(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 101715344 A
(43)申请公布日 2010.05.26

(21)申请号 200880018037.X
(22)申请日 2008.05.28
(30)优先权数据
60/940,735 2007.05.30 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2009.11.30
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2008/064944 2008.05.28
(87)PCT申请的公布数据
WO2008/150782 EN 2008.12.11
(71)申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 P·W·阿塔贾 J·D·格罗尼 W·绍
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 黄革生 林柏楠
(51)Int.Cl.
A61K 31/4045(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

权利要求书 14 页 说明书 20 页 附图 5 页

(54)发明名称

HDAC 抑制剂在治疗骨破坏中的用途

(57)摘要

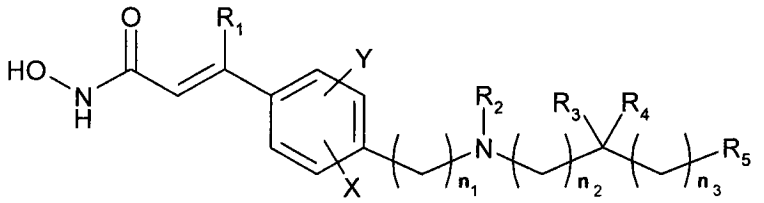
本发明涉及 HDAC 抑制剂在治疗由癌症、炎性疾病和骨质疏松症引起的骨破坏中的用途。

CN 101715344 A

1. 治疗患有由增殖性疾病引起的骨破坏的患者的方法，该方法包括给患者施用有效量的 HDAC 抑制剂。

2. 权利要求 1 的方法，其中增殖性疾病选自多发性骨髓瘤、乳腺癌或前列腺癌。

3. 权利要求 1 的方法，其中 HDAC 抑制剂是式 (I) 化合物或其可药用盐：



(I)

，

其中

R_1 是 H；卤素；或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代；

R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；$HON-C(O)-CH=C(R_1)-$ 芳基 - 烷基 -；和 $-(CH_2)_nR_7$；

R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氨基，或者

R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C = O、C = S 或 C = NR_8，或者

R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_5 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；酰基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基多环；多杂芳基；非芳香族多杂环；以及混合的芳基和非芳基多杂环；

n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H；卤素；C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；NO_2；$C(O)R_1$；OR_9；SR_9；CN；和 $NR_{10}R_{11}$；

R_6 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基和 2- 苯基乙烯基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；OR_{12}；和 $NR_{13}R_{14}$；

R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$；

R_8 选自 H；OR_{15}；$NR_{13}R_{14}$；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_9 选自 C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；$C(O)-$ 烷基，例如 $C(O)CH_3$；和 $C(O)CF_3$；

R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 $-C(O)-$ 烷基；

R_{12} 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；芳基；混合的芳基和非芳基多环；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；氨基酰基；或者

R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

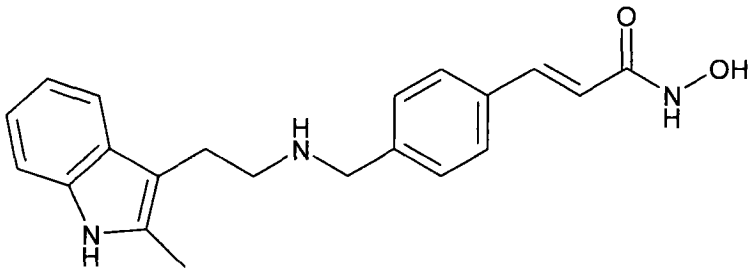
R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$；

m 是选自 0-6 的整数；并且

Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)。

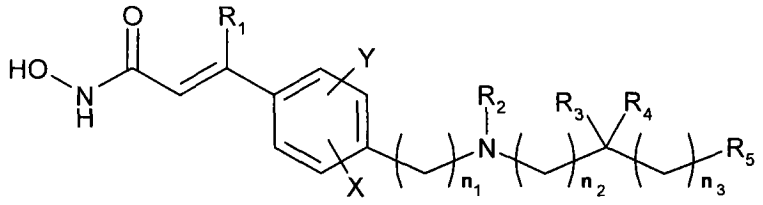
4. 权利要求 1 的方法，其中 HDAC 抑制剂是具有式 (III) 的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐：



(III)

5. 治疗患有由炎性疾病引起的骨破坏的患者的方法，该方法包括给患者施用有效量的 HDAC 抑制剂。

6. 权利要求 5 的方法，其中 HDAC 抑制剂是式 (I) 化合物或其可药用盐：



(I)

其中

R_1 是 H；卤素；或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代；

R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；HON-C(O)-CH = C(R_1)- 芳基 - 烷基 -；和 $-(CH_2)_nR_7$；

R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氨基，或者

R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C = O、C = S 或 C = NR_8，或者

R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_5 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；酰基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基

多环；多杂芳基；非芳香族多杂环；以及混合的芳基和非芳基多杂环；

n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H；卤素；C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；NO_2；$C(O)R_1$；OR_9；SR_9；CN；和 $NR_{10}R_{11}$；

R_6 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基和 2- 苯基乙烯基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；OR_{12}；和 $NR_{13}R_{14}$；

R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$；

R_8 选自 H；OR_{15}；$NR_{13}R_{14}$；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_9 选自 C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；C(O)- 烷基，例如 $C(O)CH_3$；和 $C(O)CF_3$；

R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基；

R_{12} 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；芳基；混合的芳基和非芳基多环；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；氨基酰基；或者

R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

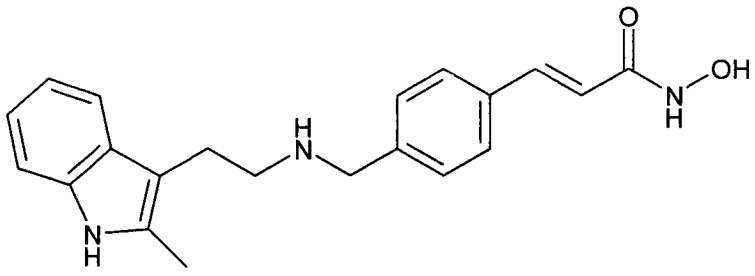
R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mR_{12}$；

R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$；

m 是选自 0-6 的整数；并且

Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)。

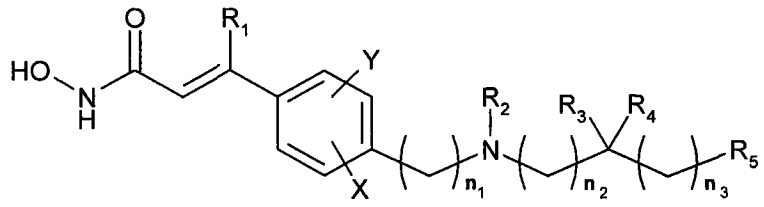
7. 权利要求 5 的方法，其中 HDAC 抑制剂是具有式 (III) 的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐：



(III)

8. 治疗患有由骨质疏松症引起的骨破坏的患者的方法，该方法包括给患者施用有效量的 HDAC 抑制剂。

9. 权利要求 8 的方法，其中 HDAC 抑制剂是式 (I) 化合物或其可药用盐：



(I)

其中

R_1 是 H；卤素；或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代；

R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；$HON-C(O)-CH=C(R_1)-$ 芳基 - 烷基 -；和 $-(CH_2)_nR_7$；

R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氨基，或者

R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C = O、C = S 或 $C=NR_8$，或者

R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_5 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；酰基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基多环；多杂芳基；非芳香族多杂环；以及混合的芳基和非芳基多杂环；

n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H；卤素；C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；NO_2；$C(O)R_1$；OR_9；SR_9；CN；和 $NR_{10}R_{11}$；

R_6 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基和 2- 苯基乙烯基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；OR_{12}；和 $NR_{13}R_{14}$；

R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$；

R_8 选自 H；OR_{15}；$NR_{13}R_{14}$；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_9 选自 C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；C(O)- 烷基，例如 $C(O)CH_3$；和 $C(O)CF_3$；

R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基；

R_{12} 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；芳基；混合的芳基和非芳基多环；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；氨基酰基；或者

R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

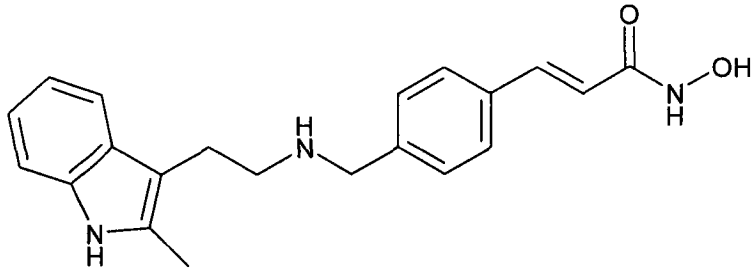
R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$；

m 是选自 0-6 的整数；并且

Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)。

10. 权利要求 8 的方法，其中 HDAC 抑制剂是具有式 (III) 的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐：

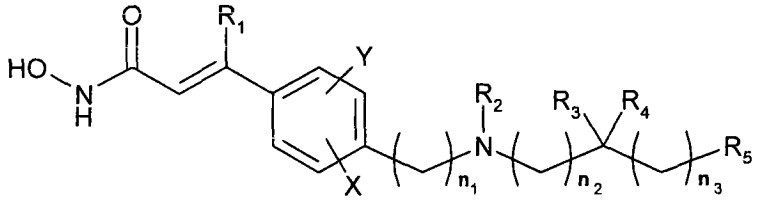


(III)

11. HDAC 抑制剂在制备用于治疗由增殖性疾病引起的骨破坏的药物中的用途。

12. 权利要求 11 的用途，其中增殖性疾病选自多发性骨髓瘤、乳腺癌或前列腺癌。

13. 权利要求 12 的用途，其中 HDAC 抑制剂是式 (I) 化合物或其可药用盐：



(I)

其中

R_1 是 H；卤素；或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代；

R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；HON-C(O)-CH = C(R_1)- 芳基 - 烷基 -；和 $-(CH_2)_nR_7$；

R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氨基，或者

R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C = O、C = S 或 C = NR_8，或者

R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_5 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；酰基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基多环；多杂芳基；非芳香族多杂环；以及混合的芳基和非芳基多杂环；

n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H；卤素；C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；NO_2；C(O)R_1；

OR_9 ;SR_9 ;CN ;和 $NR_{10}R_{11}$;

R_6 选自 H ;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;环烷基烷基，例如环丙基甲基 ;芳基 ;杂芳基 ;芳基烷基，例如苄基和 2- 苯基乙烯基 ;杂芳基烷基，例如吡啶基甲基 ;OR_{12} ;和 $NR_{13}R_{14}$;

R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 选自 H ;OR_{15} ;$NR_{13}R_{14}$;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;芳基 ;杂芳基 ;芳基烷基，例如苄基 ;和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基 ;

R_9 选自 C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3 ;C(O)- 烷基，例如 $C(O)CH_3$;和 $C(O)CF_3$;

R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基 ;

R_{12} 选自 H ;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基烷基 ;芳基 ;混合的芳基和非芳基多环 ;杂芳基 ;芳基烷基，例如苄基 ;和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基 ;

R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H ;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;芳基 ;杂芳基 ;芳基烷基，例如苄基 ;杂芳基烷基，例如吡啶基甲基 ;氨基酰基 ;或者

R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环 ;

R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$;

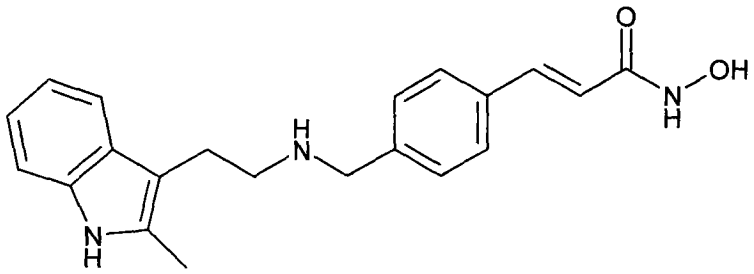
R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$;

m 是选自 0-6 的整数 ;并且

Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)。

14. 权利要求 12 的用途，其中 HDAC 抑制剂是具有式 (III) 的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐 :

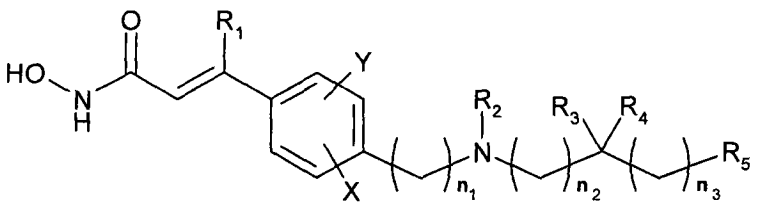


(III)

