

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30.08.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.09.2000 18.05.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/229943 2001/292232**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.06.2003**

(Věstník č. 6/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/10037**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/022577**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 573

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 209/16 A 61 P 35/00

C 07 D 417/12

C 07 D 403/12

C 07 D 471/04

C 07 D 519/02

C 07 C 259/06

A 61 K 31/4045

A 61 K 31/16

(71) Přihlašovatel:
NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:
Bair Kenneth Walter, Mountain Lakes, NJ, US;
Green Michael A., Easton, PA, US;
Perez Lawrence B., Hackettstown, NJ, US;
Remiszewski Stacy W., Washington Township, NJ, US;
Sambucetti Lidia, Pacifica, CA, US;
Versace Richard William, Wanaque, NJ, US;
Sharma Sushil Kumar, West Orange, NJ, US;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**N-Hydroxylované deriváty amidů a
farmaceutické prostředky, které je obsahují**

(57) Anotace:
Řešení popisuje hydroxamátové sloučeniny, které jsou inhibitory deacetyláz. Tyto sloučeniny jsou vhodné pro farmaceutické přípravky vykazující anti-proliferativní vlastnosti.

CZ 2003 - 573 A3

181272/KB

N-Hydroxylované deriváty amidů a farmaceutické prostředky, které je obsahují

Oblast techniky

Tento vynález se zabývá hydroxamátovými sloučeninami, které jsou inhibitory histondeacetylázy. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou užitečné jako farmaceutika pro léčení proliferativního onemocnění.

Dosavadní stav techniky

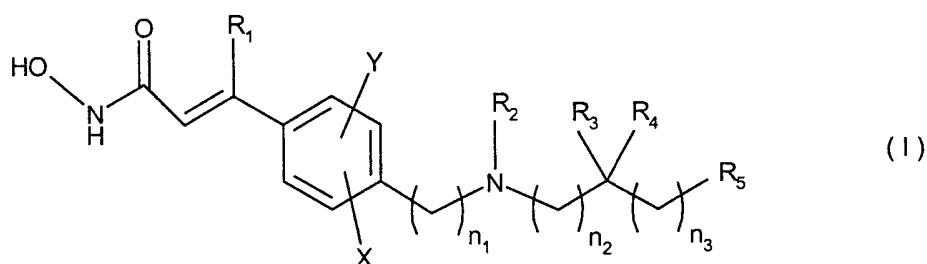
Reverzibilní acetylce histonů je hlavním regulátorem genové exprese, který funguje prostřednictvím změny přístupnosti transkripčních faktorů k DNA. U normálních buněk, histondeacetyláza (HDA) a histon-acetyltransferáza kontrolují společně stupeň acetylce histonů kvůli zachování rovnováhy. Inhibice HDA vede k akumulaci hyperacetylovaných histonů, což vede k mnoha buněčným odezvám.

Inhibitory HDA byly studovány pro jejich terapeutické účinky na rakovinné buňky. Například, bylo popsáno, že kyselina butanová a její deriváty, včetně natrium-fenylbutyrátu, vyvolávají apoptózu *in vitro* u buněčných linií lidského karcinomu tlustého střeva, leukemie a retinoblastomu. Ovšem kyselina a její deriváty nejsou užitečné jako farmakologická činidla, protože mají sklony k rychlému metabolizování a mají velmi krátký poločas *in vivo*. Další inhibitory HDA, které byly široce studovány pro jejich protirakovinné účinky, jsou trichostatin A a trapoxin. Trichostatin A má antifungální účinky a je antibiotikum a je reverzibilním inhibitorem savčí HDA. Trapoxin je cyklický

tetrapeptid, který je ireverzibilním inhibitorem savčí HDA. Ačkoliv trichostatin a trapoxin byly studovány pro jejich protirakovinnou aktivitu, *in vivo* nestabilita těchto sloučenin je činí méně vhodnými jako protirakovinná léčiva. Je zde tedy přetrvávající potřeba aktivní sloučeniny, která by byla vhodná pro léčení nádorů, včetně rakovinných nádorů, která by byla vysoce účinná a stabilní.

Podstata vynálezu

Tento vynález popisuje účinné deacetylázové inhibitorní sloučeniny, užitečné jako farmaceutická činidla, mající vzorec I



kde

R_1 je vodík, halogen, nebo C_1 až C_6 alkylová skupina s rovným řetězcem (obzvláště methyl, ethyl nebo *n*-propyl, přičemž methylové, ethylové a *n*-propylové substituenty jsou nesubstituované nebo substituované jedním nebo více substituenty popsány níže pro alkylové substituenty);

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_{10} alkylovou skupinu, (např. methyl, ethyl nebo $-CH_2CH_2-OH$), C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu (např. cyklopropylmethylovou skupinu), aryllovou

skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu (např. benzyl), heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl), skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, skupinu $-(CH_2)_n OC(O)R_6$, aminoacylovou skupinu, skupinu $HON-C(O)-CH=C(R_1)-aryl-alkyl-$ a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, acylová skupina nebo acylaminová skupina, nebo R_3 a R_4 společně s uhlíkem k němuž jsou vázány reprezentují skupinu $C=O$, $C=S$, nebo $C=NR_8$, nebo R_2 společně s dusíkem k němuž je připojen a R_3 společně s uhlíkem k němuž je připojen mohou tvořit C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu, nearomatický polyheterocyklus, nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklický kruh;

R_5 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, acylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu (např. benzyl), heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl), aromatické polycykly, nearomatické polycykly, směsné arylové a nearylové polycykly, polyheteroaryl, nearomatické polyheterocykly, a směsné arylové a nearylové polyheterocykly;

n , n_1 , n_2 a n_3 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány z 0 až 6, když n_1 je 1 až 6, každý uhlíkový atom může být případně a nezávisle substituován s R_3 a/nebo R_4 ;

X a Y jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, jako je CH_3 a CF_3 , skupinu NO_2 , skupinu $C(O)R_1$, skupinu OR_9 , skupinu SR_9 , skupinu CN , a skupinu $NR_{10}R_{11}$;

R_6 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu (např. cyklopropylmethyl), arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu (např. benzyl, 2-fenylethenyl), heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl), skupinu OR_{12} a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

R_7 je vybrán ze skupiny obsahující skupinu OR_{15} , skupinu SR_{15} , skupinu $S(O)R_{16}$, skupinu SO_2R_{17} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, a skupinu $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, skupinu OR_{15} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu (např. benzyl) a heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl);

R_9 je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_4 alkylovou skupinu, například CH_3 a CF_3 , skupinu $C(O)$ -alkyl, například $C(O)CH_3$, a $C(O)CF_3$;

R_{10} a R_{11} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $-C(O)$ -alkyl;

R_{12} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, aryl, směsný arylový a nearylový polycyklos, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např. benzyl), a heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl);

R_{13} a R_{14} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9

heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např., benzyl), heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl), amino acylovou skupinu nebo R_{13} a R_{14} společně s dusíkem k němuž jsou vázány jsou C_4 až C_9 heterocykloalkyl, heteroaryl, polyheteroaryl, nearomatický polyheterocyklus nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;

