5,8 ммоль) путем очистки с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование от 0 до 45% EtOAc в i-hex) получали титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (319 мг, 17%).

3-Фтор-N-(1-формилциклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (промежуточное соединение 2).



Стадия 1: (Z)-3-фтор-4-(N'-гидроксикарбамидоил)бензойная кислота.

К перемешиваемому раствору 4-циано-3-фторбензойной кислоты (2,00 г, 12,1 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1,18 г, 17,0 ммоль) и KOH (2,03 г, 36,3 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 17 ч, затем нейтрализовали 1М $\text{HCl}_{(\text{водн})}$ и экстрагировали в EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO_4) и концентрировали с получением титульного соединения в виде масла желтого цвета, которое использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия 2: 3-фтор-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойная кислота.

К перемешиваемому раствору (Z)-3-фтор-4-(N'-гидроксикарбамидоил)бензойной кислоты (12,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли ТФУА (2,50 мл, 18,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч и затем выливали в ледяную воду и подкисляли до pH 4 с помощью 1М $\text{HCl}_{(\text{водн})}$, а затем экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO_4) и концентрировали. Путем очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (градиентное элюирование i-hex [+3% AcOH] до 4:1 i-hex:EtOAc [+3% AcOH]) получали титульное соединение в виде твердого вещества серо-белого цвета (150 мг, 4% (2 стадии)). ЖХМС (ES+) 277 (M+H)⁺.

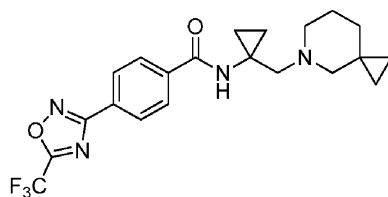
Стадия 3: 3-фтор-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид.

В соответствии со способом А из 3-фтор-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты (75 мг, 0,27 ммоль) и 1-аминоциклопропан метанола (35 мг, 0,41 ммоль). Путем очистки с помощью колоночной хроматографии (EtOAc: i-hex, 1:1) получали титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (200 мг, >100%).

Стадия 4: 3-фтор-N-(1-формилциклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (промежуточное соединение 2).

В соответствии со способом В из 3-фтор-N-(1-(гидроксиметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (0,27 ммоль) получали титульное соединение в виде масла желтого цвета (150 мг), которое использовали далее без дополнительной очистки.

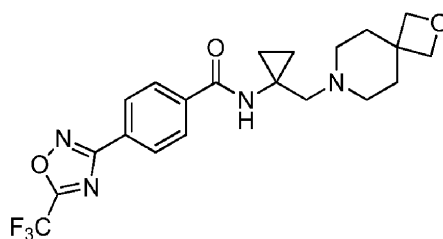
Пример 1. N-(1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



В соответствии со способом С из промежуточного соединения 1 (300 мг, 0,92 ммоль), 5-азаспиро[2.5]октан гидрохлорида (250 мг, 1,7 ммоль) и NaCNBH_3 в DCM/EtOH (6 мл, 1:1) путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали титульное соединение в виде твердого вещества серо-белого цвета (2 мг). ЖХМС (ES+) 421 (M+H)⁺, ВУ 2,81 мин (аналитический способ 7);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,72 (1H, s), 8,19 (2H, d, J = 8,5 Гц), 8,07 (2H, d, J = 8,5 Гц), 2,50 (4H, m), 2,29 (2H, s), 1,63 - 1,56 (2H, m), 1,27 (2H, m), 0,85 - 0,80 (2H, m), 0,72 - 0,67 (2H, m), 0,39 - 0,35 (2H, m), 0,26 - 0,22 (2H, m).

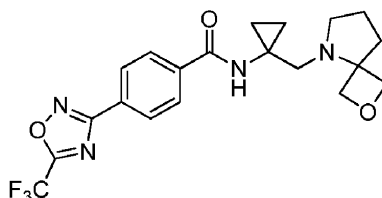
Пример 2. N-(1-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



В соответствии со способом С из промежуточного соединения 1 (300 мг, 0,92 ммоль), 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан оксалата (185 мг, 1,1 ммоль) и NaCNBH_3 в DCM/MeOH (6 мл, 1:1) путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали титульное соединение в виде бесцветного твердого вещества (10 мг). ЖХМС (ES+) 437 (M+H)⁺, ВУ 2,65 мин (аналитический способ 7);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,16 (2H, d, J = 8,4 Гц), 8,04 (2H, d, J = 8,3 Гц), 4,25 (2H, d, J = 5,5 Гц), 4,17 (2H, d, J = 5,5 Гц), 2,68 - 2,65 (2H, m), 2,58 - 2,55 (3H, m), 2,33 (2H, m), 1,60 - 1,60 (2H, m), 1,40 (2H, m), 0,84 (2H, dd, J = 5,5, 5,5 Гц), 0,68 (2H, dd, J = 5,7, 5,7 Гц).

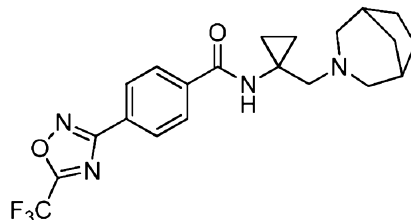
Пример 3. N-(1-(2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



В соответствии со способом С из промежуточного соединения 1 (300 мг, 0,92 ммоль), 2-окса-5-азаспиро[3.4]октана (166 мг, 1,1 ммоль) и NaCNBH_3 в DCM/MeOH (6 мл, 1:1) путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (30 мг). ЖХМС (ES+) 423 (M+H)⁺, ВУ 2,64 мин (аналитический способ 1);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,79 (1H, s), 8,14 (2H, d, J = 8,7 Гц), 8,02 (2H, d, J = 8,5 Гц), 4,52 (2H, d, J = 6,4 Гц), 4,31 (2H, d, J = 6,4 Гц), 3,08 (2H, s), 2,83 (2H, dd, J = 7,0, 7,0 Гц), 2,00 (2H, dd, J = 7,7, 7,7 Гц), 1,70 - 1,61 (2H, m), 0,83 - 0,69 (4H, m).

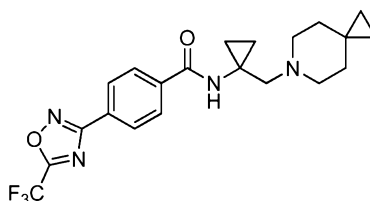
Пример 4. N-(1-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



В соответствии со способом С из промежуточного соединения 1 (300 мг, 0,92 ммоль), 3-азабицикло[3.2.1]октан гидрохлорида (148 мг, 1,1 ммоль) и NaCNBH_3 в DCM/AcOH (6 мл, 10:1) путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (30 мг). ЖХМС (ES+) 423 (M+H)⁺, ВУ 2,64 мин (аналитический способ 1);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,70 (1H, s), 8,23 - 8,18 (2H, m), 8,10 (2H, d, J = 8,6 Гц), 2,86 - 2,81 (2H, m), 2,09 (4H, d, J = 10,1 Гц), 1,61 (2H, d, J = 6,6 Гц), 1,48 - 1,43 (4H, m), 1,4 (1H, m), 0,88 - 0,83 (2H, m), 0,68 - 0,64 (2H, m); 1H затемнен DMSO.

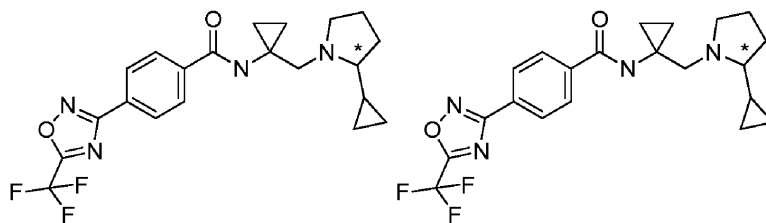
Пример 5. N-(1-(6-азаспиро[2.5]октан-6-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



В соответствии со способом С из промежуточного соединения 1 (250 мг, 0,77 ммоль), 6-азаспиро[2.5]октана (130 мкл, 0,92 ммоль) и NaCNBH_3 в DCM/AcOH (25 мл, 10:1) путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали титульное соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (21 мг). ЖХМС (ES+) 421 (M+H)⁺, ВУ 2,79 мин (аналитический способ 7);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.); 8,70 (1H, s), 8,23 - 8,18 (2H, m), 8,11 - 8,07 (2H, m), 2,61 (4H, s), 1,36 - 1,36 (4H, m), 0,86 (2H, s), 0,75 (2H, s), 0,27 (4H, s); 2H затемнен DMSO.