。

15. HDAC 抑制剂在制备用于治疗由炎性疾病引起的骨破坏的药物中的用途。

16. 权利要求 15 的用途，其中 HDAC 抑制剂是式 (I) 化合物或其可药用盐 :



(I)

，

其中

R_1 是 H；卤素；或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代；

R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；HON-C(O)-CH ＝ C(R_1)- 芳基 - 烷基 -；和 $-(CH_2)_nR_7$；

R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氨基，或者

R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C ＝ O、C ＝ S 或 C ＝ NR_8，或者

R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_5 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；酰基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基多环；多杂芳基；非芳香族多杂环；以及混合的芳基和非芳基多杂环；

n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H；卤素；C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；NO_2；$C(O)R_1$；OR_9；SR_9；CN；和 $NR_{10}R_{11}$；

R_6 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基和 2- 苯基乙烯基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；OR_{12}；和 $NR_{13}R_{14}$；

R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$；

R_8 选自 H；OR_{15}；$NR_{13}R_{14}$；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_9 选自 C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；C(O)- 烷基，例如 $C(O)CH_3$；和 $C(O)CF_3$；

R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基；

R_{12} 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；芳基；混合的芳基和非芳基多环；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；氨基酰基；或者

R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

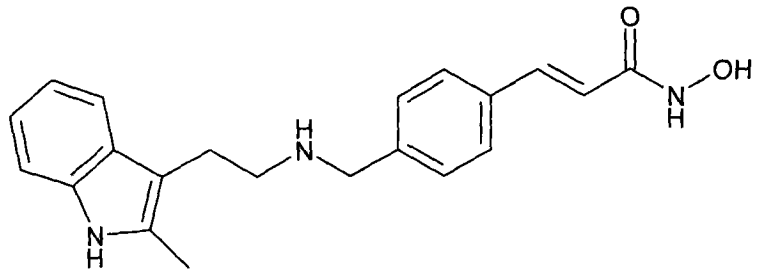
R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$；

m 是选自 0-6 的整数；并且

Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)。

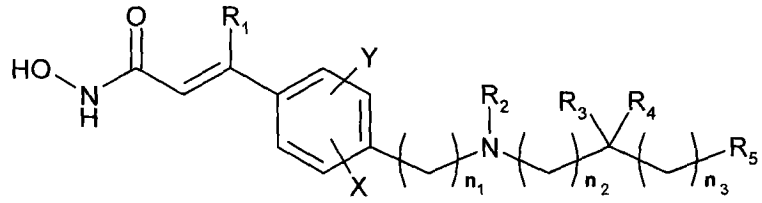
17. 权利要求 16 的用途，其中 HDAC 抑制剂是具有式 (III) 的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐：



(III)

18. HDAC 抑制剂在制备用于治疗由骨质疏松症引起的骨破坏的药物中的用途。

19. 权利要求 18 的用途，其中 HDAC 抑制剂是式 (I) 化合物或其可药用盐：



(I)

其中

R_1 是 H；卤素；或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代；

R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；HON-C(O)-CH ＝ C(R_1)- 芳基 - 烷基 -；和 $-(CH_2)_nR_7$；

R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氨基，或者

R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C ＝ O、C ＝ S 或 C ＝ NR_8，或者

R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_5 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；酰基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基多环；多杂芳基；非芳香族多杂环；以及混合的芳基和非芳基多杂环；

n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H；卤素；C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；NO_2；$C(O)R_1$；OR_9；SR_9；CN；和 $NR_{10}R_{11}$；

R_6 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基和 2- 苯基乙烯基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；OR_{12}；和 $NR_{13}R_{14}$；

R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$；

R_8 选自 H ;OR_{15} ;$NR_{13}R_{14}$;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;芳基 ;杂芳基 ;芳基烷基，例如苄基 ;和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基 ;

R_9 选自 C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3 ;C(O)- 烷基，例如 $C(O)CH_3$;和 $C(O)CF_3$;

R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基 ;

R_{12} 选自 H ;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基烷基 ;芳基 ;混合的芳基和非芳基多环 ;杂芳基 ;芳基烷基，例如苄基 ;和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基 ;

R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H ;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;芳基 ;杂芳基 ;芳基烷基，例如苄基 ;杂芳基烷基，例如吡啶基甲基 ;氨基酰基 ;或者

R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环 ;

R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$;

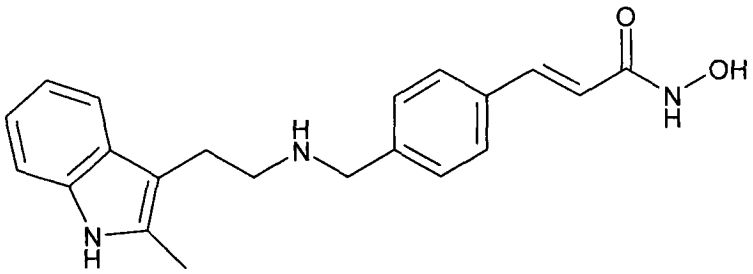
R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$;

m 是选自 0-6 的整数 ;并且

Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)。

20. 权利要求 19 的用途，其中 HDAC 抑制剂是具有式 (III) 的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐 :



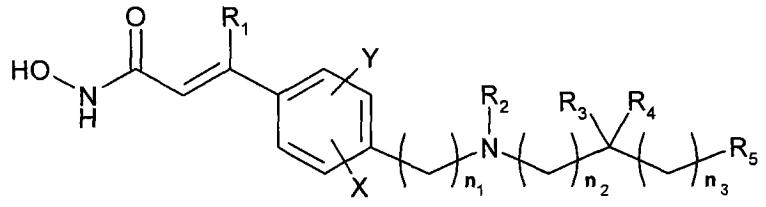
(III)

。

21. 在患有增殖性疾病的患者中预防骨丢失的方法，该方法包括给所述患者施用有效量的 HDAC 抑制剂。

22. 权利要求 21 的方法，其中增殖性疾病选自多发性骨髓瘤、乳腺癌或前列腺癌。

23. 权利要求 21 的方法，其中 HDAC 抑制剂是式 (I) 化合物或其可药用盐 :



(I)

，

其中

R_1 是 H ;卤素 ;或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代 ;

R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；$HON-C(O)-CH=C(R_1)-$ 芳基 - 烷基 -；和 $-(CH_2)_nR_7$；

R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氨基，或者

R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C = O、C = S 或 $C=NR_8$，或者

R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_5 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；酰基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基多环；多杂芳基；非芳香族多杂环；以及混合的芳基和非芳基多杂环；

n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H；卤素；C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；NO_2；$C(O)R_1$；OR_9；SR_9；CN；和 $NR_{10}R_{11}$；

R_6 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基和 2- 苯基乙烯基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；OR_{12}；和 $NR_{13}R_{14}$；

R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$；

R_8 选自 H；OR_{15}；$NR_{13}R_{14}$；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_9 选自 C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；C(O)- 烷基，例如 $C(O)CH_3$；和 $C(O)CF_3$；

R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基；

R_{12} 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；芳基；混合的芳基和非芳基多环；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；氨基酰基；或者

R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

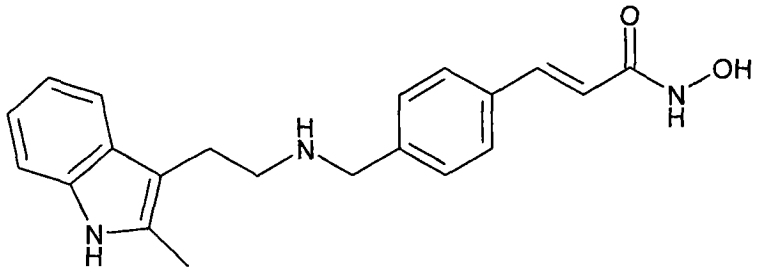
R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$；

m 是选自 0-6 的整数；并且

Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)。

24. 权利要求 21 的方法，其中 HDAC 抑制剂是具有式 (III) 的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺

或其可药用盐：

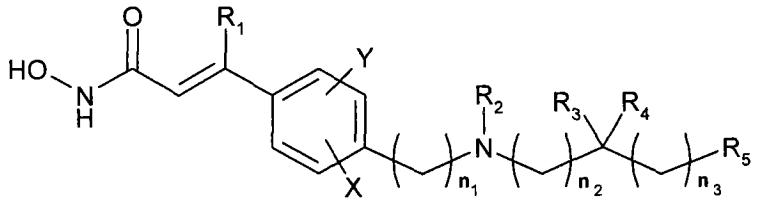


(III)

。

25. 在患有炎性疾病的患者中预防骨丢失的方法，该方法包括给所述患者施用有效量的 HDAC 抑制剂。

26. 权利要求 25 的方法，其中 HDAC 抑制剂是式 (I) 化合物或其可药用盐：



(I)

，

其中

R_1 是 H；卤素；或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代；

R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；$HON-C(O)-CH=C(R_1)-$ 芳基 - 烷基 -；和 $-(CH_2)_nR_7$；

R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氨基，或者

R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C = O、C = S 或 $C=NR_8$，或者

R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_5 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；酰基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基多环；多杂芳基；非芳香族多杂环；以及混合的芳基和非芳基多杂环；

n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H；卤素；C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；NO_2；$C(O)R_1$；OR_9；SR_9；CN；和 $NR_{10}R_{11}$；

R_6 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基和 2- 苯基乙烯基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；OR_{12}；和 $NR_{13}R_{14}$；

R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$；

R_8 选自 H；OR_{15}；$NR_{13}R_{14}$；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_9 选自 C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；C(O)- 烷基，例如 $C(O)CH_3$；和 $C(O)CF_3$；

R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基；

R_{12} 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；芳基；混合的芳基和非芳基多环；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；氨基酰基；或者

R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

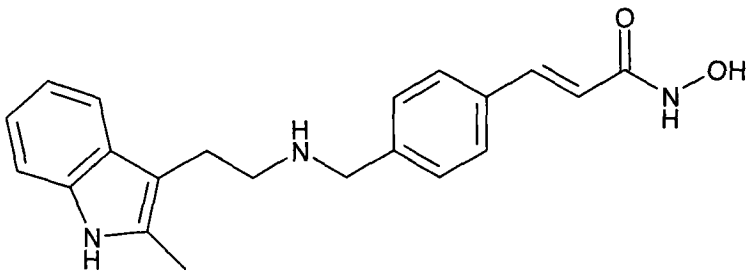
R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$；

m 是选自 0-6 的整数；并且

Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)。

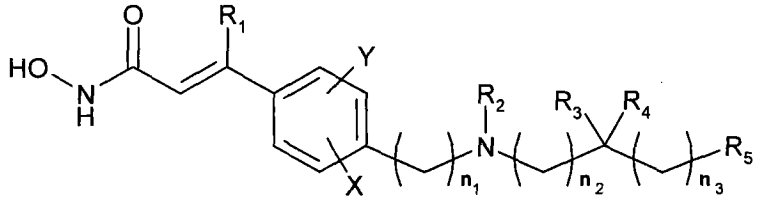
27. 权利要求 25 的方法，其中 HDAC 抑制剂是具有式 (III) 的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐：



(III)

28. 在患有骨质疏松症的患者中预防骨丢失的方法，该方法包括给所述患者施用有效量的 HDAC 抑制剂。

29. 权利要求 28 的方法，其中 HDAC 抑制剂是式 (I) 化合物或其可药用盐：



(I)

其中

R_1 是 H；卤素；或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代；

R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；

HON-C(O)-CH = C(R_1)- 芳基 - 烷基 - ;和 -(CH_2)$_n$$R_7$;

R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氨基,或者

R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C = O、C = S 或 C = NR_8,或者

R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环 ;

R_5 选自 H ;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;酰基 ;芳基 ;杂芳基 ;芳基烷基,例如苄基 ;杂芳基烷基,例如吡啶基甲基 ;芳香族多环 ;非芳香族多环 ;混合的芳基和非芳基多环 ;多杂芳基 ;非芳香族多杂环 ;以及混合的芳基和非芳基多杂环 ;

n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6,当 n_1 是 1-6 时,碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代 ;

X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H ;卤素 ;C_1-C_4 烷基,例如 CH_3 和 CF_3 ;NO_2 ;C(O)R_1 ;OR_9 ;SR_9 ;CN ;和 $NR_{10}R_{11}$;