R_{15} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, polyheteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, aromatické polycykly, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, polyheteroaryl a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

m je celé číslo vybrané z 0 až 6; a

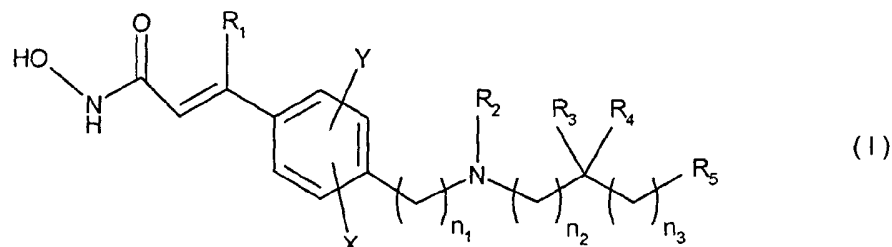
Z je vybrán ze skupiny obsahující O, NR_{13} , S a $S(O)$, nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou vhodné jako aktivní činidla ve farmaceutických přípravcích, které jsou obzvláště účinné při léčení buněčných proliferativních onemocnění. Farmaceutické přípravky obsahují farmaceuticky účinné množství aktivní látky podle tohoto vynálezu společně

s dalšími farmaceuticky přijatelnými excipienty, nosiči, plnidly, ředidly a podobně. Termín farmaceuticky přijatelné množství v tomto vynálezu označuje množství, které je nezbytné podat hostiteli za účelem dosažení terapeutického výsledku, obzvláště protinádorového efektu, např. inhibici proliferace maligních rakovinných buněk, benigních nádorových buněk nebo jiných proliferativních buněk.

Detailní popis

Předložený vynález se zabývá hydroxamátovými sloučeninami, např. hydroxamovými kyselinami, které jsou inhibitory deacetyláz, s výhodou inhibitory histon-deacetyláz. Hydroxamátové sloučeniny jsou vysoce vhodné pro léčení nádorů, včetně rakovinných tumorů. Hydroxamátové sloučeniny podle tohoto vynálezu mají následující strukturu I



kde

R_1 je vodík, halogen, nebo C_1 až C_6 alkylová skupina s rovným řetězcem (obzvláště methyl, ethyl nebo n-propyl, přičemž methylový, ethylový a n-propylový substituent jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány s jedním nebo více substituenty popsanými níže pro alkylové substituenty);

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_{10} alkylovou skupinu, (s výhodou C_1 až C_6 alkylová skupina, např. methyl, ethyl nebo skupina $-CH_2CH_2-OH$), C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou

skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, cykloalkylalkyl (např. cyklopropylmethyl), aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např. benzyl), heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl), skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, skupinu $-(CH_2)_n OC(O)R_6$, aminoacylovou skupinu, skupinu $HON-C(O)-CH=C(R_1)-aryl-$ alkyl- a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, acylovou nebo acylaminovou skupinu, nebo R_3 a R_4 společně s uhlíkem k němuž jsou vázány reprezentují skupinu $C=O$, $C=S$, nebo $C=NR_8$, nebo R_2 společně s atomem dusíku k němuž je vázán a R_3 společně s uhlíkem k němuž je vázán mohou tvořit C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, heteroaryl, polyheteroaryl, nearomatický polyheterocyklus, nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklický kruh;

R_5 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, acylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např. benzyl), heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl), aromatické polycykly, nearomatické polycykly, směsné arylové a nearylové polycykly, polyheteroaryl, nearomatické polyheterocykly, a směsné arylové a nearylové polyheterocykly;

n , n_1 , n_2 a n_3 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány z 0 až 6, když n_1 je 1 až 6, každý uhlíkový atom může být případně a nezávisle substituován s R_3 a/nebo R_4 ;

X a Y jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou

- skupinu, jako je CH_3 a CF_3 , skupinu NO_2 , skupinu $\text{C}(\text{O})\text{R}_1$, skupinu OR_9 , skupinu SR_9 , skupinu CN , a skupinu $\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$;
- R_6 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu (např. cyklopropylmethyl), aryl, heteroaryl, arylalkyl (např. benzyl, 2-fenylethenyl), heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl), skupinu OR_{12} a skupinu $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;
- R_7 je vybrán ze skupiny obsahující skupinu OR_{15} , skupinu SR_{15} , skupinu $\text{S}(\text{O})\text{R}_{16}$, skupinu SO_2R_{17} , skupinu $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ a skupinu $\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_6$;
- R_8 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, skupinu OR_{15} , skupinu $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např. benzyl) a heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl);
- R_9 je vybrán z C_1 až C_4 alkylové skupiny, například CH_3 a CF_3 , skupiny $\text{C}(\text{O})$ -alkyl, například $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ a $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$;
- R_{10} a R_{11} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $-\text{C}(\text{O})$ -alkyl;
- R_{12} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, aryl, smíšený arylový a nearylový polycykus, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např. benzyl) a heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl);
- R_{13} a R_{14} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou

skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např. benzyl), heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl), aminoacylovou skupinu nebo R_{13} a R_{14} společně s dusíkem k němuž jsou připojeny jsou C_4 až C_9 heterocykloalkylová skupina, heteroaryl, polyheteroaryl, nearomatický polyheterocyklus nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;

R_{15} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkyl a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, polyheteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, aromatické polycykly, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, polyheteroaryl a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

m je celé číslo od 0 do 6; a

Z je vybráno z O, NR_{13} , S a S(O),

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Tam kde je použit, výraz nesubstituovaný označuje, že zde není žádný substituent nebo že je zde jako substituent pouze vodík.

Halogenové substituenty jsou vybrány z fluor, chlor, brom a jod, s výhodou fluor nebo chlor.

Alkylové substituenty zahrnují C_1 až C_6 alkylové skupiny s rovným nebo rozvětveným řetězcem, pokud není uvedeno jinak. Příklady vhodných C_1 až C_6 alkylových substituentů s rovným nebo rozvětveným řetězcem zahrnují methyl, ethyl, n-propyl, 2-propyl, n-butyl, sek-butyl, terc-butyl a podobně. Pokud není uvedeno jinak, alkylové substituenty zahrnují nesubstituované alkylové skupiny a alkylové skupiny, které jsou substituovány jedním nebo více vhodnými substituenty, zahrnující nenasycení (to jest, jsou zde jedna nebo více dvojných nebo trojných C-C vazeb), acylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, halogen, oxyalkylovou skupinu, alkylaminovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, acylaminovou skupinu a skupinu OR_{15} , např. alkoxy skupinu. Preferované substituenty pro alkylové skupiny zahrnují halogen, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu, oxyalkylovou skupinu, alkylaminoskupinu a aminoalkylovou skupinu.