Примеры 6 и 7. E1: (abs)-N-(1-((2-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид и E2: (abs)-N-(1-((2-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид



В соответствии со способом С из промежуточного соединения 1 (464 мг, 1,4 ммоль), (рац)-2-циклопропилпирролидина (210 мг, 1,4 ммоль) и NaCNBH_3 в DCM/EtOH/AcOH (25 мл, 10:10:1). Путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ и хиральной СЖХ (Lux Cellulose-4 15/85 MeOH (0,1% DEA)/ CO_2 , 5,0 мл/мин, 120 бар, 40°C, энантимеры наблюдали при 2,4 и 3,0 мин) получали титульные соединения в виде твердых веществ белого цвета.

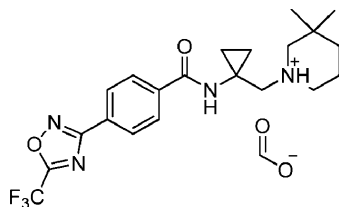
E1-(abs)-энантиомер (17 мг). ЖХМС (ES+) 421 (M+H) $^+$, ВУ 2,77 мин (аналитический способ 1);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.); 8,80 (1H, s), 8,18 (2H, d, J = 8,3 Гц), 8,07 (2H, d, J = 8,3 Гц), 3,67 (1H, d, J = 12,6 Гц), 3,46 - 3,40 (1H, m), 2,17 (1H, q, J = 8,7 Гц), 1,97 (1H, d, J = 12,9 Гц), 1,89 - 1,79 (1H, m), 1,75 - 1,61 (3H, m), 1,54 - 1,43 (1H, m), 0,91 - 0,81 (1H, m), 0,80 - 0,71 (3H, m), 0,61 - 0,42 (2H, m), 0,32 - 0,15 (2H, m); 0,04 - 0,01 (1H, m).

E2-(abs)-энантиомер (18 мг). ЖХМС (ES+) 421 (M+H) $^+$, ВУ 2,77 мин (аналитический способ 7);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.); 8,80 (1H, s), 8,18 (2H, d, J = 8,3 Гц), 8,07 (2H, d, J = 8,3 Гц), 3,67 (1H, d, J = 12,9 Гц), 3,47 - 3,40 (1H, m), 2,17 (1H, q, J = 8,6 Гц), 1,97 (1H, d, J = 12,6 Гц), 1,89 - 1,78 (1H, m), 1,74 - 1,61 (3H, m), 1,54 - 1,43 (1H, m), 0,90 - 0,71 (4H, m), 0,61 - 0,42 (2H, m), 0,31 - 0,15 (2H, m), 0,04 - 0,01 (1H, m).

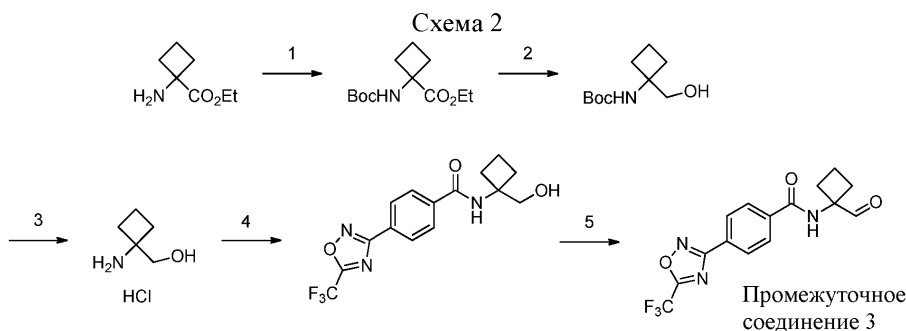
Пример 8. N-(1-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид формиат



PS-триэтиламмоний цианоборогидрид (250 мг, 1,0 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения 1 (104 мг, 0,32 ммоль) и 3,3-диметилпиперидина в DCM (5 мл) и встряхивали в течение 2 ч при к.т. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (2 мг). ЖХМС (ES+) 423 (M+H) $^+$, ВУ 2,83 мин (аналитический способ 1);

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.); 8,35 (1H, d, J = 8,2 Гц), 8,17 (2H, d, J = 8,7 Гц), 8,05 (2H, d, J = 8,5 Гц), 4,17 - 4,09 (1H, m), 2,68 - 2,59 (5H, m), 2,45 (1H, dd, J = 7,0, 12,4 Гц), 1,58 - 1,51 (8H, m), 1,16 (3H, d, J = 6,7 Гц).

N-(1-формилциклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (промежуточное соединение 3).



Стадия 1: этил 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутанкарбоксилат.

К раствору этил 1-аминоциклобутанкарбоксилата (2,27 г, 12,5 ммоль) в DCM (50 мл) порционно добавляли триэтиламин (5,2 мл, 37,6 ммоль), а затем ди-трет-бутилкарбонат (3,0 г, 13,8 ммоль) в течение

более 15 мин. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь промывали водой, пропускали через картридж фазового сепаратора и концентрировали с получением титульного соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,97 г, 97%).

Стадия 2: трет-бутил (1-(гидроксиметил)циклобутил)карбамат.

К раствору этил 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклобутанкарбоксилата (2,97 г, 12,2 ммоль) в диэтиловом эфире (50 мл) при -15°C в атмосфере азота по каплям добавляли алюмогидрид лития (12,8 мл, 25,6 ммоль, 2,0М в ТГФ) в течение более 40 мин. Реакцию поддерживали при -10°C в течение 1,5 ч, а затем гасили водой (4 мл), 2N NaOH (5,4 мл) и дополнительно водой (11 мл). Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли MgSO_4 и реакционную смесь фильтровали через Целит (Celite), тщательно промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением титульного соединения в виде твердого вещества серо-белого цвета (2,34 г, 95%).

Стадия 3: (1-аминоциклобутил)метанол гидрохлорид.

К раствору трет-бутил (1-(гидроксиметил)циклобутил)карбамата (2,43 г, 12,07 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли 4N HCl в диоксане (0,8 мл, 3,0 ммоль). Раствор нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали с получением титульного соединения в виде непрозрачного вязкого твердого вещества (1,92 г, 91%).

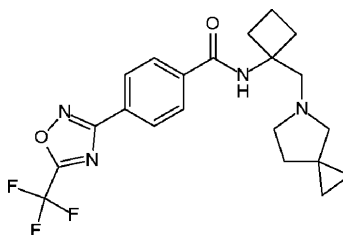
Стадия 4: N-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид.

В соответствии со способом А из 4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты (2,56 г, 9,92 ммоль) и (1-аминоциклобутил)метанол гидрохлорида (1,92 г, 10,9 ммоль) путем очистки с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование, 0-100% этилацетат в i-hex) получали титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (2,11 г, 62%).

Стадия 5: N-(1-формилциклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид (промежуточное соединение 2).

В соответствии со способом В из N-(1-(гидроксиметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамида (2,11 г, 6,18 ммоль). Путем очистки с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование, 5-100% этилацетат в i-hex) получали титульное соединение в виде твердого вещества белого цвета (1,56 г, 74%).

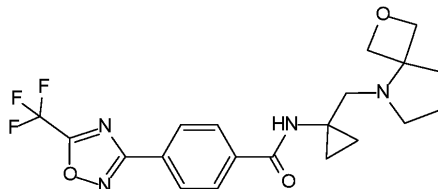
Пример 9. N-(1-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-илметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид.



В соответствии со способом С получали из промежуточного соединения 3 (0,3 ммоль), 5-азаспиро[2.4]гептана (0,36 ммоль) и $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ в ТГФ (5 мл). Титульное соединение получали в виде твердого вещества серо-белого цвета (55 мг, 43%). ЖХМС (ES+) 421 (M+H)⁺, ВУ 2,81 мин (аналитический способ 7);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,57 (1H, s), 8,18-8,14 (2H, m), 8,06 (2H, d, J = 8,5 Гц), 2,94 (2H, s), 2,76 (2H, dd, J = 6,8, 6,8 Гц), 2,56 (2H, s), 2,34 - 2,25 (2H, m), 2,20 - 2,11 (2H, m), 1,93 - 1,75 (2H, m), 1,68 (2H, dd, J = 6,8, 6,8 Гц), 0,47 (4H, d, J = 3,6 Гц).