R_6 选自 H ;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;环烷基烷基,例如环丙基甲基 ;芳基 ;杂芳基 ;芳基烷基,例如苄基和 2- 苯基乙烯基 ;杂芳基烷基,例如吡啶基甲基 ;OR_{12} ;和 $NR_{13}R_{14}$;

R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、S(O)R_{16}、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 选自 H ;OR_{15} ;$NR_{13}R_{14}$;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;芳基 ;杂芳基 ;芳基烷基,例如苄基 ;和杂芳基烷基,例如吡啶基甲基 ;

R_9 选自 C_1-C_4 烷基,例如 CH_3 和 CF_3 ;C(O)- 烷基,例如 C(O)CH_3 ;和 C(O)CF_3 ;

R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基 ;

R_{12} 选自 H ;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基烷基 ;芳基 ;混合的芳基和非芳基多环 ;杂芳基 ;芳基烷基,例如苄基 ;和杂芳基烷基,例如吡啶基甲基 ;

R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H ;C_1-C_6 烷基 ;C_4-C_9 环烷基 ;C_4-C_9 杂环烷基 ;芳基 ;杂芳基 ;芳基烷基,例如苄基 ;杂芳基烷基,例如吡啶基甲基 ;氨基酰基 ;或者

R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环 ;

R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 (CH_2)$_m$$ZR_{12}$;

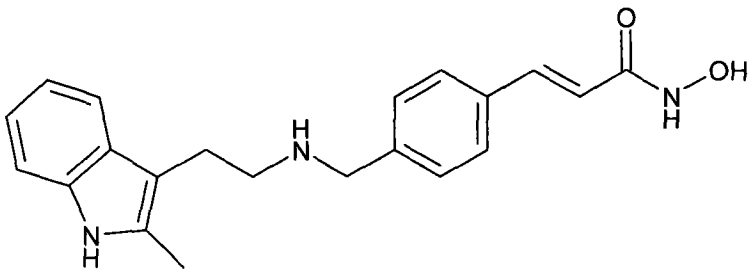
R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 (CH_2)$_m$$ZR_{12}$;

R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$;

m 是选自 0-6 的整数 ;并且

Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)。

30. 权利要求 28 的方法,其中 HDAC 抑制剂是具有式 (III) 的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐 :



(III)

。

HDAC 抑制剂在治疗骨破坏中的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂或其可药用盐在制备用于治疗与癌症、炎性疾病和骨质疏松症有关的骨破坏的药物组合物中的用途 ;HDAC 抑制剂或其可药用盐在治疗与癌症、炎性疾病和骨质疏松症有关的骨破坏中的用途 ;治疗患有与癌症、炎性疾病和骨质疏松症有关的骨破坏的温血动物、包括哺乳动物、特别是人的方法,该方法通过给需要该治疗的所述动物施用有效对抗所述疾病的量的 HDAC 抑制剂或其可药用盐而进行。

[0002] 发明背景

[0003] 正常的骨更新是通过破骨细胞的溶骨活性和成骨细胞的骨形成活性之间的平衡调节的。骨 integrioty 可能包含在患有癌症、炎性疾病和骨质疏松症的患者中。因此,需要开发应用 HDAC 抑制剂的新的治疗方法。

[0004] 发明概述

[0005] 本文定义的化合物是 HDAC 抑制剂。可逆的组蛋白乙酰化是基因表达的主要调节剂,其通过改变转录因子对 DNA 的接近而起作用。在正常细胞中,脱乙酰酶 (HDA) 和组蛋白乙酰转移酶一起控制组蛋白的乙酰化水平,以维持平衡。HDA 的抑制引起高乙酰化组蛋白的积累,从而产生多种细胞响应。

[0006] 出人意料的是,现在发现 HDAC 抑制剂、特别是如本文定义的式 (I) 化合物可以治疗与癌症有关的骨破坏。更特别的是,癌症是多发性骨髓瘤、乳腺癌或前列腺癌。因此,本发明涉及 HDAC 抑制剂在制备用于治疗与癌症有关的骨破坏的药物中的用途。本发明还涉及 HDAC 抑制剂或其可药用盐在治疗与癌症有关的骨破坏中的用途。本发明涉及治疗患有与癌症有关的骨破坏的温血动物、包括哺乳动物、特别是人的方法,该方法通过给需要该治疗的所述动物施用有效对抗所述疾病的量的 HDAC 抑制剂或其可药用盐而进行。

[0007] 出人意料的是,现在发现 HDAC 抑制剂、特别是如本文定义的式 (I) 化合物可以治疗与炎性疾病有关的骨破坏。因此,本发明涉及 HDAC 抑制剂在制备用于治疗与炎性疾病有关的骨破坏的药物中的用途。本发明还涉及 HDAC 抑制剂或其可药用盐在治疗与炎性疾病有关的骨破坏中的用途。本发明涉及治疗患有与炎性疾病有关的骨破坏的温血动物、包括哺乳动物、特别是人的方法,该方法通过给需要该治疗的所述动物施用有效对抗所述疾病的量的 HDAC 抑制剂或其可药用盐而进行。

[0008] 出人意料的是,现在发现 HDAC 抑制剂、特别是如本文定义的式 (I) 化合物可以治疗与骨质疏松症有关的骨破坏。因此,本发明涉及 HDAC 抑制剂在制备用于治疗与骨质疏松症有关的骨破坏的药物中的用途。本发明还涉及 HDAC 抑制剂或其可药用盐在治疗与骨质疏松症有关的骨破坏中的用途。本发明涉及治疗患有与骨质疏松症有关的骨破坏的温血动物、包括哺乳动物、特别是人的方法,该方法通过给需要该治疗的所述动物施用有效对抗所述疾病的量的 HDAC 抑制剂或其可药用盐而进行。

[0009] 附图详述

[0010] 图 1 说明在研究 #0879 中,LBH589 对肿瘤负荷和体重的作用。

[0011] 图 2 说明在研究 #0942 中,LBH589 对肿瘤负荷和体重的作用。

[0012] 图 3 说明在 #0942 中，LBH589 对至临床终点的时间的作用。

[0013] 图 4 说明 MicroCT 扫描和感兴趣的骨小梁测量区域。

[0014] 图 5 描述了在研究 #879 和 #0942 中，LBH589 对胫骨骨小梁的作用。

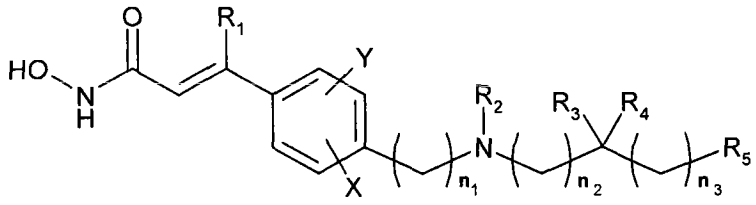
[0015] 图 6 描述了 LBH589 对胫骨骨密质的作用。

[0016] 图 7 描述了 LBH589 对血清生物标记物 TRACP5b 的作用 (0879)。

[0017] 发明详述

[0018] 用于本发明的组合的特别感兴趣的 HDAC 抑制剂化合物是由式 (I) 描述的异羟肟酸化合物或其可药用盐：

[0019]



(I)

，

[0020] 其中

[0021] R_1 是 H；卤素；或者直链 C_1-C_6 烷基，特别是甲基、乙基或正丙基，所述的甲基、乙基和正丙基取代基是未取代的或者被一个或多个以下在烷基取代基中所述的取代基取代；

[0022] R_2 选自 H；C_1-C_{10} 烷基，优选 C_1-C_6 烷基，例如甲基、乙基或 $-CH_2CH_2-OH$；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；$-(CH_2)_nC(O)R_6$；$-(CH_2)_nOC(O)R_6$；氨基酰基；$HON-C(O)-CH=C(R_1)-$ 芳基 - 烷基 -；和 $-(CH_2)_nR_7$；

[0023] R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地是 H、C_1-C_6 烷基、酰基或酰基氢基，或者

[0024] R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C = O、C = S 或 $C=NR_8$，或者

[0025] R_2 与其键合的氮一起以及 R_3 与其键合的碳一起可以形成 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

[0026] R_5 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；酰基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基多环；多杂芳基；非芳香族多杂环；以及混合的芳基和非芳基多杂环；

[0027] n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自可以任选并且独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

[0028] X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H；卤素；C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；NO_2；$C(O)R_1$；OR_9；SR_9；CN；和 $NR_{10}R_{11}$；

[0029] R_6 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基和 2- 苯基乙烯基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；OR_{12}；和 $NR_{13}R_{14}$；

[0030] R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$；

[0031] R_8 选自 H；OR_{15}；$NR_{13}R_{14}$；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

[0032] R_9 选自 C_1-C_4 烷基，例如 CH_3 和 CF_3；C(O)- 烷基，例如 $C(O)CH_3$；和 $C(O)CF_3$；

[0033] R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基；

[0034] R_{12} 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；C_4-C_9 杂环烷基烷基；芳基；混合的芳基和非芳基多环；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

[0035] R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；氨基酰基；或者

[0036] R_{13} 和 R_{14} 与它们键合的氮一起是 C_4-C_9 杂环烷基、杂芳基、多杂芳基、非芳香族多杂环或混合的芳基和非芳基多杂环；

[0037] R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

[0038] R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、多杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

[0039] R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、芳香族多环、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、多杂芳基和 $NR_{13}R_{14}$；

[0040] m 是选自 0-6 的整数；并且

[0041] Z 选自 O；NR_{13}；S；和 S(O)。

[0042] “未取代的”适当时表示没有取代基或者取代基只有氢。

[0043] 卤素取代基选自氟、氯、溴和碘，优选氟或氯。

[0044] 烷基取代基包括直链和支链 C_1-C_6 烷基，另有说明除外。适合的直链和支链 C_1-C_6 烷基取代基的实例包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。除非另有说明，烷基取代基既包括未取代的烷基，又包括被一个或多个适合的取代基取代的烷基，所述的取代基包括不饱和（即有一个或多个 C-C 双键或三键）；酰基；环烷基；卤素；氧基烷基；烷基氨基；氨基烷基；酰基氨基；和 OR_{15}，例如烷氧基。烷基的优选的取代基包括卤素、羟基、烷氧基、氧基烷基、烷基氨基和氨基烷基。

[0045] 环烷基取代基包括 C_3-C_9 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等，另有说明除外。除非另有说明，环烷基取代基既包括未取代的环烷基，又包括被一个或多个适合的取代基取代的环烷基，所述的取代基包括 C_1-C_6 烷基、卤素、羟基、氨基烷基、氧基烷基、烷基氨基和 OR_{15}，例如烷氧基。环烷基的优选的取代基包括卤素、羟基、烷氧基、氧基烷基、烷基氨基和氨基烷基。

[0046] 烷基和环烷基取代基的以上讨论还应用于其它取代基的烷基部分，所述的其它取代基例如但不限于烷氧基、烷基胺、烷基酮、芳基烷基、杂芳基烷基、烷基磺酰基和烷基酯取代基等。

[0047] 杂环烷基取代基包括含有 1-3 个选自氮、硫、氧的杂原子的 3 至 9 元脂肪族环，例如 4 至 7 元脂肪族环。适合的杂环烷基取代基的实例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉代、1,3-二氮杂环庚烷、1,4-二氮杂环庚烷、1,4-氧杂氮杂环庚烷和 1,4-氧杂硫杂环庚烷。除非另有说明，环是未取代的或者在碳原子上被一个或多个适合的取代基取代，所述的取代基包括 C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；卤素；氨基；烷基氨基和 OR_{15}，例如烷氧基。除非另有说明，氮杂原子是未取代的或者被 H；C_1-C_4 烷基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；酰基；氨基酰基；烷基磺酰基；和芳基磺酰基取代。

[0048] 环烷基烷基取代基包括式 -$(CH_2)_{n5}$- 环烷基的化合物，其中 n5 是 1-6 的数。适合的烷基环烷基取代基包括环戊基甲基、环戊基乙基、环己基甲基等。此类取代基是未取代的或者在烷基部分或环烷基部分中被适合的取代基取代，所述的取代基包括在以上烷基和环烷基中所列的那些。