Cykloalkylové substituenty zahrnují C_3 - C_9 cykloalkylové skupiny, jako jsou cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a podobně, pokud není uvedeno jinak. Pokud není jinak specifikováno, cykloalkylové substituenty zahrnují jak nesubstituované cykloalkylové skupiny a cykloalkylové skupiny, které jsou substituovány jedním nebo více vhodnými substituenty, zahrnující C_1 - C_6 alkylovou skupinu, halogen, hydroxyskupinu, aminoalkylovou skupinu, oxyalkylovou skupinu, alkylaminovou skupinu a skupinu OR_{15} , jako je alkoxy skupina. Preferované substituenty pro cykloalkylové skupiny zahrnují halogen, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu, oxyalkylovou skupinu, alkylaminoskupinu a aminoalkylovou skupinu.

Výše uvedená diskuse alkylových a cykloalkylových substituentů také platí o alkylových částech jiných substituentů, jako třeba (bez omezení) alkoxy skupin, alkylaminů, alkylketonů, arylalkylových substituentů, heteroarylalkylových substituentů, alkylsulfonylových substituentů a alkylesterových substituentů a podobně.

Heterocykloalkylové substituenty zahrnují 3- až 9-ti členné alifatické kruhy, jako jsou 4- až 7-mi členné alifatické kruhy, obsahující od jednoho do tří heteroatomů vybraných z dusíku, síry a kyslíku. Příklady vhodných heterocykloalkylových substituentů zahrnují pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothiofuranyl, piperidyl, piperazyl, tetrahydropyranyl, morfolino, 1,3-diazapan, 1,4-diazapan, 1,4-oxazapan a 1,4-oxathiapan. Pokud není uvedeno jinak, jsou kruhy nesubstituovány nebo substituovány na uhlíkových atomech jedním nebo více vhodnými substituenty, zahrnujícími C_1 - C_6 alkylovou skupinu, C_4 - C_9 cykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např. benzyl) a heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl), halogen, aminoskupinu, alkylaminovou skupinu a skupinu OR_{15} , například alkoxy skupinu. Pokud není uvedeno jinak, dusíkové heteroatomy jsou nesubstituovány nebo jsou substituovány vodíkem, C_1 - C_4 alkylovou skupinou, arylalkylovou skupinou (např. benzylem) a heteroarylalkylovou skupinou (např. pyridylmethylem), acylovou skupinou, aminoacylovou skupinou, alkylsulfonylovou skupinou a arylsulfonylovou skupinou.

Cykloalkylalkylové substituenty zahrnují sloučeniny vzorce $-(CH_2)_{n5}$ -cykloalkyl, kde $n5$ je číslo od 1 do 6. Vhodné cykloalkylalkylové substituenty zahrnují cyklopentylmethyl-, cyklopentylethyl, cyklohexylmethyl a podobně. Takovéto

substituenty jsou nesubstituované nebo substituované v alkylové části nebo v cykloalkylové části vhodným substituentem, včetně substituentů uvedených výše pro alkyl a cykloalkyl.

Arylové substituenty zahrnují nesubstituovaný fenyl a fenyl substituovaný jedním nebo více vhodnými substituenty, zahrnující C₁ až C₆ alkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu (např. cyklopropylmethyl), O(CO)alkylovou skupinu, oxyalkylovou skupinu, halogen, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminovou skupinu, aminoalkylovou skupinu, alkyl ketony, nitrilovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, aminosulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu a skupinu OR₁₅, jako třeba alkoxykupinu. Preferované substituenty zahrnují C₁ až C₆ alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu (např. cyklopropylmethyl), alkoxykupinu, oxyalkylovou skupinu, halogen, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylketony, nitrilovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu a aminosulfonylovou skupinu. Příklady vhodných arylových skupin zahrnují C₁-C₄alkylfenylovou skupinu, C₁-C₄alkoxyfenylovou skupinu, trifluoromethylfenylovou skupinu, methoxyfenylovou skupinu, hydroxyethylfenylovou skupinu, dimethylaminofenylovou skupinu, aminopropylfenylovou skupinu, karbethoxyfenylovou skupinu, methanesulfonylfenylovou skupinu a tolylsulfonylfenylovou skupinu.

Aromatické polycykly zahrnují naftyl a naftyl substituovaný jedním nebo více vhodnými substituenty, zahrnujícími C₁ až C₆ alkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu (např.

cyklopropylmethyl), oxyalkylovou skupinu, halogen, nitroskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu, aminoalkylovou skupinu, alkylketony, nitrilovou skupinu, karboxyalkylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, aminosulfonylovou skupinu a skupinu OR_{15} , jako třeba alkoxy.

Heteroarylové substituenty zahrnují sloučeniny s 5- až 7-mi členným aromatickým kruhem obsahujícím jeden nebo více heteroatomů, například od 1 do 4 heteroatomů, vybraných z N, O a S. Typické heteroarylové substituenty zahrnují furyl, thienyl, pyrrol, pyrazol, triazol, thiazol, oxazol, pyridin, pyrimidin, isoxazolyl, pyrazin a podobně. Pokud není uvedeno jinak, heteroarylové substituenty jsou nesubstituované nebo jsou substituované na uhlíkovém atomu s jedním nebo více vhodnými substituenty, zahrnujícími alkylovou skupinu, alkylové substituenty identifikované výše, a další heteroarylové substituenty. Dusíkové atomy jsou nesubstituovány nebo substituovány, například se skupinou R_{13} ; obzvláště užitečné N substituenty zahrnují vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, acylovou skupinu, aminoacylovou skupinu a sulfonylovou skupinu.

Arylalkylové substituenty zahrnují skupiny vzorce

$-(CH_2)_{n5}-aryl$, $-(CH_2)_{n5-1}-(CH_2)_{n5}-aryl$ nebo $-(CH_2)_{n5-1}CH(aryl)(aryl)$, kde aryl a $n5$ jsou definovány výše. Takovéto arylalkylové substituenty zahrnují benzyl, 2-fenylethyl, 1-fenylethyl, tolyl-3-propyl, 2-fenylpropyl, difenylmethyl, 2-difenylethyl, 5,5-dimethyl-3-fenylpentyl a podobně. Arylalkylové substituenty jsou nesubstituovány nebo substituovány v alkylové skupině nebo na arylové skupině nebo na obou jak bylo popsáno výše pro alkylové a arylové substituenty.

Heteroarylalkylové substituenty zahrnují skupiny vzorce $-(CH_2)_{n5}$ -heteroaryl, kde heteroaryl a $n5$ jsou definovány výše a přemostující skupina je připojena k uhlíku nebo dusíku heteroarylové části, jako je 2-, 3- nebo 4-pyridylmethyl, imidazolylmethyl, chinolyethyl a pyrrolylbutyl. Heteroarylové substituenty jsou nesubstituovány nebo substituovány podle výše uvedené diskuse pro heteroarylové a alkylové substituenty.

Aminoacylové substituenty zahrnují skupiny vzorce $-C(O)-(CH_2)_n-C(H)(NR_{13}R_{14})-(CH_2)_n-R_5$, kde n , R_{13} , R_{14} a R_5 jsou popsány výše. Vhodné aminoacylové substituenty zahrnují přírodní a nepřírodní aminokyseliny jako je glycynyl, D-tryptofanyl, L-lysiny, D- nebo L-homoserinyl, 4-aminobutyrový acyl, $\pm$ -3-amin-4-hexenoyl.