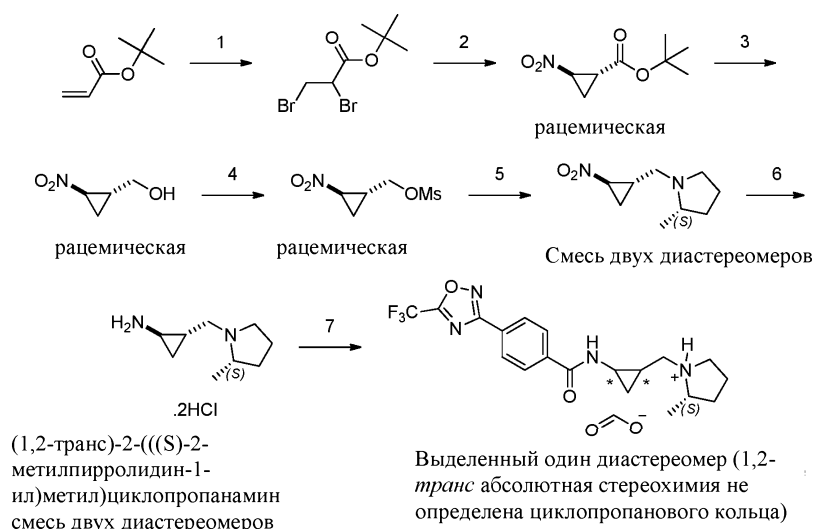
Пример 10. N-(1-(2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-илметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид.



В соответствии со способом С получали из промежуточного соединения 3 и 2-окса-5-азаспиро[3.4]октана (0,36 ммоль). Титульное соединение получали в виде твердого вещества серо-белого цвета (23,9 мг, 18%). ЖХМС (ES+) 437 (M+H)⁺, ВУ 2,76 мин (аналитический способ 7);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,58 (1H, s), 8,15 (2H, d, J = 8,6 Гц), 8,05 (2H, d, J = 8,6 Гц), 4,61 (2H, d, J = 6,4 Гц), 4,34 (2H, d, J = 6,4 Гц), 3,30 (2H, s), 2,75 (2H, dd, J = 7,2, 7,2 Гц), 2,34 - 2,15 (4H, m), 2,00 - 1,81 (4H, m), 1,67 - 1,58 (2H, m).

Пример 11. (2S)-2-метил-1-(((abs-1,2-транс)-2-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамидо)циклопропил)метил)пирролидин-1-ил формиат.



Стадия 1: трет-бутил 2,3-дибромпропаноат.

Раствор трет-бутил акрилата (5,7 мл, 39,3 ммоль) в DCM (15 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере N₂ и обрабатывали раствором брома (2,00 мл, 38,9 ммоль) в DCM (3 мл), который добавляли в течение более 5 мин. Коричневый раствор перемешивали при 0°C в течение 25 мин и при к.т. в течение 25 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и смесь энергично перемешивали в течение 5 мин. Органический слой концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: 10% EtOAc/i-hex) с получением титульного соединения в виде бесцветной жидкости (5,42 г, 18,8 ммоль, 48%).

Стадия 2: трет-бутил транс-2-нитроциклопропанкарбоксилат.

Суспензию K₂CO₃ (7,86 г, 56,9 ммоль) и нитрометана (1,12 мл, 20,7 ммоль) в DMSO (10 мл) охлаждали в атмосфере N₂ с использованием ледяной бани и обрабатывали раствором трет-бутил 2,3-дибромпропаноата (5,42 г, 18,8 ммоль) в DMSO (10 мл), который добавляли по каплям в течение более 8 мин. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 27 ч, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали эфиром (3×200 мл). Объединенные экстракты промывали водой (200 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, от 0 до 20% EtOAc/i-hex) с получением неочищенного титульного соединения в виде бесцветной жидкости (1,39 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: (транс-2-нитроциклопропил)метанол.

Раствор трет-бутил транс-2-нитроциклопропанкарбоксилата (1,39 г смесь с предыдущей стадии, 7,4 ммоль) в сухом эфире (19 мл) охлаждали до -10°C в атмосфере N₂. По каплям в течение более 25 мин добавляли раствор LiAlH₄ (2M в ТГФ, 2,0 мл, 4,0 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 1,25 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщ. водн. Na₂SO₄ (3 мл). Необходима осторожность: бурное выделение газа. Слои разделяли и водный слой экстрагировали эфиром (3×50 мл); объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением суспензии желтого цвета. Путем очистки с помощью хроматографии на силикагеле (элюент: 20% EtOAc/i-hex) получали титульное соединение в виде масла бледно-желтого цвета, R_f 0,10 (20% EtOAc/i-hex) (183 мг, 3% более двух стадий).

Стадия 4: (транс-2-нитроциклопропил)метил метансульфонат.

Раствор (транс-2-нитроциклопропил)метанола (183 мг, 1,56 ммоль) в сухом DCM (15 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере N₂ и обрабатывали DMAP (38,9 мг, 0,32 ммоль), Et₃N (0,33 мл, 2,37 ммоль) и метансульфоным ангидридом (397 мг, 2,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,75 ч и при к.т. в течение 1 ч, а затем гасили насыщ. водн. NaHCO₃ (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2×20 мл); объединенные органические слои высушивали (фазовый сеператор) и концентрировали с получением титульного соединения (283 мг) в виде масла бледно-желтого цвета в смеси с DMAP, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: транс-(S)-2-метил-1-((2-нитроциклопропил)метил)пирролидин: смесь двух диастереомеров (S)-2-метил-1-(((1S,2R)-2-нитроциклопропил)метил)пирролидин и (S)-2-метил-1-(((1R,2S)-2-нитроциклопропил)метил)пирролидин.

Раствор (транс-2-нитроциклопропил)метил метансульфоната (283 мг смеси из предыдущей стадии, 1,45 ммоль) в сухом DMF (4 мл) обрабатывали DIPEA (1,8 мл, 10,3 ммоль) и раствором (S)-2-метилпирролидина (533 мг, 6,26 ммоль) в сухом DMF (2 мл). Смесь перемешивали при 70°C в запаянной трубке в течение 16 ч. Реакцию гасили, выливая в 1M NaOH (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4×20 мл). Объединенные экстракты промывали водой (2×20 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, от 0 до 100% EtOAc/i-hex) с получением смеси диастереомеров титульного соединения в виде жидкости желтого цвета (94 мг,

33% более двух стадий).

Стадия 6: транс-2-(((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)циклопропанамин дигидрохлорида: смесь двух диастереомеров (1S,2R)-2-(((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)циклопропанамин и (1S,2R)-2-(((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)циклопропанамин.

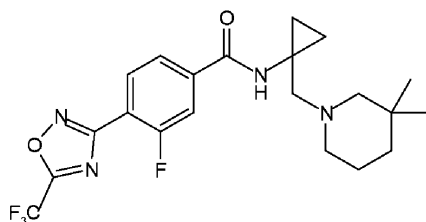
Суспензию транс-(S)-2-метил-1-(2-нитроциклопропил)метилпирролидина (94 мг, 0,55 ммоль) и железный порошок (187 мг, 3,35 ммоль) в AcOH (0,28 мл, 4,39 ммоль) и изопропанол (1 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере N₂ в запаянной трубке в течение 6,5 ч. Реакционную смесь разбавляли изопропанолом (10 мл) и подкисляли до pH 0 с применением 1M HCl. Смесь промывали DCM (20 мл). Кислый раствор подщелачивали до pH 14 с применением 2M NaOH и экстрагировали DCM (2×20 мл); объединенные экстракты высушивали (фазовый сеператор) и концентрировали. Остаток обрабатывали 4M HCl/диоксан (1 мл) и снова концентрировали с получением смеси диастереомеров титульного соединения в виде масла желтого цвета (65 мг, 52%).

Стадия 7: (2S)-2-метил-1-(((abs-1,2-транс)-2-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамидо)циклопропил)метил)пирролидин-1-ил формиат (один изомер).

Раствор 4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензойной кислоты (111 мг, 0,43 ммоль), транс-2-(((S)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)циклопропанамин дигидрохлорида (65 мг смеси изомеров с предыдущей стадии, 0,29 ммоль), NATU (0,72 ммоль) и DIPEA (0,33 мл, 1,89 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 17 ч. Путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ получали один изомер титульного соединения в виде твердого вещества белого цвета (5 мг, 4%). ЖХМС (ES⁺) 395 (M+H)⁺, ВУ 2,64 мин (аналитический способ 1);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,75 (1H, d, J = 4,5 Гц), 8,46 (2H, s), 8,18 (2H, d, J = 8,5 Гц), 8,08 (2H, d, J = 8,5 Гц), 3,27 - 3,20 (1H, m), 2,86 (1H, dd, J = 6,1, 12,4 Гц), 2,78 - 2,71 (1H, m), 2,37 - 2,28 (1H, m), 2,19 (1H, q, J = 8,8 Гц), 1,99 - 1,85 (2H, m), 1,74 - 1,62 (2H, m), 1,38 - 1,21 (2H, m), 1,06 (3H, d, J = 6,0 Гц), 0,88 - 0,81 (1H, m), 0,72 - 0,66 (1H, m).