[0049] 芳基取代基包括未取代的苯基和被一个或多个适合的取代基取代的苯基，所述的取代基包括 C_1-C_6 烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；O(CO) 烷基；氧基烷基；卤素；硝基；氨基；烷基氨基；氨基烷基；烷基酮；腈；羧基烷基；烷基磺酰基；氨基磺酰基；芳基磺酰基和 OR_{15}，例如烷氧基。优选的取代基包括 C_1-C_6 烷基；环烷基，例如环丙基甲基；烷氧基；氧基烷基；卤素；硝基；氨基；烷基氨基；氨基烷基；烷基酮；腈；羧基烷基；烷基磺酰基；芳基磺酰基和氨基磺酰基。适合的芳基的实例包括 C_1-C_4 烷基苯基、C_1-C_4 烷氧基苯基、三氟甲基苯基、甲氧基苯基、羟基乙基苯基、二甲基氨基苯基、氨基丙基苯基、乙氧甲酰基苯基、甲磺酰基苯基和甲苯基磺酰基苯基。

[0050] 芳香族多环包括萘基和被一个或多个适合的取代基取代的萘基，所述的取代基包括 C_1-C_6 烷基；烷基环烷基，例如环丙基甲基；氧基烷基；卤素；硝基；氨基；烷基氨基；氨基烷基；烷基酮；腈；羧基烷基；烷基磺酰基；芳基磺酰基；氨基磺酰基和 OR_{15}，例如烷氧基。

[0051] 杂芳基取代基包括具有含有一个或多个杂原子、例如 1-4 个杂原子的 5 至 7 元芳香族环的化合物，所述的杂原子选自 N、O 和 S。典型的杂芳基取代基包括呋喃基、噻吩基、吡咯、吡唑、三唑、噻唑、噁唑、吡啶、嘧啶、异噁唑基、吡嗪等。除非另有说明，杂芳基取代基是未取代的或者在碳原子上被一个或多个适合的取代基取代，所述的取代基包括烷基、以上确定的烷基取代基和另一个杂芳基取代基。氮原子是未取代的或者是被取代的，例如被 R_{13} 取代，特别有用的 N 取代基包括 H、C_1-C_4 烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。

[0052] 芳基烷基取代基包括式 -$(CH_2)_{n5}$- 芳基、-$(CH_2)_{n5-1}$-(CH- 芳基)-$(CH_2)_{n5}$- 芳基或 -$(CH_2)_{n5-1}$CH(芳基)(芳基) 的基团，其中芳基和 n5 如上所定义。此类芳基烷基取代基包括苄基、2- 苯基乙基、1- 苯基乙基、甲苯基 -3- 丙基、2- 苯基丙基、二苯基甲基、2- 二苯基乙基、5，5- 二甲基 -3- 苯基戊基等。芳基烷基取代基是未取代的或者如上在烷基和芳基取代基中所述的在烷基部分或芳基部分或这两部分中被取代。

[0053] 杂芳基烷基取代基包括式 -$(CH_2)_{n5}$- 杂芳基的基团，其中杂芳基和 n5 如上所定义，并且桥连基与杂芳基部分的碳或氮连接，例如 2-、3- 或 4- 吡啶基甲基、咪唑基甲基、喹啉基乙基和吡咯基丁基。杂芳基取代基是未取代的或者如上在杂芳基和烷基取代基中所讨论的被取代。

[0054] 氨基酰基取代基包括式 -C(O)-$(CH_2)_n$-C(H)($NR_{13}R_{14}$)-$(CH_2)_n$-R_5 的基团，其中 n、R_{13}、R_{14} 和 R_5 如上所述。适合的氨基酰基取代基包括天然和非天然氨基酸，例如甘氨酰基、D- 色氨酰基、L- 赖氨酰基、D- 或 L- 高丝氨酰基、4- 氨基丁酰基和 ±-3- 氨基 -4- 己烯酰基。

[0055] 非芳香族多环取代基包括二环和三环稠环系，其中环各自可以是 4 至 9 元环并且环各自可以含有零、一或多个双键和 / 或三键。适合的非芳香族多环的实例包括萘烷、八氢茚、全氢苯并环庚烯和全氢苯并 -[f]- 薁。此类取代基是未取代的或者如上在环烷基中所述的被取代。

[0056] 混合的芳基和非芳基多环取代基包括二环和三环稠环系，其中环各自可以是 4 至 9 元环并且至少一个环是芳香族环。适合的混合的芳基和非芳基多环的实例包括亚甲基二

氧基苯基、双-亚甲基二氧基苯基、1,2,3,4-四氢萘、二苯并环庚烷、二氢蒽和9H-芴。此类取代基是未取代的或者被硝基取代或如上在环烷基中所述的被取代。

[0057] 多杂芳基取代基包括二环和三环稠环系，其中环各自可以独立地是5或6元环并且含有一个或多个杂原子、例如1、2、3或4个杂原子，所述的杂原子选自O、N或S，以使稠环系是芳香族的。适合的多杂芳基环系的实例包括喹啉、异喹啉、吡啶并吡嗪、吡咯并吡啶、呋喃并吡啶、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并吲哚、苯并噁唑、吡咯并喹啉等。除非另有说明，多杂芳基取代基是未取代的或者在碳原子上被一个或多个适合的取代基取代，所述的取代基包括烷基、以上确定的烷基取代基和式 $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$ 的取代基。氮原子是未取代的或者是被取代的，例如被 R_{13} 取代，特别有用的N取代基包括H、C_1-C_4 烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。

[0058] 非芳香族多杂环取代基包括二环和三环稠环系，其中环各自可以是4至9元环、含有一个或多个杂原子、例如1、2、3或4个杂原子（所述的杂原子选自O、N或S）并且含有零或者一或多个C-C双键或三键。适合的非芳香族多杂环的实例包括己糖醇、顺式-全氢-环庚三烯并[b]吡啶基、十氢-苯并[f][1,4]氧杂氮杂䓬基、2,8-二氧杂二环[3.3.0]辛烷、六氢-噻吩并[3,2-b]噻吩、全氢吡咯并[3,2-b]吡咯、全氢萘啶、全氢-1H-二环戊二烯并[b，e]吡喃。除非另有说明，非芳香族多杂环取代基是未取代的或者在碳原子上被一个或多个取代基取代，所述的取代基包括烷基和以上确定的烷基取代基。氮原子是未取代的或者是被取代的，例如被 R_{13} 取代，特别有用的N取代基包括H、C_1-C_4 烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。

[0059] 混合的芳基和非芳基多杂环取代基包括二环和三环稠环系，其中环各自可以是4至9元环、含有一个或多个选自O、N或S的杂原子并且至少一个环必须是芳香族的。适合的混合的芳基和非芳基多杂环的实例包括2,3-二氢吲哚、1,2,3,4-四氢喹啉、5,11-二氢-10H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬、5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬、1,2-二氢吡咯并[3,4-b][1,5]苯并二氮杂䓬、1,5-二氢-吡啶并[2,3-b][1,4]二氮杂䓬-4-酮、1,2,3,4,6,11-六氢-苯并[b]吡啶并[2,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-酮。除非另有说明，混合的芳基和非芳基多杂环取代基是未取代的或者在碳原子上被一个或多个适合的取代基取代，所述的取代基包括-N-OH、=N-OH、烷基和以上确定的烷基取代基。氮原子是未取代的或者是被取代的，例如被 R_{13} 取代，特别有用的N取代基包括H、C_1-C_4 烷基、酰基、氨基酰基和磺酰基。

[0060] 氨基取代基包括伯、仲和叔胺以及盐形式的季胺。氨基取代基的实例包括单和二烷基氨基、单和二芳基氨基、单和二芳基烷基氨基、芳基-芳基烷基氨基、烷基-芳基氨基、烷基-芳基烷基氨基等。

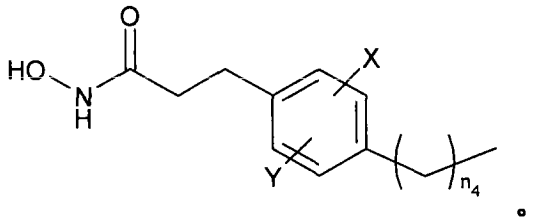
[0061] 磺酰基取代基包括烷基磺酰基和芳基磺酰基，例如甲磺酰基、苯磺酰基、甲苯磺酰基等。

[0062] 酰基取代基包括式 $-C(O)-W$、$-OC(O)-W$、$-C(O)-O-W$ 或 $-C(O)NR_{13}R_{14}$ 的基团，其中W是 R_{16}、H或环烷基烷基。

[0063] 酰基氨基取代基包括式 $-N(R_{12})C(O)-W$、$-N(R_{12})C(O)-O-W$ 和 $-N(R_{12})C(O)-NHOH$ 的取代基，并且 R_{12} 和W如上所定义。

[0064] R_2 取代基 HON-C(O)-CH ＝ C(R_1)- 芳基 - 烷基 - 是下式基团：

[0065]



[0066] 各取代基的优选包括如下：

[0067] R_1 是 H、卤素或直链 C_1-C_4 烷基；

[0068] R_2 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、-$(CH_2)_nC(O)R_6$、氨基酰基和 -$(CH_2)_nR_7$；

[0069] R_3 和 R_4 是相同的或不同的并且独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基，或者

[0070] R_3 和 R_4 与它们键合的碳一起表示 C ＝ O、C ＝ S 或 C ＝ NR_8；

[0071] R_5 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳香族多环、非芳香族多环、混合的芳基和非芳基多环、多杂芳基、非芳香族多杂环以及混合的芳基和非芳基多杂环；

[0072] n、n_1、n_2 和 n_3 是相同的或不同的并且独立地选自 0-6，当 n_1 是 1-6 时，碳原子各自是未取代的或者独立地被 R_3 和 / 或 R_4 取代；

[0073] X 和 Y 是相同的或不同的并且独立地选自 H、卤素、C_1-C_4 烷基、CF_3、NO_2、$C(O)R_1$、OR_9、SR_9、CN 和 $NR_{10}R_{11}$；

[0074] R_6 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、烷基环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、OR_{12} 和 $NR_{13}R_{14}$；

[0075] R_7 选自 OR_{15}、SR_{15}、$S(O)R_{16}$、SO_2R_{17}、$NR_{13}R_{14}$ 和 $NR_{12}SO_2R_6$；

[0076] R_8 选自 H、OR_{15}、$NR_{13}R_{14}$、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基；

[0077] R_9 选自 C_1-C_4 烷基和 C(O)- 烷基；

[0078] R_{10} 和 R_{11} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_4 烷基和 -C(O)- 烷基；

[0079] R_{12} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基；

[0080] R_{13} 和 R_{14} 是相同的或不同的并且独立地选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和氨基酰基；

[0081] R_{15} 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

[0082] R_{16} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $(CH_2)_mZR_{12}$；

[0083] R_{17} 选自 C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基和 $NR_{13}R_{14}$；

[0084] m 是选自 0-6 的整数；并且

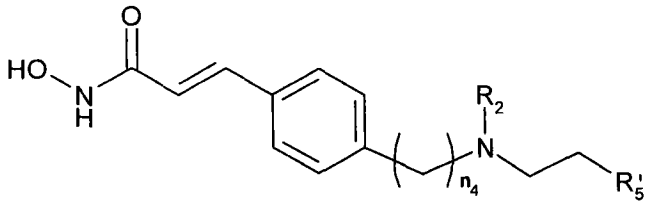
[0085] Z 选自 O、NR_{13}、S 和 S(O)；

[0086] 或其可药用盐。

[0087] 有用的式 (I) 化合物包括其中 R_1、X、Y、R_3 和 R_4 各自是 H 的那些，包括其中 n_2 和 n_3 之一是 0 且另一个是 1 的那些，特别是其中 R_2 是 H 或 $-CH_2-CH_2-OH$ 的那些。

[0088] 适合的一类异羟肟酸化合物是式 (Ia) 的那些或其可药用盐：

[0089]



(Ia)

，

[0090] 其中

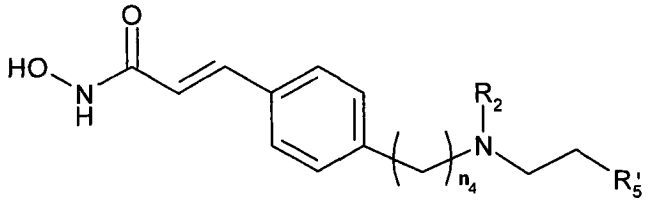
[0091] n_4 是 0-3；

[0092] R_2 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、$-(CH_2)_nC(O)R_6$、氨基酰基和 $-(CH_2)_nR_7$；并且

[0093] R_5' 是杂芳基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；芳香族多环；非芳香族多环；混合的芳基和非芳基多环；多杂芳基或混合的芳基；和非芳基多杂环。

[0094] 适合的另一类异羟肟酸化合物是式 (Ia) 的那些或其可药用盐：

[0095]



(Ia)