Nearomatické polycyklické substituenty zahrnují bicyklické a tricyklické kumulované kruhové systémy, kde každý kruh může být 4 až 9-ti členný a každý kruh může obsahovat žádnou, 1 nebo více dvojných a/nebo trojných vazeb. Vhodné příklady nearomatických polycyklů zahrnují dekalín, oktahydroinden, perhydrobenzocyklohepten, perhydrobenzo-[f]-azulen. Tyto substituenty jsou nesubstituované nebo substituované podle výše uvedeného popisu pro cykloalkylové skupiny.

Směsné arylové a nearylové polycyklické substituenty zahrnují bicyklické a tricyklické kumulované kruhové systémy, kde každý kruh může být 4 až 9-ti členný a alespoň jeden kruh je aromatický. Vhodné příklady směsných arylových a nearylových polycyklů zahrnují methylenedioxyfenyl, bis-methylenedioxyfenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftalen,

dibenzosuberan, dihydroantracen, 9H-fluoren. Takovéto substituenty jsou nesubstituované nebo substituované nitroskupinou nebo podle výše uvedeného popisu pro cykloalkylové skupiny.

Polyheteroarylové substituenty zahrnují bicyklické a tricyklické kumulované kruhové systémy, kde každý kruh může být nezávisle 5-ti nebo 6-ti členný a obsahuje jeden nebo více heteroatomů, například, 1, 2, 3, nebo 4 heteroatomy, vybrané z O, N nebo S tak, že kumulovaný kruhový systém je aromatický. Vhodné příklady polyheteroarylových kruhových systémů zahrnují chinolin, isochinolin, pyridopyrazin, pyrrolipyridin, furopyridin, indol, benzofuran, benzothiofuran, benzindol, benzoxazol, pyrrolochinolin a podobně. Pokud není uvedeno jinak, polyheteroarylové substituenty jsou nesubstituovány nebo substituovány na uhlíkovém atomu jedním nebo více vhodnými substituenty, zahrnující alkyl, alkylové substituenty uvedené výše a substituent vzorce $-O-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$. Dusíkové atomy jsou nesubstituované nebo substituované, například skupinou R_{13} ; obzvláště užitečné N substituenty zahrnují vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, acylovou skupinu, aminoacylovou skupinu a sulfonylovou skupinu.

Nearomatické polyheterocyklické substituenty zahrnují bicyklické a tricyklické kumulované kruhové systémy, kde každý kruh může být 4- až 9-ti členný, obsahují jeden nebo více heteroatomů, například 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy, vybrané z O, N nebo S a obsahují žádnou nebo jednu nebo více C-C dvojných nebo trojných vazeb. Vhodné příklady nearomatických polyheterocyklů zahrnují hexitol, cis-perhydro-cyklohepta[b]pyridinyl, dekahydro-

benzo[f][1,4]oxazepinyl, 2,8-dioxabicyklo[3.3.0]oktan, hexahydro-thieno[3,2-b]thiofen, perhydropyrrolo[3,2-b]pyrrol, perhydronaftyridin, perhydro-1H-dicyklopenta[b,e]pyran. Pokud není uvedeno jinak, nearomatické polyheterocyklické substituenty jsou nesubstituovány nebo substituovány na uhlíkovém atomu jedním nebo více substituenty, zahrnující alkyl a alkylové substituenty definované výše. Dusíkové atomy jsou nesubstituovány nebo substituovány, například skupinou R_{13} ; obzvláště užitečné N substituenty zahrnují vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, acylovou skupinu, aminoacylovou skupinu a sulfonylovou skupinu.

Směsné arylové a nearylové polyheterocyklické substituenty zahrnují bicyklické a tricyklické kondenzované kruhové systémy, kde každý kruh může být 4- až 9-ti členný, obsahují jeden nebo více heteroatomů vybraných z O, N nebo S, a alespoň jeden z kruhů musí být aromatický. Vhodné příklady směsných arylových a nearylových polyheterocyklů zahrnují 2,3-dihydroindol, 1,2,3,4-tetrahydrochinolin, 5,11-dihydro-10H-dibenz[b,e][1,4]diazepin, 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin, 1,2-dihydropyrrolo[3,4-b][1,5]benzodiazepin, 1,5-dihydro-pyrido[2,3-b][1,4]diazepin-4-on, 1,2,3,4,6,11-hexahydro-benzo[b]pyrido[2,3-e][1,4]diazepin-5-on. Pokud není uvedeno jinak, směsné arylové a nearylové polyheterocyklické substituenty jsou nesubstituované nebo substituované na uhlíkovém atomu jedním nebo více vhodnými substituenty, zahrnující skupinu -N-OH, skupinu =N-OH, alkylovou skupinu a alkylové substituenty definované výše. Dusíkové atomy jsou nesubstituované nebo substituované, například skupinou R_{13} ; obzvláště užitečné N substituenty zahrnují vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, acylovou skupinu, aminoacylovou skupinu a sulfonylovou skupinu.

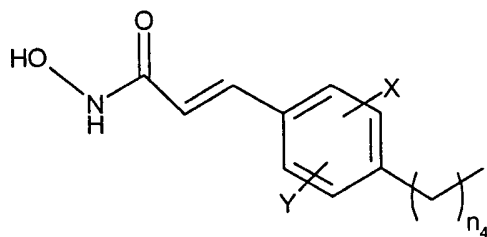
Aminové substituenty zahrnují primární, sekundární a terciální aminy a ve formě solí, kvarterní aminy. Příklady amino substituentů zahrnují mono- a di-alkylaminoskupinu, mono- a di-arylaminoskupinu, mono- a di-arylalkylaminoskupinu, aryl-arylalkylaminoskupinu, alkyl-arylaminoskupinu, alkyl-arylalkylaminoskupinu a podobně.

Sulfonylové substituenty zahrnují alkylsulfonylovou skupinu a arylsulfonylovou skupinu, například methansulfonylovou skupinu, benzensulfonylovou skupinu, tosylovou skupinu a podobně.

Acylové substituenty zahrnují skupiny vzorce $-C(O)-W$, $-OC(O)-W$, $-C(O)-O-W$ a $-C(O)NR_{13}R_{14}$, kde W je skupina R_{16} , vodík nebo cykloalkylalkylová skupina.

Acylaminové substituenty zahrnují skupiny vzorce $-N(R_{12})C(O)-W$, $-N(R_{12})C(O)-O-W$ a $-N(R_{12})C(O)-NHOH$ a R_{12} a W jsou definovány výše.

R_2 substituent $HON-C(O)-CH=C(R_1)$ -aryl-alkyl- je skupina vzorce



kde n_4 je 0-3 a X a Y jsou definovány výše.