Пример 12. N-(1-(((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-3-фтор-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид

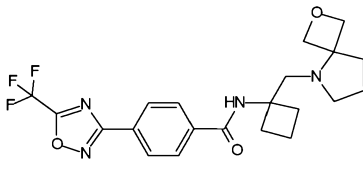
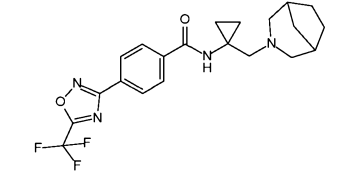
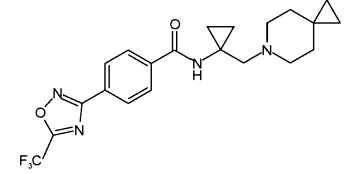
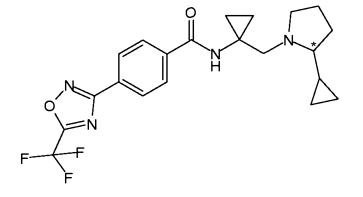
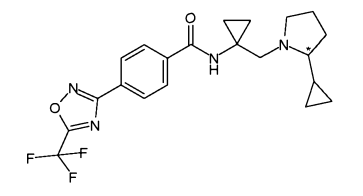
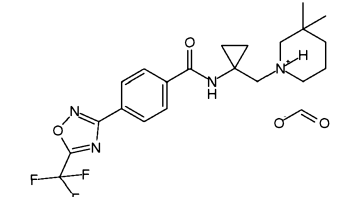


В соответствии со способом С из промежуточного соединения 2 (150 мг, 0,46 ммоль), 3,3-диметилпиперидина (156 мг, 1,38 ммоль) и Na(OAc)₃BH в ТГФ/AcOH (2 мл, 20:1). Путем очистки с помощью препаративной ВЭЖХ и обратно-фазовой хроматографии (градиентное элюирование, 5-95% MeCN в 0,1% муравьиной кислоте) получали титульное соединение в виде твердого вещества серо-белого цвета (5 мг, 2%). ЖХМС (ES⁺) 441 (M+H)⁺, ВУ 3,82 мин (аналитический способ 2);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ (м.д.): 8,76 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 14 Гц), 8,16 (0,5H, s), 7,87 (2H, d, 14 Гц), 2,49 (2H, s), 2,40 (2H, br s), 2,10 (2H, br s), 1,49-1,41 (2H, m), 1,17-1,1 (2H, m), 0,87 (6H, s), 0,85-0,76 (2H, m), 0,71-0,63 (2H, m).

Таблица примеров

Пример	Структурная формула	Наименование по IUPAC
1		N-(1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
2		N-(1-(2o-7-азаспиро[3.5]нонан-7-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид

3		<i>N</i> -(1-(2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
4		<i>N</i> -(1-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
5		<i>N</i> -(1-(6-азаспиро[2.5]октан-6-илметил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
6		<i>E</i> 1-(<i>abs</i>)- <i>N</i> -(1-((2-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
7		<i>E</i> 2-(<i>abs</i>)- <i>N</i> -(1-((2-циклопропилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
8		<i>N</i> -(1-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид формиат

9		<i>N</i> -(1-(5-азаспиро[2.4]гептан-5-илметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
10		<i>N</i> -(1-(2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-илметил)циклобутил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
11		(2 <i>S</i>)-2-метил-1-(((<i>abs</i> -1,2- <i>транс</i>)-2-(4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамидо)циклопропил)метил)пирролидин-1-ий формиаат (один изомер)
12		<i>N</i> -(1-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-3-фтор-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
13		<i>N</i> -(1-((3,3-диметилпиперидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид
14		<i>N</i> -(2-(((<i>S</i>)-2-метилпирролидин-1-ил)метил)циклопропил)-4-(5-(трифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)бензамид

Пример 13. Анализ ингибирования HDAC4 с помощью ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC) класса IIa.

Эффективность ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC) класса IIa количественно определяли путем измерения ферментативной активности каталитического домена деацетилазы гистонов 4 (HDAC4) с использованием флуорогенного субстрата, Вос-Lys(ТФУ)-АМС. Субстрат деацетилировали до Вос-Lys-АМС с помощью HDAC4. Расщепление трипсином приводило к высвобождению флуорофора АМС из деацетилированного субстрата. Флуоресценция образца непосредственно связана с активностью деацетилазы гистонов в образце. Серийно разведенные ингибиторы HDAC. Серийные разведения ингибиторов HDAC и контрольного эталонного соединения (1-(5-(3-((4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тиофен-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон) были получены путем ресуспендирования лиофилизированного соединения до конечной концентрации 10 мМ в 100% диметил сульфоксиде (DMSO). Исходные растворы 60 мкл аликвот 10 мМ соединений в DMSO готовили и хранили при -20°C. Из одной аликвоты исходного раствора каждого исследуемого соединения и эталонного соединения готовили 16-точечное разведение согласно табл. 1 с использованием 125 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix (Matrix Technologies Ltd).

Серийное разведение соединений

Разбавленные растворы	Лунка	Концентрация (мкМ)	Степень разведения	Объемы
Концентрация 1	A	10000	-	60 мкл 10 мМ исследуемое соединение/ эталонный контроль
Концентрация 2	B	5000	1:2	30 мкл A + 30 мкл DMSO
Концентрация 3	C	2500	1:2	30 мкл B + 30 мкл DMSO
Концентрация 4	D	1000	1:2,5	30 мкл C + 45 мкл DMSO
Концентрация 5	E	500	1:2	30 мкл D + 30 мкл DMSO
Концентрация 6	F	250	1:2	30 мкл E + 30 мкл DMSO
Концентрация 7	G	125	1:2	30 мкл F + 30 мкл DMSO
Концентрация 8	H	62,5	1:2	30 мкл G + 30 мкл DMSO
Концентрация 9	I	31,25	1:2	30 мкл H + 30 мкл DMSO
Концентрация 10	J	15,63	1:2	30 мкл I + 30 мкл DMSO
Концентрация 11	K	7,81	1:2	30 мкл J + 30 мкл DMSO
Концентрация 12	L	3,91	1:2	30 мкл K + 30 мкл DMSO
Концентрация 13	M	1,95	1:2	30 мкл L + 30 мкл DMSO
Концентрация 14	N	0,98	1:2	30 мкл M + 30 мкл DMSO
Концентрация 15	O	0,49	1:2	30 мкл N + 30 мкл DMSO
Концентрация 16	P	0,24	1:2	30 мкл O + 30 мкл DMSO

2 мкл (200×) каждого разведенного раствора и каждого контроля (полная активность: 100% только DMSO или полное ингибирование 1 мМ) вносили в полипропиленовые 384-луночные планшеты с V-образным дном с использованием либо системы Bravo (384-лучночный наконечник производства Agilent) или 12,5 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix (Matrix Technologies Ltd). Каждую лунку с 200× раствором соединения разбавляли 1:20 добавлением 38 мкл аналитического буфера + DMSO (10,5% DMSO, 45 мМ Трис-HCl, 123 мМ NaCl, 2,4 мМ KCl и 0,9 мМ MgCl₂ при pH 8,0, доведенный до к.т.).

Подготовка каталитического домена фермента HDAC4 (0,2 мкг/мл). Каталитический домен фермента HDAC4 представляет собой каталитический домен белка HDAC4 человека (аминокислоты 648-1032) с C-концевой 6× гистидиновой меткой, полученный от BioFocus. Рабочий раствор фермента получали из 500 мкг/мл исходного раствора аликвоты каталитического домена HDAC4 (оттаивали на льду), разведенной до 0,2 мкг/мл аналитическим буфером (50 мМ Трис-HCl, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl и 1 мМ MgCl₂ при pH 8, доведенный до к.т.) непосредственно перед добавлением фермента к аналитическому образцу.