，

[0096] 其中

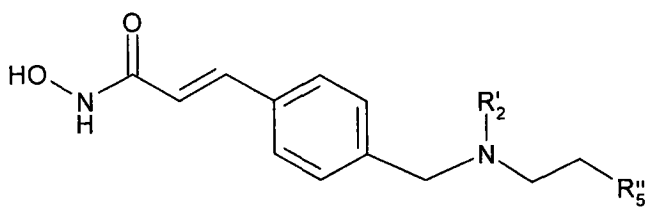
[0097] n_4 是 0-3；

[0098] R_2 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、$-(CH_2)_nC(O)R_6$、氨基酰基和 $-(CH_2)_nR_7$；

[0099] R_5' 是芳基；芳基烷基；芳香族多环；非芳香族多环以及混合的芳基；和非芳基多环，特别是芳基，例如对氟苯基、对氯苯基、对 $-O-C_1-C_4$ 烷基苯基（例如对甲氧基苯基）和对 $-C_1-C_4$ 烷基苯基；以及芳基烷基，例如苄基、邻 -、间 - 或对 - 氟苄基、邻 -、间 - 或对 - 氯苄基、邻 -、间 - 或对 - 单、二或三 $-O-C_1-C_4$ 烷基苄基（例如邻 -、间 - 或对 - 甲氧基苄基、间，对 - 二乙氧基苄基、邻，间，对 - 三甲氧基苄基）和邻 -、间 - 或对 - 单、二或三 $-C_1-C_4$ 烷基苯基（例如对甲基，间，间 - 二乙基苯基）。

[0100] 另一类感兴趣的是式 (Ib) 化合物或其可药用盐：

[0101]



(Ib)

，

[0102] 其中

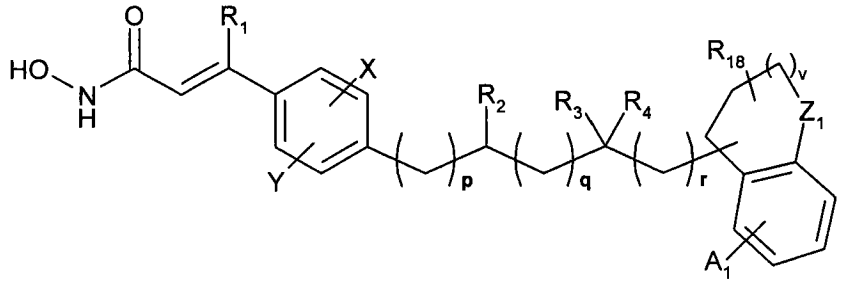
[0103] R_2'选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_6 环烷基；环烷基烷基，例如环丙基甲基；$(CH_2)_{2-4}OR_{21}$，其中 R_{21} 是 H、甲基、乙基、丙基和异丙基；并且

[0104] R_5"是未取代的 1H- 吲哚 -3- 基、苯并呋喃 -3- 基或喹啉 -3- 基，或者是取代的 1H- 吲哚 -3- 基（例如 5- 氟 -1H- 吲哚 -3- 基或 5- 甲氧基 -1H- 吲哚 -3- 基）、苯并呋喃 -3- 基或喹啉 -3- 基。

[0105] 另一类感兴趣的异羟肟酸化合物是式 (Ic) 化合物或其可药用盐：

[0106]

<PN 093101



(Ic)

,

[0107] 其中

[0108] 含有 Z_1 的环是芳香族或非芳香族环，其中非芳香族环是饱和或不饱和的；

[0109] Z_1 是 O、S 或 N-R_{20}；

[0110] R_{18} 是 H；卤素；C_1-C_6 烷基（甲基、乙基、叔丁基）；C_3-C_7 环烷基；芳基，例如未取代的苯基或者被 4-OCH_3 或 4-CF_3 取代的苯基；或者杂芳基，例如 2- 呋喃基、2- 噻吩基或者 2-、3- 或 4- 吡啶基；

[0111] R_{20} 是 H；C_1-C_6 烷基；C_1-C_6 烷基 -C_3-C_9 环烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；酰基，例如乙酰基、丙酰基和苯甲酰基；或者磺酰基，例如甲磺酰基、乙磺酰基、苯磺酰基和甲苯磺酰基；

[0112] A_1 是 1、2 或 3 个独立地是 H；C_1-C_6 烷基；-OR_{19}；卤素；烷基氨基；氨基烷基；卤素；或杂芳基烷基，例如吡啶基甲基的取代基；

[0113] R_{19} 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基和 $-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$；

[0114] R_2 选自 H、C_1-C_6 烷基、C_4-C_9 环烷基、C_4-C_9 杂环烷基、环烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、$-(CH_2)_nC(O)R_6$、氨基酰基和 $-(CH_2)_nR_7$；

[0115] v 是 0、1 或 2；

[0116] p 是 0-3；并且

[0117] q 是 1-5 且 r 是 0；或者

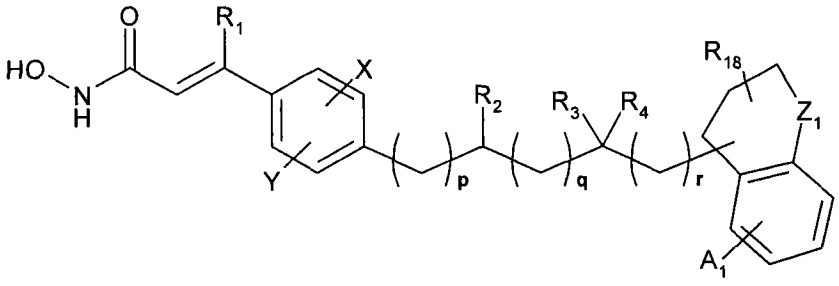
[0118] q 是 0 且 r 是 1-5。

[0119] 其它可变的取代基如上所定义。

[0120] 特别有用的式 (Ic) 化合物是其中 R_2 是 H 或 $-(CH_2)_pCH_2OH$（其中 p 是 1-3）的那些，特别是其中 R_1 是 H 的那些，例如其中 R_1 是 H 且 X 和 Y 各自是 H 和其中 q 是 1-3 且 r 是 0 或者其中 q 是 0 且 r 是 1-3 的那些，特别是其中 Z_1 是 N-R_{20} 的那些。在这些化合物中，R_2 优选是 H 或 $-CH_2-CH_2-OH$，并且 q 和 r 的总数优选是 1。

[0121] 另一类感兴趣的异羟肟酸化合物是式 (Id) 化合物或其可药用盐：

[0122]



(Id)

，

[0123] 其中

[0124] Z_1 是 O、S 或 N-R_{20}；

[0125] R_{18} 是 H；卤素；C_1-C_6 烷基（甲基、乙基、叔丁基）；C_3-C_7 环烷基；芳基，例如未取代的苯基或者被 4-OCH_3 或 4-CF_3 取代的苯基；或者杂芳基；

[0126] R_{20} 是 H；C_1-C_6 烷基；C_1-C_6 烷基 -C_3-C_9 环烷基，例如环丙基甲基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；酰基，例如乙酰基、丙酰基和苯甲酰基；或者磺酰基，例如甲磺酰基、乙磺酰基、苯磺酰基、甲苯磺酰基；

[0127] A_1 是 1、2 或 3 个独立地是 H、C_1-C_6 烷基、-OR_{19} 或卤素的取代基；

[0128] R_{19} 选自 H；C_1-C_6 烷基；C_4-C_9 环烷基；C_4-C_9 杂环烷基；芳基；杂芳基；芳基烷基，例如苄基；和杂芳基烷基，例如吡啶基甲基；

[0129] p 是 0-3；并且

[0130] q 是 1-5 且 r 是 0；或者

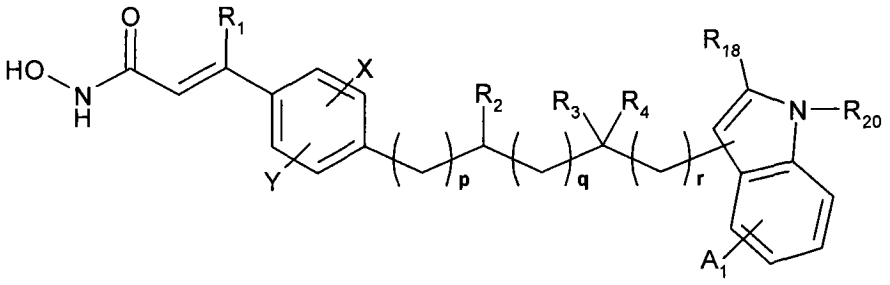
[0131] q 是 0 且 r 是 1-5。

[0132] 其它可变的取代基如上所定义。

[0133] 特别有用的式 (Id) 化合物是其中 R_2 是 H 或 -$(CH_2)_pCH_2OH$（其中 p 是 1-3）的那些，特别是其中 R_1 是 H 的那些，例如其中 R_1 是 H 且 X 和 Y 各自是 H 和其中 q 是 1-3 且 r 是 0 或者其中 q 是 0 且 r 是 1-3 的那些。在这些化合物中，R_2 优选是 H 或 -CH_2-CH_2-OH，并且 q 和 r 的总数优选是 1。

[0134] 本发明进一步涉及式 (Ie) 化合物或其可药用盐：

[0135]



(Ie)

，

[0136] 可变的取代基如上所定义。

[0137] 特别有用的式 (Ie) 化合物是其中 R_{18} 是 H、氟、氯、溴、C_1-C_4 烷基、取代的 C_1-C4 烷基、C_3-C_7 环烷基、未取代的苯基、在对位被取代的苯基或者杂芳基环例如吡啶基环的那些。

[0138] 另一组有用的式 (Ie) 化合物是其中 R_2 是 H 或 -$(CH_2)_pCH_2OH$（其中 p 是 1-3）的那些，特别是其中 R_1 是 H 的那些，例如其中 R_1 是 H 且 X 和 Y 各自是 H 和其中 q 是 1-3 且 r 是

0 或者其中 q 是 0 且 r 是 1-3 的那些。在这些化合物中，R_2 优选是 H 或 $-CH_2-CH_2-OH$，并且 q 和 r 的总数优选是 1。在这些化合物中，p 优选是 1，并且 R_3 和 R_4 优选是 H。

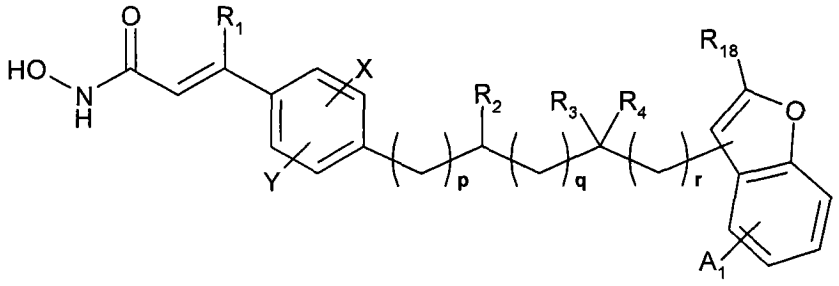
[0139] 另一组有用的式 (Ie) 化合物是其中 R_{18} 是 H、甲基、乙基、叔丁基、三氟甲基、环己基、苯基、4- 甲氧基苯基、4- 三氟甲基苯基、2- 呋喃基、2- 噻吩基或者 2-、3- 或 4- 吡啶基 (其中 2- 呋喃基、2- 噻吩基和 2-、3- 或 4- 吡啶基取代基是未取代的或者如上在杂芳基环中所述的被取代)；R_2 是 H 或 $-(CH_2)_pCH_2OH$(其中 p 是 1-3) 的那些；特别是其中 R_1 是 H 且 X 和 Y 各自是 H 和其中 q 是 1-3 且 r 是 0 或者其中 q 是 0 且 r 是 1-3 的那些。在这些化合物中，R_2 优选是 H 或 $-CH_2-CH_2-OH$，并且 q 和 r 的总数优选是 1。

[0140] 其中 R_{20} 是 H 或 C_1-C_6 烷基、特别是 H 的那些式 (Ie) 化合物是上述式 (Ie) 化合物的各亚类的重要成员。

[0141] N- 羟基 -3-[4-[[(2- 羟基乙基)[2-(1H- 吲哚 -3- 基) 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺、N- 羟基 -3-[4-[[[2-(1H- 吲哚 -3- 基) 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺和 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐是重要的式 (Ie) 化合物。

[0142] 本发明进一步涉及式 (If) 化合物或其可药用盐：

[0143]



(If)