Preference pro každý ze substituentů zahrnují následující:

R_1 je vodík, halogen nebo C_1 až C_4 alkylová skupina s rovným řetězcem;

- R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacylovou skupinu a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;
- R_3 a R_4 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík a C_1 až C_6 alkylovou skupinu, nebo R_3 a R_4 společně s uhlíkem k němuž jsou připojeny reprezentují skupinu $C=O$, $C=S$ nebo $C=NR_8$;
- R_5 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, aromatický polycyklus, nearomatický polycyklus, směsný arylový a nearylový polycyklus, polyheteroaryl, nearomatický polyheterocyklus, a směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;
- n , n_1 , n_2 a n_3 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze 0 až 6, když n_1 je 1 až 6, každý uhlíkový atom je nesubstituovaný nebo nezávisle substituovaný se skupinou R_3 a/nebo skupinou R_4 ;
- X a Y jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, skupinu CF_3 , NO_2 skupinu, skupinu $C(O)R_1$, skupinu OR_9 , skupinu SR_9 , CN skupinu a skupinu $NR_{10}R_{11}$;
- R_6 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu OR_{12} a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

R_7 je vybrán ze skupiny obsahující skupinu OR_{15} , skupinu SR_{15} , skupinu $S(O)R_{16}$, skupinu SO_2R_{17} , skupinu $NR_{13}R_{14}$ a skupinu $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, skupinu OR_{15} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;

R_9 je vybrán z C_1 - C_4 alkylové skupiny a skupiny $C(O)$ -alkyl;

R_{10} a R_{11} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu a $-C(O)$ -alkylovou skupinu;

R_{12} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;

R_{13} a R_{14} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a aminoacylovou skupinu;

R_{15} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl,

arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(\text{CH}_2)_m\text{ZR}_{12}$;

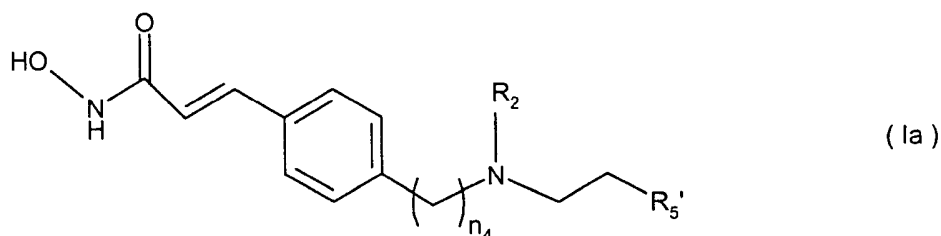
R_{17} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;

m je celé číslo vybrané z 0 až 6; a

Z je vybrán ze skupiny obsahující O, NR_{13} , S, $\text{S}(\text{O})$.

Užitečné sloučeniny vzorce I zahrnují takové, kde každý z R_1 , X, Y, R_3 , a R_4 je vodík, včetně takových, kde jeden z n_2 a n_3 je nula a druhý je 1, obzvláště takových, kde R_2 je vodík nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$.

Jedním vhodným druhem hydroxamátových sloučenin jsou sloučeniny vzorce Ia



kde

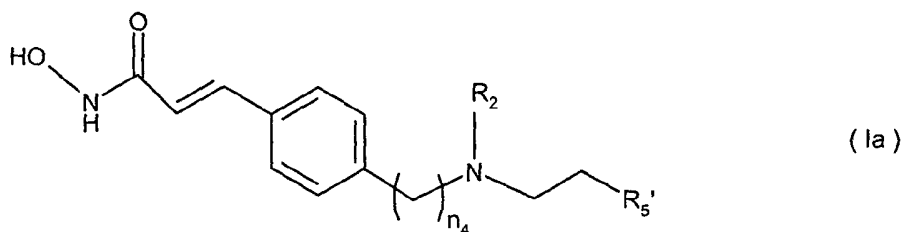
n_4 je 0 až 3,

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkyl, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, aminoacylovou skupinu a skupinu $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_7$;

$\text{R}_{5'}$ je heteroaryl, heteroarylalkyl (např. pyridylmethyl), aromatické polycykly, nearomatické polycykly, směsné

arylové a nearylové polycykly, polyheteroarylové nebo směsné arylové a nearylové polyheterocykly, nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Další vhodnou skupinou hydroxamátových sloučenin jsou sloučeniny vzorce Ia



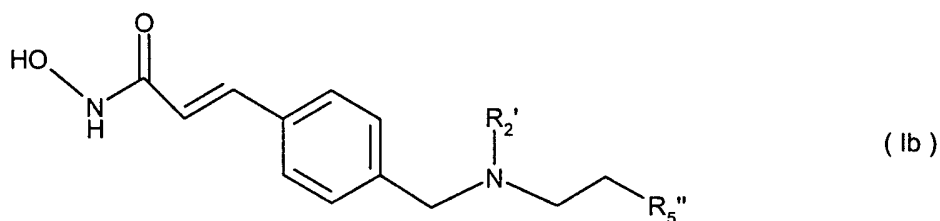
kde

n_4 je 0 až 3,

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacylovou skupinu a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

$R_{5'}$ je aryl, arylalkylová skupina, aromatické polycykly, nearomatic polycykly a směsné arylové a nearylové polycykly; obzvláště aryl, jako třeba p-fluorfenyl, p-chlorfenyl, p-O- C_1 - C_4 -alkylfenyl, jako třeba p-methoxyfenyl a p- C_1 - C_4 -alkylfenyl; a arylalkylová skupina, jako třeba benzyl, ortho, meta nebo para-fluorbenzyl, ortho, meta nebo para-chlorbenzyl, ortho, meta nebo para-mono, di- nebo tri-O- C_1 - C_4 -alkylbenzyl, jako třeba ortho, meta nebo para-methoxybenzyl, m,p-diethoxybenzyl, o,m,p-trimethoxybenzyl a ortho, meta nebo para-mono, di- nebo tri C_1 - C_4 -alkylfenyl, jako třeba p-methyl, m,m-diethylfenyl, nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Další zajímavou skupinou jsou sloučeniny vzorce Ib

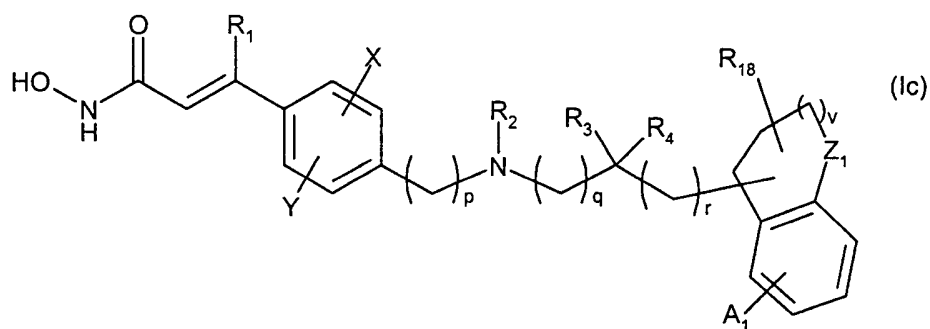


kde

R_2' je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_6 cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu (např. cyklopropylmethyl), skupinu $-(CH_2)_{2-4}OR_{21}$, kde R_{21} je vodík, methyl, ethyl, propyl a *i*-propyl, a