Подготовка 5× субстрата (50 мкМ) Вос-Lys(ТФУ)-АМС. 5× (50 мкМ) получали непосредственно перед добавлением к аналитическому образцу. 1 мМ исходный раствор субстрата получали путем разведения 100 мМ раствора Вос-Lys(ТФУ)-АМС в DMSO 1:100 при помощи добавления по каплям к аналитическому буферу (доведенному до к.т.) при перемешивании на вортексе на низкой скорости для предотвращения образования осадка. 5× субстрат получали путем разведения 1 мМ раствора субстрата 1:20 при помощи добавления по каплям к аналитическому буферу (доведенному до к.т.) при перемешивании на вортексе на низкой скорости для предотвращения образования осадка.

Подготовка 3× (30 мкМ) раствора для проявления/стоп-раствора. 3× (30 мкМ) раствор для проявления/стоп-раствор готовили непосредственно перед добавлением в планшет путем разведения исходного 10 мМ раствора эталонного соединения 1:333 в 25 мг/мл трипсине (PAA Laboratories Ltd.), доведенном до к.т.

Анализ.

5 мкл каждого раствора 1:20 разбавленного соединения, описанного выше, переносили в лунку черного 384-луночного планшета для анализа с прозрачным дном с использованием системы Bravo или Janus (384-луночный наконечник MDT производства Perkin Elmer). С использованием 16-канальной многоканальной пипетки Matrix 35 мкл рабочего раствора каталитического домена фермента HDAC4 (0,2 мкг/мл в аналитическом буфере) переносили в планшет для анализа. Затем начинали анализ путем добавления в аналитические планшеты 10 мкл 5× (50 мкМ) субстрата с использованием либо системы Bravo, либо Janus, или 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Затем аналитический планшет встряхивали в течение 2 мин на орбитальном шейкере при 900 об/мин. Затем планшет инкубировали в течение

15 мин при 37°C. Реакцию останавливали путем добавления в аналитические планшеты 25 мкл 3× (30 мкМ) раствора для проявления/стоп-раствора с использованием либо системы Bravo, либо Janus или 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Затем аналитические планшеты встряхивали в течение 5 мин на орбитальном шейкере при 1200 об/мин. Затем планшеты инкубировали при 37°C в течение 1 ч в инкубаторе для тканевых культур. Наконец, измеряли флуоресценцию (возбуждение: 355 нм, эмиссия: 460 нм) с использованием PerkinElmer En Vision в режиме сканирования сверху.

Пример 14. Анализ ингибирования HDAC5 с помощью ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC) класса IIa.

Эффективность ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC) класса IIa количественно определяли путем измерения ферментативной активности каталитического домена деацетилазы гистонов 5 (HDAC5) с использованием флуорогенного субстрата, Boc-Lys(ТФУ)-АМС. Субстрат деацетилювали до Boc-Lys-АМС с помощью HDAC5. Расщепление трипсином приводило к высвобождению флуорофора АМС из деацетилюванного субстрата. Флуоресценция образца непосредственно связана с активностью деацетилазы гистонов в образце.

Серийно разведенные ингибиторы HDAC.

Серийные разведения ингибиторов HDAC и контрольного эталонного соединения (1-(5-(3-((4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)феноксид)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тиофен-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон) были получены путем ресуспендирования лиофилизированного соединения до конечной концентрации 10 мМ в 100% DMSO. Исходные растворы 60 мкл аликвот 10 мМ соединений в DMSO готовили и хранили при -20°C. Из одной аликвоты исходного раствора каждого исследуемого соединения и эталонного соединения готовили 16-точечное разведение согласно табл. 1 с использованием 125 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix.

2 мкл (200×) каждого разведенного раствора и каждого контроля (полная активность: 100% только DMSO или полное ингибирование 1 мМ) вносили в полипропиленовые 384-луночные планшеты с V-образным дном с использованием либо системы Bravo, либо Janus, или 12,5 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Каждую лунку с 2 мкл 200× раствора соединения разбавляли 1:20 добавлением 38 мкл аналитического буфера + DMSO (10,5% DMSO, 45 мМ Трис-НСl, 123 мМ NaCl, 2,4 мМ KCl и 0,9 мМ MgCl₂ при pH 8,0, доведенный до 37°C).

Подготовка каталитического домена фермента HDAC5 (0,57 мкг/мл).

Каталитический домен фермента HDAC5 представляет собой каталитический домен белка HDAC5 человека (GenBank No. NM_001015053), аминокислоты 657-1123 с С-концевой гистидиновой меткой, который может быть получен от BioFocus. Масса белка составляет 51 кДа, и он экспрессируется в бакулавирусной экспрессионной системе. Рабочий раствор фермента получали из 1,65 мг/мл аликвоты исходного раствора каталитического домена HDAC5 (оттаивали на льду), разведенной до 0,57 мкг/мл аналитическим буфером (50 мМ Трис-НСl, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl и 1 мМ MgCl₂ при pH 8, доведенный до 37°C) непосредственно перед добавлением фермента к аналитическому образцу.

Подготовка 5× (40 мкМ) субстрата Boc-Lys(ТФУ)-АМС.

5× (40 мкМ) субстрат получали непосредственно перед добавлением к аналитическому образцу. 5× субстрат получали путем разведения 100 мМ Boc-Lys(ТФУ)-АМС в растворе DMSO 1:2500 путем добавления по каплям к аналитическому буферу (доведенному до 37°C) при перемешивании на вортексе на низкой скорости для предотвращения образования осадка.

Подготовка 3× (30 мкМ) раствора для проявления/стоп-раствора.

3× (30 мкМ) раствор для проявления/стоп-раствор готовили непосредственно перед добавлением в планшет путем разведения исходного 10 мМ раствора эталонного соединения 1:333 в 25 мг/мл трипсине, доведенном до 37°C.

Анализ.

5 мкл каждого раствора 1:20 разведенного соединения, описанного выше, переносили в лунку черного 384-луночного планшета для анализа с прозрачным дном с использованием системы Bravo или Janus. С использованием 16-канальной многоканальной пипетки Matrix 35 мкл рабочего раствора каталитического домена фермента HDAC5 (0,57 мкг/мл в аналитическом буфере) переносили в планшет для анализа. Затем начинали анализ путем добавления в аналитические планшеты 10 мкл 5× (40 мкМ) субстрата с использованием либо системы Bravo, либо Janus, или 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Затем аналитический планшет встряхивали в течение 1 мин на орбитальном шейкере при 900 об/мин. Затем планшеты инкубировали в течение 15 мин при 37°C. Реакцию останавливали путем добавления в аналитические планшеты 25 мкл 3× (30 мкМ) раствора для проявления/стоп-раствора с использованием либо системы Bravo, либо Janus или 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Затем аналитические планшеты встряхивали в течение 2 мин на орбитальном шейкере при 900 об/мин. Затем планшеты инкубировали при 37°C в течение 1 ч в инкубаторе для тканевых культур, после чего встряхивали в течение 1 мин при максимальных оборотах на орбитальном шейкере перед считыванием на EnVision. Наконец, измеряли флуоресценцию (возбуждение: 355 нм, эмиссия: 460 нм) с использованием PerkinElmer EnVision в режиме сканирования сверху.

Пример 15. Анализ ингибирования HDAC7 с помощью ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC) класса IIa.

Эффективность ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC) класса IIa количественно определяли путем измерения ферментативной активности каталитического домена деацетилазы гистонов 7 (HDAC7) с использованием флуорогенного субстрата, Boc-Lys(ТФУ)-АМС. Субстрат деацетилировали до Boc-Lys-АМС с помощью HDAC7. Расщепление трипсином приводило к высвобождению флуорофора АМС из деацетилированного субстрата. Флуоресценция образца непосредственно связана с активностью деацетилазы гистонов в образце. Серийно разведенные ингибиторы HDAC. Серийные разведения ингибиторов HDAC и контрольного эталонного соединения (1-(5-(3-((4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)феноксид)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тиофен-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон) были получены путем ресуспендирования лиофилизированного соединения до конечной концентрации 10 мМ в 100% DMSO. Исходные растворы 60 мкл аликвот 10 мМ соединений в DMSO готовили и хранили при -20°C. Из одной аликвоты исходного раствора каждого исследуемого соединения и эталонного соединения готовили 16-точечное разведение согласно табл. 1 с использованием 125 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix.