,

[0144] 可变的取代基如上所定义。

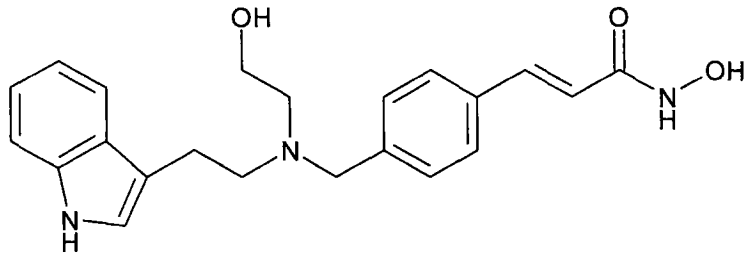
[0145] 有用的式 (If) 化合物包括其中 R_2 是 H 或 $-(CH_2)_pCH_2OH$(其中 p 是 1-3) 的那些，特别是其中 R_1 是 H 的那些，例如其中 R_1 是 H 且 X 和 Y 各自是 H 和其中 q 是 1-3 且 r 是 0 或者其中 q 是 0 且 r 是 1-3 的那些。在这些化合物中，R_2 优选是 H 或 $-CH_2-CH_2-OH$，并且 q 和 r 的总数优选是 1。

[0146] N- 羟基 -3-[4-[[[2-(苯并呋喃 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐是重要的式 (If) 化合物。

[0147] 上述的化合物通常以可药用盐的形式应用。可药用盐适合时包括可药用的碱加成盐和酸加成盐，例如金属盐，例如碱和碱土金属盐、铵盐、有机胺加成盐和氨基酸加成盐以及磺酸盐。酸加成盐包括无机酸加成盐，例如盐酸盐、硫酸盐和磷酸盐；以及有机酸加成盐，例如烷基磺酸盐、芳基磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐和乳酸盐。金属盐的实例是碱金属盐，例如锂盐、钠盐和钾盐；碱土金属盐，例如镁盐和钙盐，铝盐和锌盐。铵盐的实例是铵盐和四甲基铵盐。有机胺加成盐的实例是与吗啉和哌啶形成的盐。氨基酸加成盐的实例是与甘氨酸、苯丙氨酸、谷氨酸和赖氨酸形成的盐。磺酸盐包括甲磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐。

[0148] WO 02/22577 中公开了在式 (I) 范围内的另外的 HDAI 化合物及其合成。在 WO 02/22577 范围内的两种优选的化合物是：

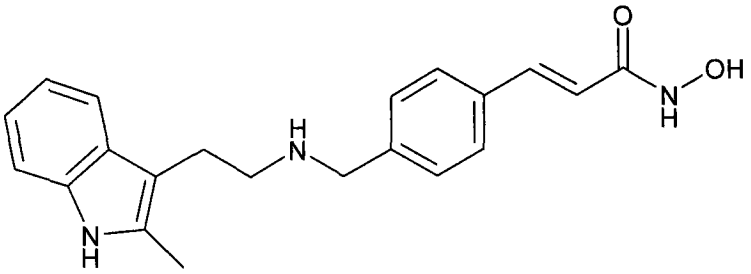
[0149]



(II)

[0150] N- 羟基 -3-[4-[(2- 羟基乙基){2-(1H- 吲哚 -3- 基) 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐 ;和

[0151]



(III)

[0152] N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐。

[0153] 用于本发明的 HDAC 抑制剂在上述试验中显示出的 IC_{50} 值优选在 50 和 2,500nM 之间,更优选在 250 和 2,000nM 之间,最优选在 500 和 1,250nM 之间。

[0154] 本文所用的术语“治疗”包括治疗患有由癌症、炎性疾病和骨质疏松症引起的骨破坏的患者。

[0155] 在一个实施方案中,N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐用于治疗与多发性骨髓瘤有关的骨破坏。因此,本发明涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在制备用于治疗与多发性骨髓瘤有关的骨破坏的药物中的用途。本发明还涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在治疗与多发性骨髓瘤有关的骨破坏中的用途。本发明涉及治疗患有与多发性骨髓瘤有关的骨破坏的温血动物、包括哺乳动物、特别是人的方法,该方法通过给需要该治疗的所述动物施用有效对抗所述疾病的量的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐而进行。

[0156] 在另一个实施方案中,N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐用于治疗与乳腺癌有关的骨破坏。因此,本发明涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在制备用于治疗与乳腺癌有关的骨破坏的药物中的用途。本发明还涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在治疗与乳腺癌有关的骨破坏中的用途。本发明涉及治疗患有与乳腺癌有关的骨破坏的温血动物、包括哺乳动物、特别是人的方法,该方法通过给需要该治疗的所述动物施用有效对抗所述疾病的量的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲

基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐而进行。

[0157] 在另一个实施方案中，N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐用于治疗与前列腺癌有关的骨破坏。因此，本发明涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在制备用于治疗与前列腺癌有关的骨破坏的药物中的用途。本发明还涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在治疗与前列腺癌有关的骨破坏中的用途。本发明涉及治疗患有与前列腺癌有关的骨破坏的温血动物、包括哺乳动物、特别是人的方法，该方法通过给需要该治疗的所述动物施用有效对抗所述疾病的量的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐而进行。

[0158] 在另一个实施方案中，N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐用于治疗与炎性疾病有关的骨破坏。因此，本发明涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在制备用于治疗与炎性疾病有关的骨破坏的药物中的用途。本发明还涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在治疗与炎性疾病有关的骨破坏中的用途。本发明涉及治疗患有与炎性疾病有关的骨破坏的温血动物、包括哺乳动物、特别是人的方法，该方法通过给需要该治疗的所述动物施用有效对抗所述疾病的量的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐而进行。

[0159] 在另一个实施方案中，发现 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐用于治疗与骨质疏松症有关的骨破坏。因此，本发明涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在制备用于治疗与骨质疏松症有关的骨破坏的药物中的用途。本发明还涉及 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐在治疗与骨质疏松症有关的骨破坏中的用途。本发明涉及治疗患有与骨质疏松症有关的骨破坏的温血动物、包括哺乳动物、特别是人的方法，该方法通过给需要该治疗的所述动物施用有效对抗所述疾病的量的 N- 羟基 -3-[4-[[[2-(2- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基)- 乙基]- 氨基] 甲基] 苯基]-2E-2- 丙烯酰胺或其可药用盐而进行。

[0160] 相关领域的技术人员完全能够选择有关的试验模型来证明本文所提及的有益作用。此类化合物的药理学活性可以例如通过下文描述的实施例、通过体外试验和体内试验或者在适合的临床研究中证明。治疗的功效在这些研究中确定，例如通过每 4 周评价肿瘤大小，同时用安慰剂作为对照。

[0161] HDAC 抑制剂的有效剂量可以取决于所应用的特别的化合物或药物组合物、施用方式、待治疗的疾病的类型或其严重性而不同。根据进一步的因素的不同选择剂量方案，所述的进一步的因素包括患者的肾和肝功能。具有普通技术的医师、临床医师和兽医可以容易地确定和开出预防、对抗或停止病症进程所需的化合物的有效量。

[0162] 实施例 1

[0163] 在第 0 天，给雌性 SCID- 米色小鼠静脉内 (iv) 注射 MM1S 细胞 (2×10^6 个) 至尾静

脉。在第 10 天，当平均肿瘤负荷（通过生物发光确定）达到每秒约 8.0×10^5 至 1.0×10^6 个光子时开始治疗。所有的治疗组均包含 8 只动物。在第一研究中，将 LBH589 以 15mg/kg 腹膜内给药，每天一次，每周 5 天，给药 3 周。在第二研究中，将 LBH589 以 10mg/kg 腹膜内给药，每天一次，每周 5 天，给药 6 周，以及 20mg/kg 腹膜内给药，每天一次，每周 5 天，给药 5 周。在活性给药期间，每周记录一次肿瘤负荷和体重。在第 32 和 33 天（研究 #1）或者第 34 和 35 天（研究 #2），在活体动物中获得体内计算机辅助体层摄影术 (microCT) 图像。在第二研究中，单独监控动物直至获得临床终点。

[0164] 体内 microCT 或 μCT 分析

[0165] 用混合有氧 (2L/ 分钟）的 2％异氟烷将动物麻醉，然后置于小鼠固定器上（定制，Peter Ingold，NIBR Basel），该固定器特别设计以将双胫骨对齐并且安装在体内高分辨 microCT 扫描仪 (VivaCT40，Scanco，Switzerland) 上。为了确保小鼠的正确定位，制作双侧胫骨和膝关节的探查性图像并且将感兴趣的区域 (ROI，长度 2.23mm) 定位以在生长面延伸远端经骨小梁区域开始（图 3）。将扫描仪设置为额定等向性体素大小为 21μm，称为介质 / 标准分辨。X- 射线管在 55kVp 和 145mA，焦点大小为 5μm 下操作。每次扫描获得 500 个投影图像，积分时间为 180ms。X 线体层摄影术的图像在 VMS 簇 (HP Alpha，HP，Palo Alto，USA) 上重建，像素矩阵 1024×1024，应用锥束反投影技术，产生 315 个轴向层。

[0166] 为了确定骨小梁和骨密质的特征，放置 2.23mm 感兴趣的区域以在生长面延伸远端开始。应用具有 55kv、145mA、180ms 积分时间和 21μm 分辨率的 μ-CT VivaCT40 扫描仪 (SCANCO，Switzerland) 获得 106 个轴向层。在胫骨的 0.735mm 区域测定骨小梁密度 (BV/TV)（胫骨粗隆近端 9 层和远端 25 层），应用 SCANCO 软件 (SCANCO，Switzerland)，阈值为 275，用于定义钙化的骨体积 (BV)。在胫骨的 1.5mm 区域测定骨密质密度 (BV/TV)（胫骨粗隆近端 15 层和远端 55 层），应用 SCANCO 软件 (SCANCO，Switzerland)，阈值为 275。在确定的区域进行三维分析，应用 SCANCO 操作软件。所以的治疗组历经两天的时间进行扫描，每天扫描的每个治疗组的动物数量相等。

[0167] 血清生物标记物分析

[0168] 骨代谢的血清标记物 TRACP5B 用于对小鼠血清改变进行评价。小鼠 TRAP™ 分析试剂盒是 ELISA 分析 (Cat#SB-TR103，IDS Fountain Hills，AZ)。简而言之，将多克隆小鼠 TRACP5B 抗体在包被有抗兔 IgG 的 96 孔板中培养。该 ELISA 试剂盒是特别仅用于小鼠 TRACP5B 的。该分析的报告灵敏度为 0.1U/L。

[0169] LBH589 对肿瘤负荷的作用

[0170] 在尾静脉注射后，MM1S 细胞增殖并且肿瘤负荷增长超过 1,400 至 2,300 倍，其是通过生物发光读数确定的。MM1S 细胞局限于与人类临床表现一致的椎骨、肋骨、颅骨、髋骨和长骨中产生多病灶的骨损害的骨上。

[0171] 将肿瘤负荷的平均相对改变表示为荧光素酶流量（光子 / 秒），如表 1 和 2 所示：

[0172] 表 1. 植入 31 天后，研究 #0879 的响应概述

[0173]

药物			肿瘤					动物	
化合物	方案 & 途径	剂量 (mg/kg)	δ平均肿瘤负荷(光子/秒) (平均值± SEM)			% T/ C	% 消退	δ% 体重	死亡/ 总计
载体	D5W，腹膜内，每天一次，每周 5 次	N/A	1.3E + 9	±	261.8E + 6	NE	NE	-3.8 ± 1.47	0/8
LBH589	腹膜内，每天一次，每周 5 次	15	292.4E + 6	±	92.6E + 6	22	无	-10.5 ± 0.99	1/8

[0174] 在静脉内尾部植入（200 万个细胞 / 动物）后第 10 天开始治疗。腹膜内施用 LBH589，15mg/kg，每周 5 次，施用 3 周。腹膜内施用载体对照 (D5W)，每周 5 次，施用 3 周。开始组的大小 :8 只动物。最后功效数据和体重改变在最后剂量 72 小时后计算。

[0175] 表 2. 植入 35 天后，研究 #0942 的响应概述

[0176]

药物			肿瘤			动物	
化合物	方案& 途径	剂量 (mg/kg)	δ平均肿瘤负荷 (光子/秒) (平均值± SEM)	% T/C	% 消退	δ% 体重	死亡/ 总计
载体	D5W，腹膜内，每天一次，每周5次	N/A	1.1E+9 ± 171.4E+6	NE	NE	2 ± 1.81	1/8
LBH589	腹膜内，每天一次，每周5次	10	348.5E+6 ± 49.6E+6	31	无	-11.3 ± 0.89	0/8
LBH589	腹膜内，每天一次，每周5次	20	107.7E+6 ± 42.6E+6	9	无	-13.1 ± 1.22	0/8