R_5'' je nesubstituovaný 1*H*-indol-3-yl, benzofuran-3-yl nebo chinolin-3-yl, nebo substituovaný 1*H*-indol-3-yl, jako třeba 5-fluor-1*H*-indol-3-yl nebo 5-methoxy-1*H*-indol-3-yl, benzofuran-3-yl nebo chinolin-3-yl, nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

Další zajímavou skupinou hydroxamátových sloučenin jsou sloučeniny vzorce Ic



kde

kruh obsahující Z_1 je aromatický nebo nearomatický, přičemž nearomatické kruhy jsou nasycené nebo nenasycené,

Z_1 je O, S nebo N- R_{20} ,

R_{18} je vodík, halogen, C_1 až C_6 alkylová skupina (methyl, ethyl, terc-butyl), C_3 až C_7 cykloalkylová skupina, aryl, například nesubstituovaný fenyl nebo fenyl substituovaný s 4- OCH_3 nebo 4- CF_3 , nebo heteroaryl, jako třeba 2-furanyl, 2-thiofenyl nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl;

R_{20} je vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, C_1 - C_6 alkyl- C_3 - C_9 cykloalkylová skupina (např. cyklopropylmethyl), aryl, heteroaryl, arylalkylová skupina (např. benzyl), heteroarylalkylová skupina (např. pyridylmethyl), acylová skupina (acetyl, propionyl, benzoyl) nebo sulfonylová skupina (methansulfonyl, ethansulfonyl, benzensulfonyl, toluensulfonyl);

A_1 je 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou nezávisle vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, skupina $-OR_{19}$, halogen, alkylaminoskupina, aminoalkylová skupina, halogen, nebo heteroarylalkylová skupina (např. pyridylmethyl),

R_{19} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např. benzyl), heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl) a skupinu $-(CH_2CH=CH(CH_3)(CH_2))_{1-3}H$;

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu $-(CH_2)_nC(O)R_6$, aminoacylovou skupinu a skupinu $-(CH_2)_nR_7$;

v je 0, 1 nebo 2,

p je 0 až 3, a

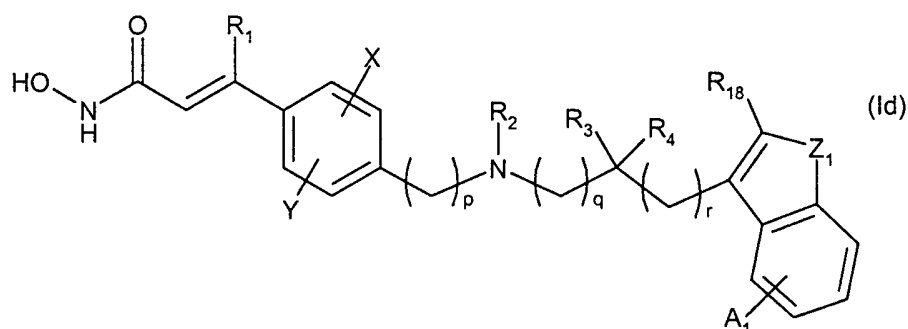
q je 1 až 5 a r je 0 nebo

q je 0 a r je 1 až 5,

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl. Další proměnné substituenty jsou definovány výše.

Obzvláště užitečné sloučeniny vzorce Ic jsou takové, kde R_2 je vodík, nebo skupina $-(CH_2)_pCH_2OH$, kde p je 1 až 3, obzvláště takové, kde R_1 je vodík; jako třeba takové, kde R_1 je vodík a X a Y jsou každý vodík, a kde q je 1 až 3 a r je 0 nebo kde q je 0 a r je 1 až 3, obzvláště takové, kde Z_1 je $N-R_{20}$. Mezi těmito sloučeninami R_2 je s výhodou vodík nebo skupina $-CH_2-CH_2-OH$ a součet q a r je s výhodou 1.

Další zajímavou skupinou hydroxamátových sloučenin jsou sloučeniny vzorce Id



kde

Z_1 je O, S nebo $N-R_{20}$,

R_{18} je vodík, halogen, C_1 až C_6 alkylová skupina (methyl, ethyl, terc-butyl), C_3 až C_7 cykloalkylová skupina, aryl, například nesubstituovaný fenyl nebo fenyl substituovaný s 4- OCH_3 nebo 4- CF_3 , nebo heteroaryl,

R_{20} je vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, C_1 - C_6 alkyl- C_3 - C_9 cykloalkylová skupina (např. cyklopropylmethyl), aryl, heteroaryl, arylalkylová skupina (např. benzyl), heteroarylalkylová skupina (např. pyridylmethyl), acylová

skupina (acetyl, propionyl, benzoyl) nebo sulfonylová skupina (methansulfonyl, ethansulfonyl, benzensulfonyl, toluensulfonyl);

A_1 jsou 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou nezávisle vodík, C_1 - C_6 alkylová skupina, skupina $-OR_{19}$, nebo halogen,

R_{19} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryl, heteroaryl, arylalkylovou skupinu (např. benzyl), a heteroarylalkylovou skupinu (např. pyridylmethyl);

p je 0 až 3, a

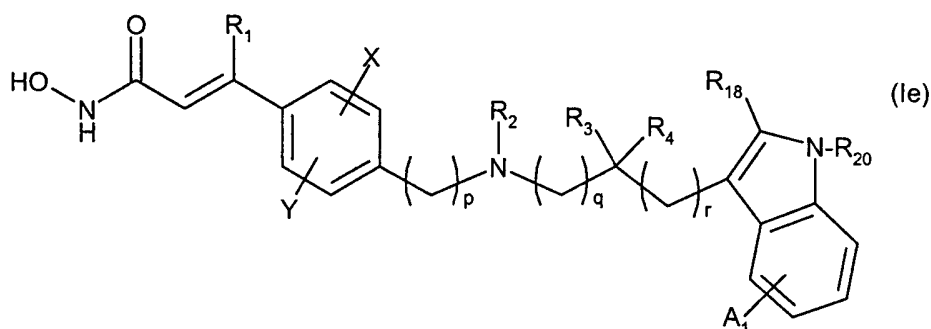
q je 1 až 5 a r je 0 nebo

q je 0 a r je 1 až 5,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli. Další variabilní substituenty jsou definovány výše.

Obzvláště užitečné sloučeniny vzorce Id jsou takové, kde R_2 je vodík, nebo skupina $-(CH_2)_pCH_2OH$, kde p je 1 až 3, obzvláště takové, kde R_1 je vodík; jako třeba takové, kde R_1 je vodík a X a Y jsou každý vodík, a kde q je 1 až 3 a r je 0 nebo kde q je 0 a r je 1 až 3. Mezi těmito sloučeninami R_2 je s výhodou vodík nebo skupina $-CH_2-CH_2-OH$ a součet q a r je s výhodou 1.