2 мкл (200×) каждого разведенного раствора и каждого контроля (полная активность: 100% только DMSO или полное ингибирование 1 мМ) вносили в полипропиленовые 384-луночные планшеты с V-образным дном с использованием системы Bravo, Janus или 12,5 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Каждую лунку с 200× раствором соединения разбавляли 1:20 добавлением 38 мкл аналитического буфера + DMSO (10,5 % DMSO, 45 мМ Трис-НСl, 123 мМ NaCl, 2,4 мМ KCl и 0,9 мМ MgCl₂ при pH 8,0 и доведенный до 37°C).

Подготовка фермента HDAC7 (71 нг/мл).

Фермент HDAC7 представляет собой HDAC7 человека (GenBank No. AY302468), содержащий аминокислоты с 518 до конца с N-концевой глутатион S-трансферазной (GST) меткой, и может быть получен от BPS BioScience. Масса белка составляет 78 кДа, и он экспрессируется в бакулавирусной экспрессионной системе. Рабочий раствор фермента получали из 0,5 мг/мл аликвоты исходного раствора HDAC7 (оттаивали на льду), разведенной до 71 нг/мл аналитическим буфером (50 мМ Трис-НСl, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl и 1 мМ MgCl₂ при pH 8 и доведенный до 37°C) непосредственно перед добавлением фермента к аналитическому образцу.

Подготовка 5× (50 мкМ) субстрата Boc-Lys(ТФУ)-АМС.

5× (50 мкМ) субстрат получали непосредственно перед добавлением к аналитическому образцу. 5× субстрат получали путем разведения 100 мМ Boc-Lys(ТФУ)-АМС в растворе DMSO 1:2000 путем добавления по каплям к аналитическому буферу (доведенному до 37°C) при перемешивании на вортексе на низкой скорости для предотвращения образования осадка.

Подготовка 3× (30 мкМ) раствора для проявления/стоп-раствора. 3× (30 мкМ) раствор для проявления/стоп-раствор готовили непосредственно перед добавлением в планшет путем разведения исходного 10 мМ раствора эталонного соединения 1:333 в 25 мг/мл трипсине, доведенном до 37°C.

Анализ.

5 мкл каждого раствора 1:20 разведенного соединения, описанного выше, переносили в лунку черного 384-луночного планшета для анализа с прозрачным дном с использованием системы Bravo или Janus. С использованием 16-канальной многоканальной пипетки Matrix 35 мкл рабочего раствора фермента HDAC7 (71 нг/мл в аналитическом буфере) переносили в планшет для анализа. Затем начинали анализ путем добавления в аналитические планшеты 10 мкл 5× (50 мкМ) субстрата с использованием либо системы Bravo, Janus, либо 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Затем аналитический планшет встряхивали в течение 1 мин на орбитальном шейкере при 900 об/мин. Затем планшет инкубировали в течение 15 мин при 37°C. Реакцию останавливали путем добавления в аналитические планшеты 25 мкл 3× (30 мкМ) раствора для проявления/стоп-раствора с использованием либо системы Bravo, либо Janus или 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Затем аналитические планшеты встряхивали в течение 2 мин на орбитальном шейкере при 900 об/мин. Затем планшеты инкубировали при 37°C в течение 1 ч в инкубаторе для тканевых культур, после чего встряхивали в течение 1 мин при максимальных оборотах на орбитальном шейкере. Наконец, измеряли флуоресценцию (возбуждение: 355 нм, эмиссия: 460 нм) с использованием PerkinElmer EnVision в режиме сканирования сверху.

Пример 16. Анализ ингибирования HDAC9 с помощью ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC) класса IIa.

Эффективность ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC) класса IIa количественно определяли путем измерения ферментативной активности каталитического домена деацетилазы гистонов 9 (HDAC9) с использованием флуорогенного субстрата, Boc-Lys(ТФУ)-АМС. Субстрат деацетилировали до Boc-Lys-АМС с помощью HDAC9. Расщепление трипсином приводило к высвобождению флуорофора АМС из деацетилированного субстрата. Флуоресценция образца непосредственно связана с активностью деацетилазы гистонов в образце.

Серийно разведенные ингибиторы HDAC.

Серийные разведения ингибиторов HDAC и контрольного эталонного соединения (1-(5-(3-((4-

(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тиофен-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон) были получены путем ресуспендирования лиофилизированного соединения до конечной концентрации 10 мМ в 100% DMSO. Исходные растворы 60 мкл аликвот 10 мМ соединений в DMSO готовили и хранили при -20°C. Из одной аликвоты исходного раствора каждого исследуемого соединения и эталонного соединения готовили 16-точечное разведение согласно табл. 1 с использованием 125 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix.

2 мкл (200×) каждого разведенного раствора и каждого контроля (полная активность: 100% только DMSO или полное ингибирование 1 мМ) вносили в полипропиленовые 384-луночные планшеты с V-образным дном с использованием системы Bravo, Janus или 12,5 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Каждую лунку с 200× раствором соединения разбавляли 1:20 добавлением 38 мкл аналитического буфера + DMSO (10,5 % DMSO, 45 мМ Трис-HCl, 123 мМ NaCl, 2,4 мМ KCl и 0,9 мМ MgCl₂ при pH 8,0 и доведенный до 37°C).

Подготовка фермента HDAC9 (0,57 мкг/мл).

Фермент HDAC9 представляет собой HDAC9 человека (GenBank No. NM_178423), содержащий аминокислоты с 604-1066 с С-концевой гистидиновой меткой, и может быть получен от BPS BioScience. Масса белка составляет 50,7 кДа, и он экспрессируется в бакулавирусной экспрессионной системе. Рабочий раствор фермента получали из 0,5 мг/мл аликвоты исходного раствора HDAC9 (оттаивали на льду), разведенной до 0,57 мкг/мл аналитическим буфером (50 мМ Трис-HCl, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl и 1 мМ MgCl₂ при pH 8 и доведенный до 37°C) непосредственно перед добавлением фермента к аналитическому образцу.

Подготовка 5× (125 мкМ) субстрата Вос-Lys(ТФУ)-АМС.

5× (125 мкМ) субстрат получали непосредственно перед добавлением к аналитическому образцу. 5× субстрат получали путем разведения 100 мМ Вос-Lys(ТФУ)-АМС в растворе DMSO 1:800 путем добавления по каплям к аналитическому буферу (доведенному до 37°C) при перемешивании на вортексе на низкой скорости для предотвращения образования осадка.

Подготовка 3× (30 мкМ) раствора для проявления/стоп-раствора.

3× (30 мкМ) раствор для проявления/стоп-раствор готовили непосредственно перед добавлением в планшет путем разведения исходного 10 мМ раствора эталонного соединения 1:333 в 25 мг/мл трипсине, доведенном до 37°C.

Анализ.

5 мкл каждого раствора 1:20 разведенного соединения, описанного выше, переносили в лунку черного 384-луночного планшета для анализа с прозрачным дном с использованием системы Bravo или Janus. С использованием 16-канальной многоканальной пипетки Matrix 35 мкл рабочего раствора фермента HDAC9 (0,57 мкг/мл в аналитическом буфере) переносили в планшет для анализа. Затем начинали анализ путем добавления в аналитические планшеты 10 мкл 5× (125 мкМ) субстрата с использованием либо системы Bravo, Janus, либо 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Затем аналитический планшет встряхивали в течение 1 мин на орбитальном шейкере при 900 об/мин. Затем планшет инкубировали в течение 15 мин при 37°C. Реакцию останавливали путем добавления в аналитические планшеты 25 мкл 3× раствора для проявления/стоп-раствора с использованием либо системы Bravo, Janus, либо 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Затем аналитические планшеты встряхивали в течение 2 мин на орбитальном шейкере при 900 об/мин. Затем планшеты инкубировали при 37°C в течение 1 ч в инкубаторе для тканевых культур, после чего встряхивали в течение 1 мин при максимальных оборотах на орбитальном шейкере перед считыванием на EnVision. Наконец, измеряли флуоресценцию (возбуждение: 355 нм, эмиссия: 460 нм) с использованием PerkinElmer En Vision в режиме сканирования сверху.

Пример 17. Анализ ингибирования клеточной активности HDAC класса IIa ингибиторами деацетилазы гистонов (HDAC) класса IIa; клеточный субстрат (Lys-ТФУ).

Эффективность ингибиторов деацетилазы гистонов (HDAC) класса IIa количественно определяли путем измерения клеточной ферментативной активности деацетилазы гистонов с использованием флуорогенного субстрата, Вос-Lys(ТФУ)-АМС. После проникновения в клетки Jurkat E6.1 субстрат деацетилировался до Вос-Lys-АМС. После лизиса клеток и расщепления трипсином флуорофор АМС высвобождался только из деацетилированного субстрата. Флуоресценция образца была непосредственно связана с активностью деацетилазы гистонов в образце.