[0177] 在静脉内尾部植入（2.0万个细胞/动物）后第10天开始治疗。腹膜内施用LBH589，10或20mg/kg，每周5次，施用4周。腹膜内施用载体对照（D5W），每周5次，施用3周。开始组的大小：8只动物。

[0178] 最终肿瘤负荷的统计分析列于表3和表4。

[0179] 表3.0879第31天 δ 肿瘤负荷的统计

[0180]

治疗 (#0879)	载体	LBH589(15)
载体	X	S
LBH589(15)		x

[0181] Students T-检验

[0182] S = P < 0.01

[0183] 表4.0942第35天 δ 肿瘤负荷的统计

[0184]

治疗 (#0879)	载体	LBH589(10)	LBH589(20)
载体	X	S	S
LBH589(10)		X	NS

治疗 (#0879)	载体	LBH589(10)	LBH589(20)
LBH589(20)			X

[0185] ANOVA+Dunnett's Method Post-hoc 检验

[0186] S = P < 0.05

[0187] NS =无显著意义

[0188] 如图 1、图 2、表 1 和表 2 所示，在研究 #0879 中，植入后历经 4 至 5 周，在 D5W- 治疗的对照组中肿瘤负荷增长大于 1,400 倍，并且在研究 #0942 中，植入后历经 5 周，在 D5W- 治疗的对照组中肿瘤负荷增长超过 2,300 倍。

[0189] 关于图 2，在尾静脉植入 (200 万个细胞 / 动物) 后第 11 天开始治疗。腹膜内施用 NVP-LBH589-CU，15mg/kg(A)，或者 10 和 20mg/kg(B)，每周 5 次 (每天一次，每周 5 次)，施用 4 周。腹膜内施用载体对照 (D5W)，每周 5 次 (每天一次，每周 5 次)，施用 4 周。在研究 #0879 中，静脉内施用硼替佐米，0.2mg/kg，每周一次 (qwk)，或者 1mg/kg，每周 2 次，施用 4 周 (biwk)(B)。开始组的大小 :8 只动物。研究 #0879 的最终功效数据显示在 A 图中并且研究 #0942 的最终功效数据显示在 B 图中。对于每个研究，在最后剂量 24 小时后计算体重的改变 (右图)。

[0190] 在研究 #0879 的第 31 天，LBH589 治疗，15mg/kg，每天一次，每周 5 天，单独施用，引起肿瘤负荷降低～ 78%。在研究 #0942 的第 35 天，LBH589 治疗，10mg/kg 每天一次，每周 5 天，或者 20mg/kg 每天一次，每周 5 天，单独施用，分别引起肿瘤负荷降低～ 79%和～ 91%。LBH589 使肿瘤负荷的降低在两个研究中均在统计学上具有显著性。

[0191] LBH589 对至终点时间的作用

[0192] LBH589 延长至临床终点的时间的能力是在研究 #0942 中评价的。每天监控每只动物的疾病进程病征的进展，包括活动性和一般健康。将动物在临床量表上评分，从 0 至 4。当动物获得临床分数为 3 时达到终点。LBH589 对增加至终点的时间的作用如图 3 和表 5 所示 :

[0193] 表 5. LBH589 对至临床终点的时间中位数的作用

[0194]

治疗	N 失败	N 被检查过的	中位数 (天)	95% CI
载体	8	0	37	(34,38)
LBH589 10mg/kg	8	0	54	(49,56)
LBH589 20mg/kg	5*	1**	61	(58,-)

[0195]

[0196] *在植入后第 45 天发现 2 只动物死亡。动物在死亡前显示 15%体重损失和腹涨，

但无骨疾病的临床症状。死亡被规定为治疗相关的并且从分析中除去。

[0197] **植入 80 天后一只动物显示出无疾病病征并且是被检查过的。

[0198] 用 LBH589，20mg/kg 治疗的 8 只动物中的 2 只，其在第 45 天死亡，在死亡前没有显示出骨疾病的病征并且被规定为治疗相关的死亡。由于是治疗相关的死亡，这些动物从分析中除去。植入 80 天后，当观察终止时，剩余的 6 只动物中的 1 只没有显示出任何疾病症状，并且在终点分析中是被检查过的。对于载体治疗的动物，至终点的时间中位数为 37 天。LBH589 给药，10 和 20mg/kg，产生的至临床终点的时间中位数分别为 54 和 61 天。至获得终点的时间中位数的剂量响应增加具有显著差异，其通过无重叠的 95％置信区间证明。

[0199] LBH589 对骨小梁的作用

[0200] 在具有 MM1S 肿瘤的小鼠中，将 MicroCT 用于评价 LBH589 对骨小梁的作用。感兴趣的区域和代表性的图像在图 4 中显示。

[0201] 图 4 描述了感兴趣的 2.3mm 区域开始于生长面延伸远端。应用具有 55kv、145mA、180ms 积分时间和 21μm 分辨率的 μ-CT VivaCT40 扫描仪 (SCANCO，Switzerland) 获得 106 个轴向层。在胫骨的 0.735mm 区域测定骨小梁密度、骨体积 / 总体积 (BV/TV)（胫骨粗隆近端 10 层和远端 25 层），应用 SCANCO 软件 (SCANCO，Switzerland)，阈值为 275。在胫骨的 1.5mm 区域测定骨密质密度、骨体积 / 总体积 (BV/TV)（胫骨粗隆近端 15 层和远端 55 层），应用 SCANCO 软件 (SCANCO，Switzerland)，阈值为 275。

[0202] 骨小梁密度 (BV/TV) 平均值和改变百分数（作为对照百分数处理）如图 5 以及表 6 和 7 所示。

[0203] 表 6.0879δ 骨小梁密度平均值

[0204]

治疗	载体	LBH589(15mg/kg)
值的数目	8	7
平均值	2.23	14.48
标准差	0.344	1.97
％相对平均改变治疗 / 载体	n/a	549％

[0205] 表 7.0942δ 骨小梁密度中位数

[0206]

治疗	载体	LBH589 (10mg/kg)	LBH589 (20mg/kg)
值的数目	8	8	8
中位数	0.64	8.23	12.89

治疗	载体	LBH589 (10mg/kg)	LBH589 (20mg/kg)
%相对中位数改变治疗 / 载体	n/a	1186%	1914%

[0207] 骨小梁密度的统计分析如表 8 和表 9 所示。

[0208] 表 8.0879 骨小梁密度的统计分析

[0209]

治疗	载体	LBH589(15mg/kg)
载体	X	S
LBH589(15)		X

[0210] Students T- 检验

[0211] S = P < 0.05

[0212] 表 9.0942 骨小梁密度的统计分析

[0213]

治疗 (#0879)	载体	LBH589 (10mg/kg)	LBH589 (20mg/kg)
载体	X	S	S
LBH589(10)		X	S
LBH589(20)			X

[0214] 具有 Tukey-Kramer Post-hoc 多重比较的 Wilcoxon/Kruskal-Wallis 检验

[0215] S = P < 0.05

[0216] 治疗 3 周后，LBH589，15mg/kg，引起平均骨小梁密度在统计学上显著增加 5.5 倍。在研究 #0942 中，治疗 4 周后，LBH589，给药 10 和 20mg/kg，分别引起骨小梁密度中位数在统计学上显著增加 11.8 倍和 19.1 倍。

[0217] 图 5 描述了对骨小梁密度 (% BV/TV) 进行分析。在图 A 和 B 中，棒图表示在研究 #0879 和 #0942 中胫骨骨小梁密度 (% BV/TV) 的平均值 ±SEM。右图是单个动物的结果，其在上图中表示。*表示与载体对照相比在相同的时间点在统计学上具有显著性 (p < 0.05)。

[0218] LBH589 对骨密质的作用

[0219] 在研究 #0879 中，LBH589(作为单一试剂) 对骨密质的作用通过 microCT 分析评价。在研究 #0879 中，骨密质密度及它们的相对差异的定量分析如图 6 和表 10 所示。

[0220] 表 10.0879 δ 骨密质密度平均值

[0221]

治疗	载体	LBH589(15mg/kg)
值的数目	8	7
平均值	88.7%	98.3%
标准差	1.4%	0.4%
%相对平均改变治疗 / 载体	N/A	10.8%

[0222] 统计分析如表 11 所示。用 LBH589 治疗相对于用载体治疗的动物引起骨密质密度在统计学上显著增加 10.8%。

[0223] 表 11.0879 骨密质密度的统计分析

[0224]

治疗	载体	LBH589(15mg/kg)
载体	X	S
LBH589(15mg/kg)		X

[0225] Students T-检验

[0226] S = P < 0.0001

[0227] 血清生物标记物评价

[0228] 将 TRACP5B 血清水平评价作为破骨细胞活性的测定。TRACP5B 的水平在图 7 和表 12 中进行分析。

[0229] 表 12.0879 δ 平均值 \TRACP5B 血清水平

[0230]

治疗	载体	LBH589(15mg/kg)
值的数目	8	5
平均值	12.0	7.1
标准差	1.3	1.1
%相对平均改变治疗 / 载体	n/a	-41%

[0231]

[0232] 如在方法中描述的分析血清生物标记物 TRACP5b。在左图中，棒图表示平均值 ±SEM。*表示与对照相比在统计学上具有显著性 (p < 0.05)。

[0233] 在该研究中，与载体治疗的动物相比，单独用 LBH589 治疗的动物的 TRACP5B 的血清水平显著降低 41%，表 13 ：

[0234] 表 130879 TRACP5B 血清水平的统计学分析

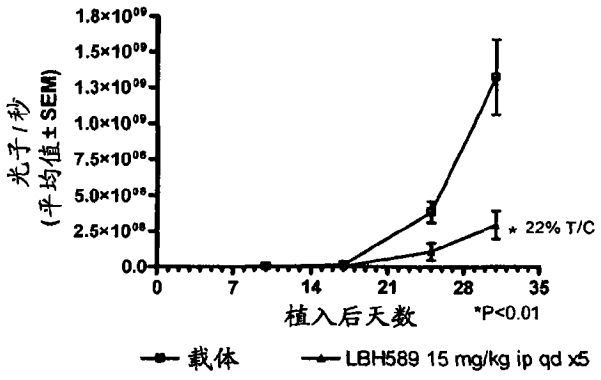
[0235]

治疗	载体	LBH589(15mg/kg)
载体	X	S
LBH589(15)		X

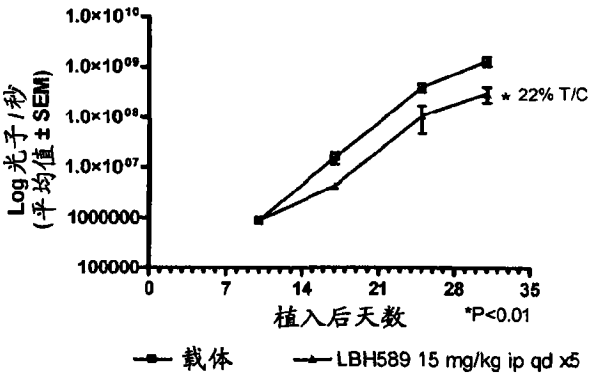
[0236] Students T-检验

[0237] $S = P < 0.05$

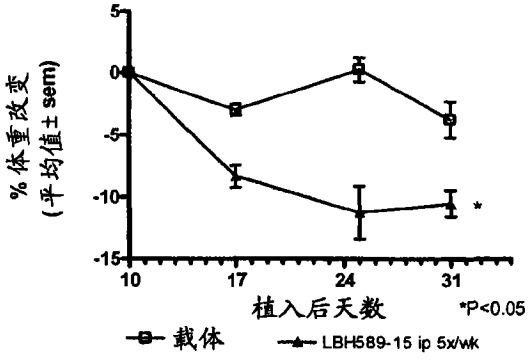
A. 肿瘤负荷



B. Log 肿瘤负荷



C. 体重改变



D. 体重改变

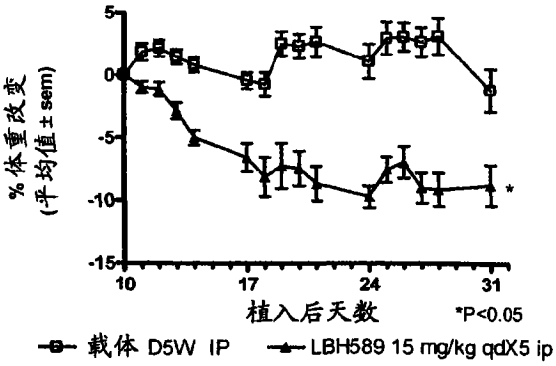
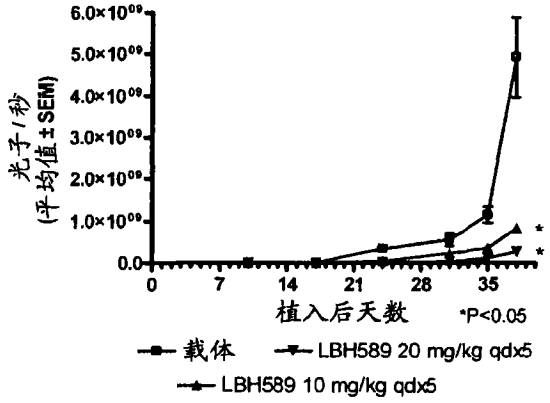
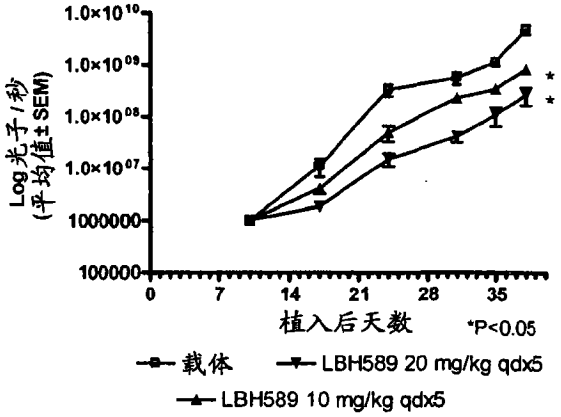