Tento vynález se zabývá sloučeninami obecného vzorce Ie



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli. Proměnné substituenty jsou definovány výše.

Obzvláště užitečné sloučeniny vzorce Ie jsou takové, kde R_{18} je vodík, fluor, chlor, brom, C_1 až C_4 alkylová skupina, substituovaná C_1 až C_4 alkylová skupina, C_3 až C_7 cykloalkylová skupina, nesubstituovaný fenyl, fenyl substituovaný v para poloze nebo heteroarylový (např. pyridylový) kruh.

Další skupinou užitečných sloučenin vzorce Ie jsou takové, kde R_2 je vodík, nebo skupina $-(CH_2)_pCH_2OH$, kde p je 1-3, obzvláště takové, kde R_1 je H; jako třeba takové, kde R_1 je vodík a X a Y jsou každý vodík, a kde q je 1 až 3 a r je 0 nebo kde q je 0 a r je 1 až 3. Mezi těmito sloučeninami R_2 je s výhodou vodík nebo skupina $-CH_2-CH_2-OH$ a součet q a r je s výhodou 1.

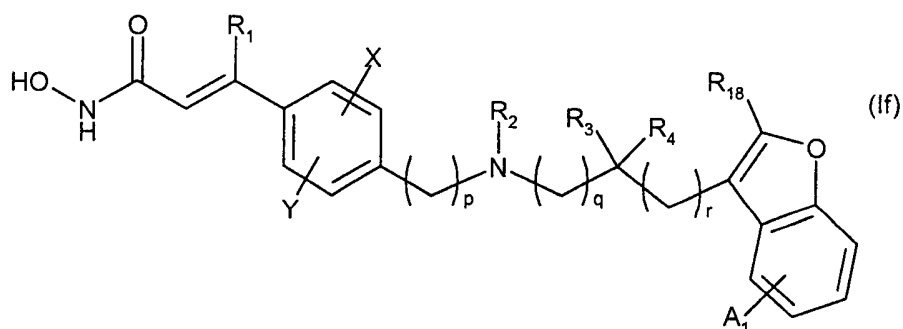
Další skupinou užitečných sloučenin vzorce Ie jsou takové, kde R_{18} je vodík, methyl, ethyl, terc-butyl, trifluormethyl, cyklohexyl, fenyl, 4-methoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 2-furanyl, 2-thiofenyl nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl, kde 2-furanylové, 2-thiofenylové a 2-, 3- nebo 4-pyridylové substituenty jsou nesubstituované nebo substituované podle výše uvedeného popisu pro heteroarylové

kruhy; R_2 je vodík nebo skupina $-(CH_2)_pCH_2OH$, kde p je 1 až 3; obzvláště takové, kde R_1 je vodík a X a Y jsou každý vodík, a kde q je 1 až 3 a r je 0 nebo kde q je 0 a r je 1 až 3. Mezi těmito sloučeninami R_2 je s výhodou vodík nebo skupina $-CH_2-CH_2-OH$ a součet q a r je s výhodou 1.

Takové sloučeniny vzorce Ie , kde R_{20} je vodík nebo C_1 až C_6 alkylová skupina, obzvláště vodík, jsou důležité členy všech výše popsaných podskupin sloučenin obecného vzorce Ie .

N-hydroxy-3-[4-[[2-(2-hydroxyethyl) [2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid, N-hydroxy-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid a N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou důležitými sloučeninami vzorce Ie .

Předložený vynález se dále týká sloučenin vzorce If



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli. Proměnné substituenty jsou definovány výše.

Užitečné sloučeniny vzorce If jsou takové, kde R_2 je vodík nebo skupina $-(CH_2)_pCH_2OH$, kde p je 1 až 3, obzvláště takové, kde R_1 je vodík; jako třeba takové, kde R_1 je vodík a X a Y

jsou každý vodík, a kde q je 1-3 a r je 0 nebo kde q je 0 a r je 1 až 3. Mezi těmito sloučeninami R_2 je s výhodou vodík nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ a součet q a r je s výhodou 1.

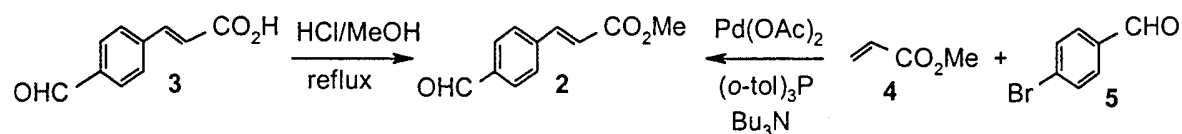
N-hydroxy-3-[4-[[[2-(benzofur-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2*E*-2-propenamid nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, je důležitou sloučeninou vzorce If.

Výše uvedené sloučeniny se často používají ve formě farmaceuticky přijatelné soli. Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují, pokud je to příhodné, farmaceuticky akceptovatelné bazické adiční soli a kyselé adiční soli, například, kovové soli, jako třeba soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, amonné soli, adiční soli organických aminů a adiční soli aminokyselin, a sulfonátové soli. Kyselé adiční soli zahrnují adiční soli anorganických kyselin jako třeba hydrochlorid, sulfát a fosfát, a adiční soli organických kyselin jako třeba alkylsulfonát, arylsulfonát, acetát, maleát, fumarát, tartarát, citrát a laktát. Příklady kovových solí jsou soli alkalických kovů, jako třeba lithná sůl, sodná sůl a draselná sůl, soli kovů alkalických zemin jako třeba hořečnatá sůl a vápenatá sůl, sůl hliníku a sůl zinku. Příklady amonných solí zahrnují amonnou sůl a tetramethylamonnou sůl. Příklady adičních solí organických aminů jsou soli s morfolinem a piperidinem. Příklady adičních solí aminokyselin jsou soli s glycinem, fenylalaninem, glutamovou kyselinou a lysinem. Sulfonátové soli zahrnují mesylát, tosylát a soli benzensulfonové kyseliny.

Jak je zřejmé odborníkům v oboru, mnohé deacetylásové inhibiční sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahují

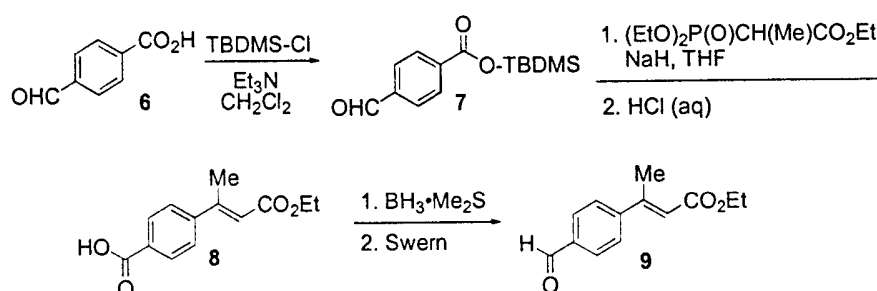
asymetrické uhlíkové atomy. Mělo by být zřejmé, že jednotlivé stereoizomery jsou zahrnuty do rámce tohoto vynálezu.