Культура клеток Jurkat E6.1 и культивирование.

Клетки Jurkat E6.1 культивировали в соответствии со стандартными протоколами культивирования клеток в среде Jurkat E6.1 Growth Media (RPMI без фенолового красного, 10% FBS, 10 мМ HEPES и 1 мМ пирувата натрия). Клетки Jurkat E6.1 подсчитывали с использованием Coulter Counter и ресуспендировали в среде Jurkat E6.1 Growth Media в концентрации 75000 клеток/35 мкл. 35 мкл или 75000 клеток высевали в микротитрационные планшеты для анализа Greiner. Затем планшеты инкубировали при 37°C и 5% CO₂, при этом одновременно готовили другие компоненты для анализа.

Серийно разведенные ингибиторы HDAC.

Серийные разведения ингибиторов HDAC и контрольного эталонного соединения (1-(5-(3-((4-

(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенокси)метил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)тиофен-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон) были получены путем ресуспендирования лиофилизированного соединения до конечной концентрации 10 мМ в 100% DMSO. Исходные растворы 60 мкл аликвот 10 мМ соединений в DMSO готовили и хранили при -20°C. Из одной аликвоты исходного раствора каждого исследуемого соединения и эталонного соединения готовили 16-точечное разведение согласно табл. 1 с использованием 125 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix.

2 мкл (200×) каждого разведенного раствора и каждого контроля (полная активность: 100% только DMSO или полное ингибирование 1 мМ) вносили в полипропиленовые 384-луночные планшеты с V-образным дном с использованием системы Bravo, Janus или 12,5 мкл 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Каждую лунку с 200× раствором соединения разбавляли 1:20 добавлением 38 мкл аналитического буфера Jurkat + DMSO (9,5 % DMSO, RPMI без фенолового красного, 0,09% FBS, 9 мМ Hepes и 0,9 мМ пирувата натрия, доведенный до к.т.).

Подготовка 5× (500 мкМ) субстрата Вос-Lys(ТФУ)-АМС.

5× (500 мкМ) субстрат получали непосредственно перед добавлением к аналитическому образцу. 5× субстрат получали путем разведения 100 мМ Вос-Lys(ТФУ)-АМС в растворе DMSO 1:200 путем добавления по каплям к аналитической среде Jurkat (RPMI без фенолового красного, 0,1% FBS, 10 мМ Hepes и 1 мМ пирувата натрия, доведенный до 37°C) при перемешивании на вортексе на низкой скорости для предотвращения образования осадка.

Подготовка 3× буфера для лизиса.

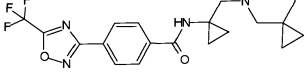

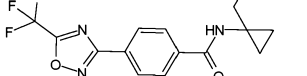

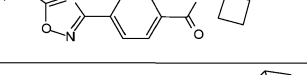
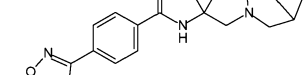

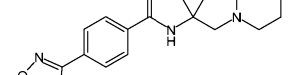
10 мл 3× буфера для лизиса получали добавлением 8,8 мл 3× исходного буфера для лизиса (50 мМ Трис-НСI, рН 8,0, 137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 1 мМ MgCl₂, 1% аналога Nonidet P40, доведенный до к.т.) и 1,2 мл 3 мг/мл трипсина, доведенного до к.т.

Анализ. 5 мкл каждого раствора 1:20 разведенного соединения, описанного выше, переносили в микротитрационные планшеты для анализа Greiner с 75000 клеток/лунку с использованием системы Bravo. Затем клетки инкубировали в течение 2 ч при 37°C и 5% CO₂. Затем начинали анализ путем добавления в аналитический планшет 10 мкл 5× (500 мкМ) субстрата с использованием либо Bravo, либо 16-канальной многоканальной пипетки Matrix. Затем клетки инкубировали в течение 3 ч при 37°C и 5% CO₂. Затем в каждую лунку добавляли 25 мкл 3× буфера для лизиса с использованием либо 125 мкл 16-канальной пипетки, либо системы Bravo. Аналитический планшет инкубировали в течение ночи (15-16 ч) при 37°C и 5% CO₂. На следующий день планшеты встряхивали на орбитальном шейкере в течение 1 мин при 900 об/мин. Наконец, измеряли флуоресценцию (возбуждение: 355 нм, эмиссия: 460 нм) с использованием PerkinElmer EnVision в режиме сканирования сверху.

Пример 18. Анализ ингибирования клеточной активности HDAC класса I ингибиторами деацетилазы гистонов (HDAC) класса IIa; клеточный субстрат (Lys-Ac).

Активность в отношении HDAC класса I ингибиторов деацетилаз гистонов (HDAC) класса IIa количественно определяли путем измерения клеточной ферментативной активности деацетилазы гистонов с использованием флуорогенного субстрата, Вос-Lys(Ac)-АМС. Указанные измерения выполняли согласно способу, описанному в примере 17, с использованием субстрата Вос-Lys(Ac)-АМС вместо Вос-Lys(ТФУ)-АМС.

Применяя способы синтеза, аналогичные описанным выше и протоколов анализа, описанных выше, были синтезированы и исследованы следующие соединения. Примеры 8 и 11 в таблице ниже показаны в виде формиатных солей, однако предполагается, что в данных анализах эквивалентным образом действует и свободное основание.

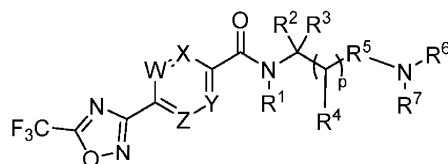
Пример	Структурная формула	Биохимическая IC ₅₀ HDAC 4 (мкМ)	Клеточная (Lys-TФУ) IC ₅₀ (мкМ)	Клеточная (Lys-Ac) IC ₅₀ (мкМ)
1		0,050	0,14	2,6
2		0,11	0,24	4,9
3		0,75	0,39	8,6
4		0,33	0,69	7,8
5		0,089	0,37	2,0
6		0,008	0,028	1,5
7		0,003	0,014	0,54
8		0,030	0,045	2,5

9		0,058	0,10	0,70
10		0,75	0,39	8,6
11		0,23	1,0	36,6
12		0,076	0,312	15,1

Несмотря на то, что показаны и описаны некоторые варианты реализации изобретения, в них могут быть внесены различные модификации и замены, не выходящие за рамки сущности и объема настоящего изобретения. Например, для целей толкования формулы изобретения предполагается, что указанная формула изобретения не должна толковаться каким-либо образом более узко, чем следует из ее буквального изложения, и, таким образом, не предполагается, что примеры вариантов реализации настоящего изобретения ограничивают формулу изобретения. Соответственно, необходимо понимать, что настоящее изобретение описано иллюстративно, без ограничения объема притязаний.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль, оптический изомер или смесь оптических изомеров указанного соединения, где

R^1 выбран из H и C_1 - C_3 алкила;

r равен 0;

R^2 и R^3 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членную циклоалкильную группу, необязательно содержащую в качестве заместителей один или два C_1 - C_2 алкила, C_1 - C_2 галогеналкила или галогена; или

r равен 1;

R^2 представляет собой H; и

R^3 и R^4 совместно с атомами углерода, к которым каждый из них присоединен, образуют циклопропильную группу, причем указанная циклопропильная группа необязательно содержит в качестве заместителя одну или две галогеновые группы;

R^5 представляет собой C_0 - C_3 алкилен;

R^6 и R^7 совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, содержащее от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, каждый из которых необязательно содержит от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкокси, C_1 - C_3 галогеналкила, 3- или 4-членного циклоалкокси, 3- или 4-членного циклоалкила, 3- или 4-членного гетероциклоалкила, содержащего от одного до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, C_6 - C_{12} арила, циано, галогена и 5-

12-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем C₆-C₁₂ арил, 3- или 4-членный циклоалкил и 5-12-членный гетероарил необязательно дополнительно содержат от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, циано и галогена; или

R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетеробифицическую группу, выбранную из

- 5-азаспиро[2.4]гептан-5-ила,
- 5-азаспиро[2.5]октан-5-ила,
- 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ила,
- 2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ила,
- 3-азабицикло[3.2.1]октан-5-ила и
- 6-азаспиро[2.5]октан-6-ила,

каждый из которых необязательно содержит от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, 3- или 4-членного циклоалкокси, 3- или 4-членного циклоалкила, 3- или 4-членного гетероциклоалкила, содержащего от одного до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₆-C₁₂ арила, циано, галогена и 5-12-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем C₆-C₁₂ арил, 3- или 4-членный циклоалкил и 5-12-членный гетероарил необязательно дополнительно содержат от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, циано и галогена;

W представляет собой CR⁸;

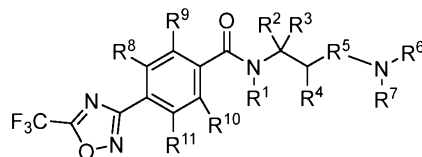
X представляет собой CR⁹;

Y представляет собой CR¹⁰; и

Z представляет собой CR¹¹;

каждый из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ независимо выбран из H, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила и галогена.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы II

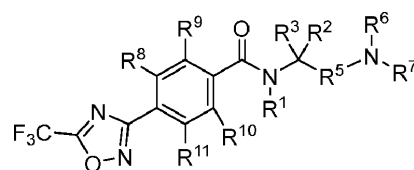


Формула II.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой H; и R³ и R⁴ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильную группу, причем указанная циклопропильная группа необязательно содержит в качестве заместителей одну или две галогеновые группы.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ и R⁴ совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропильную группу.

5. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы III



Формула III.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членную циклоалкильную группу, необязательно содержащую в качестве заместителей один или два C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ галогеналкила или галогена, или

R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу, необязательно содержащую в качестве заместителей один или два C₁-C₂ алкила, C₁-C₂ галогеналкила или галогена, или

R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное моноклическое гетероциклоалкильное кольцо, необязательно содержащее от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃

галогеналкила, 3- или 4-членного циклоалкокси, 3- или 4-членного циклоалкила, 3- или 4-членного гетероциклоалкила, содержащего от одного до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₆-C₁₂ арила, циано, галогена и 5-12-членного гетероарила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем C₆-C₁₂ арил, 3- или 4-членный циклоалкил и 5-12-членный гетероарил необязательно дополнительно содержат от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, циано и галогена; или

R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное моноциклическое гетероциклоалкильное кольцо, выбранное из пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, необязательно содержащих от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₄ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкокси, C₁-C₃ галогеналкила, 3- или 4-членного циклоалкокси, 3- или 4-членного циклоалкила, 3- или 4-членного гетероциклоалкила, содержащего от одного до двух гетероатомов, выбранных из N, O и S, C₆-C₁₂ арила, циано, галогена и 5-12-членного гетероарила, содержащего от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S, причем C₆-C₁₂ арил, 3- или 4-членный циклоалкил и 5-12-членный гетероарил необязательно дополнительно содержат от одного до пяти заместителей, каждый из которых необязательно выбран из C₁-C₃ алкокси, C₁-C₃ алкила, C₁-C₃ галогеналкила, циано и галогена; или

R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членную гетеромоноциклическую группу, выбранную из пирролидин-1-ила и пиперидин-1-ила, необязательно содержащих от одного до пяти заместителей, каждый из которых независимо выбран из C₁-C₃ алкила и циклопропила.

8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ и R⁷ совместно с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членную гетеробициклическую группу, выбранную из

- 5-азаспиро[2.4]гептан-5-ила,
- 5-азаспиро[2.5]октан-5-ила,
- 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ила,
- 2-окса-5-азаспиро[3.4]октан-5-ила,
- 3-азабицикло[3.2.1]октан-5-ила и
- 6-азаспиро[2.5]октан-6-ила.

9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁵ представляет собой C₀ алкилен или R⁵ представляет собой метилен.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁸ представляет собой H.

11. Соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ представляет собой H.

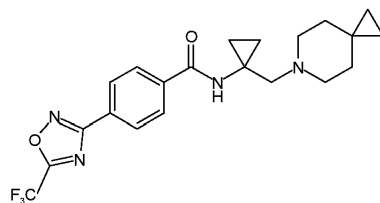
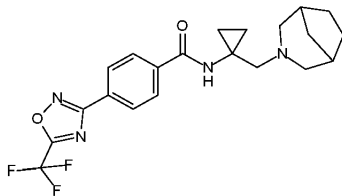
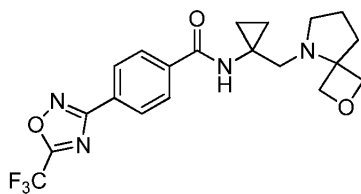
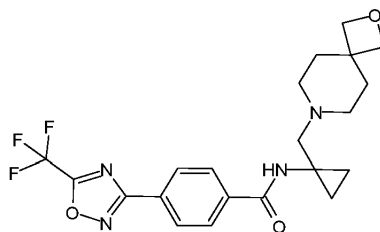
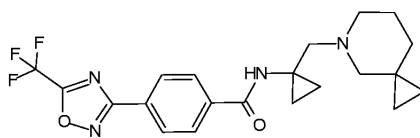
12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹⁰ представляет собой H.

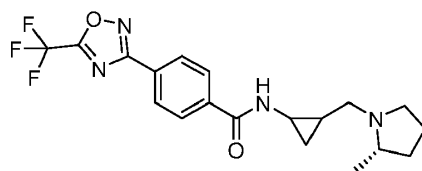
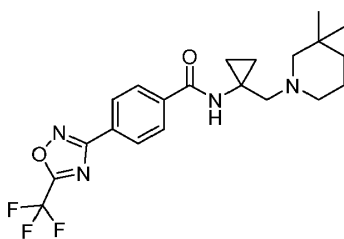
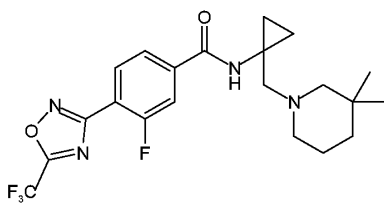
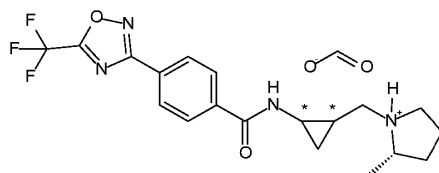
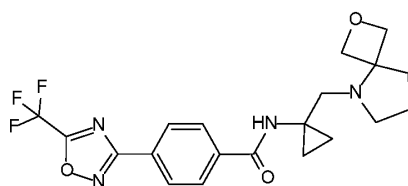
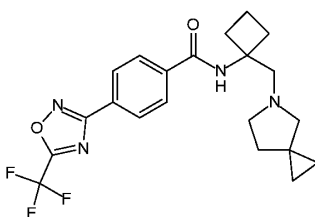
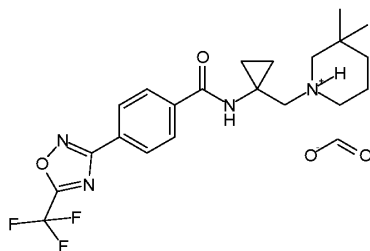
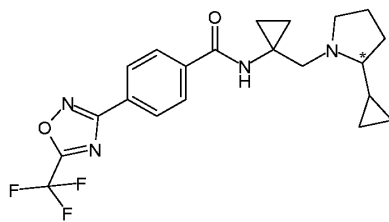
13. Соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹¹ выбран из H и галогена или R¹¹ представляет собой H.

14. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой H.

15. Соединение или фармацевтически приемлемая соль, оптический изомер или смесь оптических изомеров указанного соединения, выбранные из

035592





16. Фармацевтическая композиция для лечения состояния или нарушения, опосредованного по меньшей мере одной деацетилазой гистонов, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15 или фармацевтически приемлемую соль, оптический изомер или смесь оптических изомеров указанного соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Способ получения фармацевтической композиции по п.16, включающий смешивание соединения по любому из пп.1-15 или фармацевтически приемлемой соли, оптического изомера, смеси оптических изомеров указанного соединения и фармацевтически приемлемого носителя.

18. Способ лечения состояния или нарушения, опосредованного по меньшей мере одной деацетилазой гистонов, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или фармацевтически приемлемой соли, оптического изомера или смеси оптических изомеров указанного соединения.

19. Способ лечения состояния или нарушения, реагирующего на ингибирование по меньшей мере одной деацетилазы гистонов, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-15 или фармацевтически приемлемой соли, оптического изомера или смеси оптических изомеров указанного соединения.

20. Способ по п.18 или 19, отличающийся тем, что указанная по меньшей мере одна деацетилаза гистонов представляет собой HDAC-4; или тем, что указанное состояние или нарушение включает нейродегенеративную патологию; или тем, что указанное состояние или нарушение представляет собой болезнь Хантингтона.