图 1

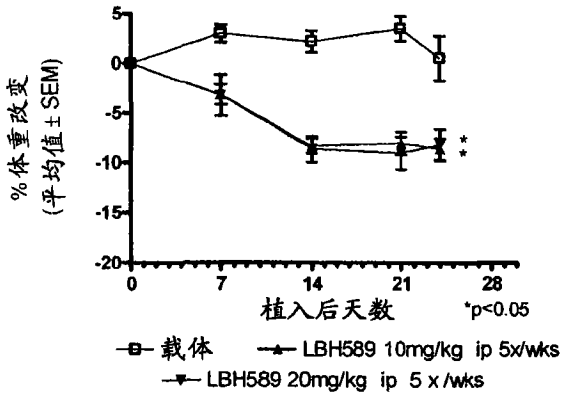
A. 肿瘤负荷



B. Log 肿瘤负荷



C. 体重改变



D. 在 #0942 中每日体重改变

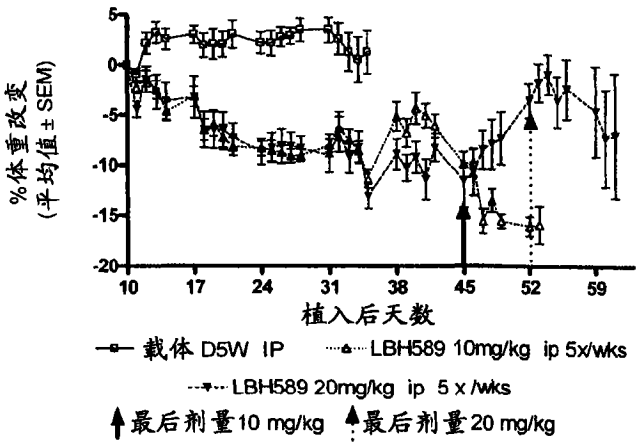


图 2

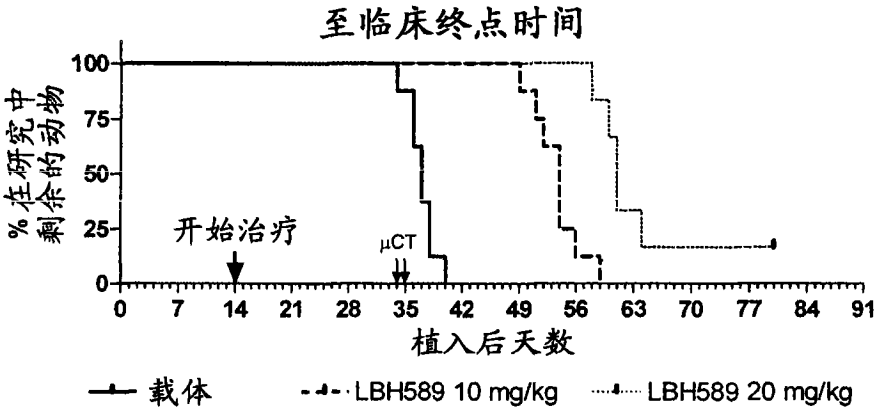

至临床终点时间
% 在研究中剩余的动物
100
75
50
25
0
开始治疗
μCT
0 7 14 21 28 35 42 49 56 63 70 77 84 91
植入后天数
载体
LBH589 10 mg/kg
LBH589 20 mg/kg

图 3

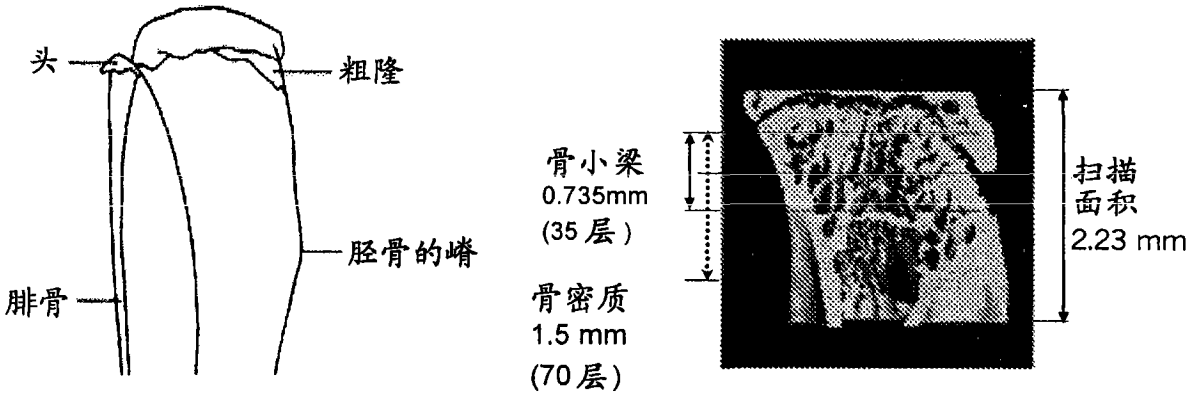
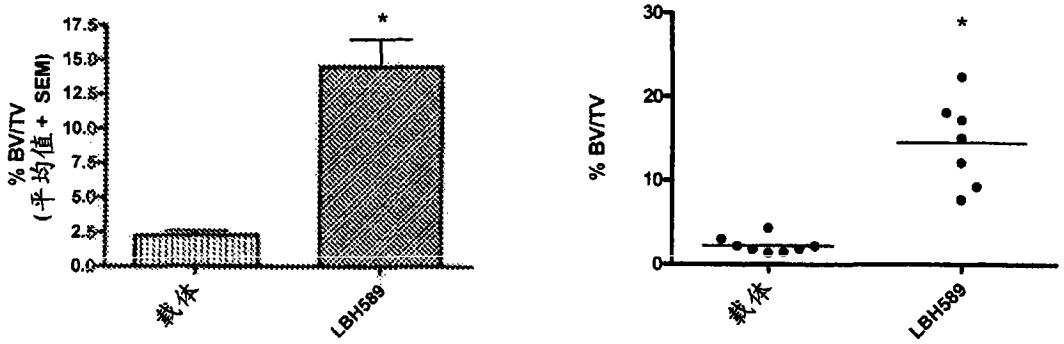

头
粗隆
胫骨的嵴
腓骨
骨小梁
0.735mm
(35 层)
骨密质
1.5 mm
(70 层)
扫描
面积
2.23 mm

图 4

A. 研究 #0879



B. 研究 #0942

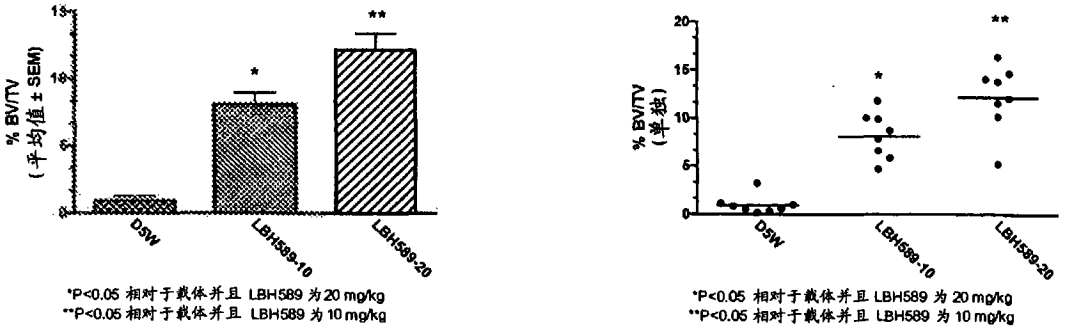
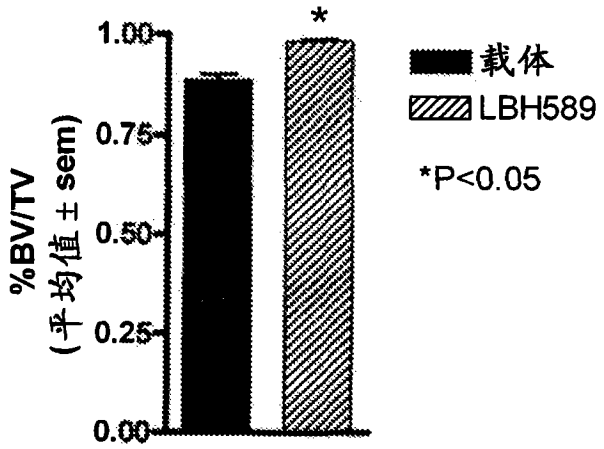


图 5

A. LBH589 对胫骨骨密质密度的作用（% 骨体积除以总体积）



B. 胫骨骨密质密度的相对倍数改变

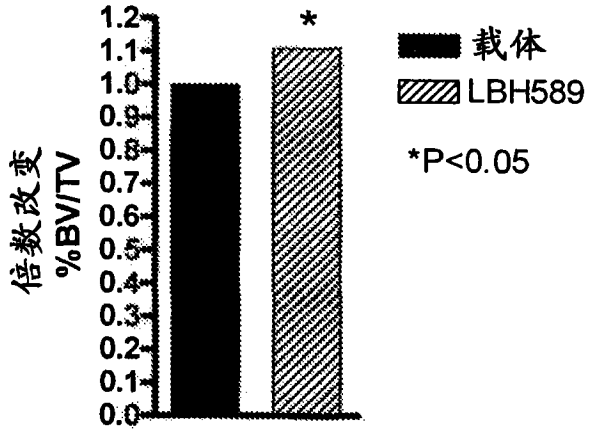


图 6

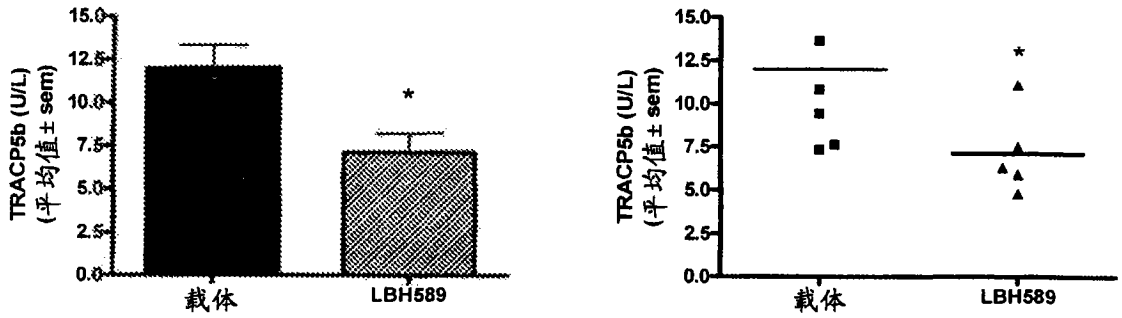


图 7