Hydroxamátové sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být vyrobeny pomocí známých metod organické syntézy. Například, hydroxamátové sloučeniny mohou být připraveny reakcí methyl-4-formylcinnamátu s tryptaminem a poté převedením produktu na hydroxamátové sloučeniny. Například, methyl-4-formylcinnamát 2, se připraví kyselé katalyzovanou esterifikací 4-formylcinnamové kyseliny 3 (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995; 68:2355-2362). Alternativní příprava methyl-4-formylcinnamátu 2 je založena na Pd-katalyzovaném kaplingu methylakrylátu 4 s 4-brombenzaldehydem 5.

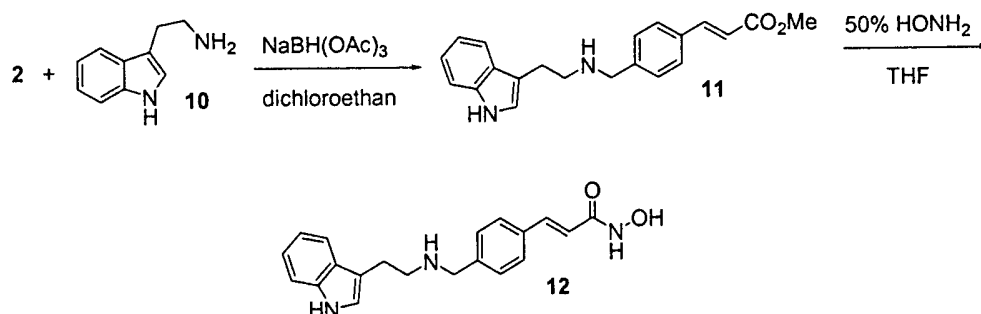


Další výchozí materiály mohou být připraveny ze 4-karboxybenzaldehydu 6, a příklad způsobu výroby je ilustrován níže pro přípravu aldehydu 9, uvedeného níže. Karboxylová kyselina ve 4-karboxybenzaldehydu 6 může být ochráněna jako silylester (např. *tert*-butyldimethylsilyl ester) reakcí se silylchloridem (např. *tert*-butyldimethylsilylchloridem) a bází (např. triethylaminem) v aprotickém rozpouštědle (např. dichloromethanu). Vznikající silylester 7 může být podroben olefinační reakci (např. Horner-Emmonsova olefinace) s fosphonátovým esterem (např. triethyl-2-fosfonopropionátem) v přítomnosti báze (např. hydridu sodného) v odpovídajícím rozpouštědle (např. tetrahydrofuranu (THF)). Reakce vznikajícího diesteru s kyselinou (např. vodnou chlorovodíkovou kyselinou) vede k hydrolýze silylesteru za

vzniku kyseliny 8. Selektivní redukce karboxylové kyseliny 8 s využitím například boran-dimethylsulfidového komplexu v rozpouštědle (např. THF) poskytuje intermediární alkohol. Tento intermediární alkohol může být oxidován na aldehyd 9 pomocí mnoha známých metod, zahrnující, ovšem výčet není limitující, Swernovu oxidaci, Dess-Martinovu jodistanovou oxidaci, Moffattovu oxidaci a podobně.

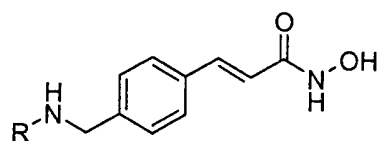


Aldehydické výchozí materiály 2 nebo 9 mohou být reduktivně aminovány za vzniku sekundárních nebo terciálních aminů. Tento postup je ilustrován reakcí methyl-4-formylcinnamátu 2 s tryptaminem 10 s využitím natrium-triacetoxyborohydridu ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) coby redukčního činidla v dichloroethanu (DCE) jako rozpouštědle za vzniku aminu 11. Mohou být použity další redukční činidla, např. natrium-borohydrid (NaBH_4) a natrium kyanoborohydrid (NaBH_3CN), v dalších rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel bez katalyzátoru nebo v přítomnosti kyselých katalyzátorů (např. kyseliny octové a kyseliny trifluoroctové). Amin 11 může být přímo převeden na hydroxamovou kyselinu 12 reakcí s 50% vodným hydroxylaminem ve vhodném rozpouštědle (např. THF v přítomnosti báze, např. NaOH). Jsou známy další metody přípravy hydroxamátů a zahrnují reakci esteru s hydroxylamin hydrochloridem a bází (např. hydroxidem sodným nebo methoxidem sodným) ve vhodném rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel (např. methanol, ethanol nebo methanol/THF).



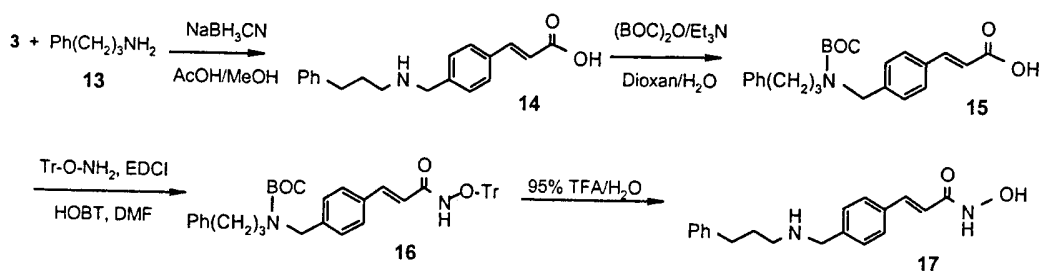
Aldehyd 2 může být reduktivně aminován s množstvím aminů, jejichž příklady, ovšem výčet není limitující, jsou ilustrovány v Tabulce 1. Vzniklé estery mohou být převedeny na cílové hydroxamáty pomocí uvedených metod.

Tabulka 1

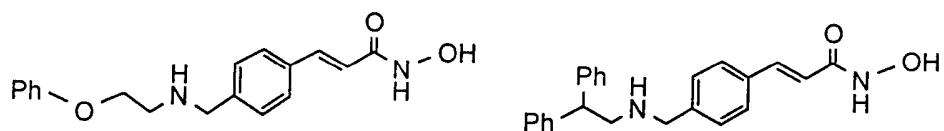


Amin	Podmínky redukce	Podmínky přípravy hydroxamátu	R
	NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE	2 M HONH ₂ v MeOH	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
	"	"	
Ph (CH ₂) ₃ NH ₂	NaBH ₃ CN/MeOH/HO Ac		Ph (CH ₂) ₃

Alternativní syntéza sloučenin podle tohoto vynálezu začíná reduktivní aminací 4-formylcinnamové kyseliny **3**, ilustrovaná níže s 3-fenylpropylaminem **13**, s využitím například, NaBH_3CN jako redukčního činidla v MeOH a HOAc coby katalyzátoru. Bazický dusík vznikající aminokyseliny **14** může být ochráněn, například jako *tert*-butoxykarbamát (BOC) reakcí s di-*tert*-butyldikarbonátem za vzniku **15**.

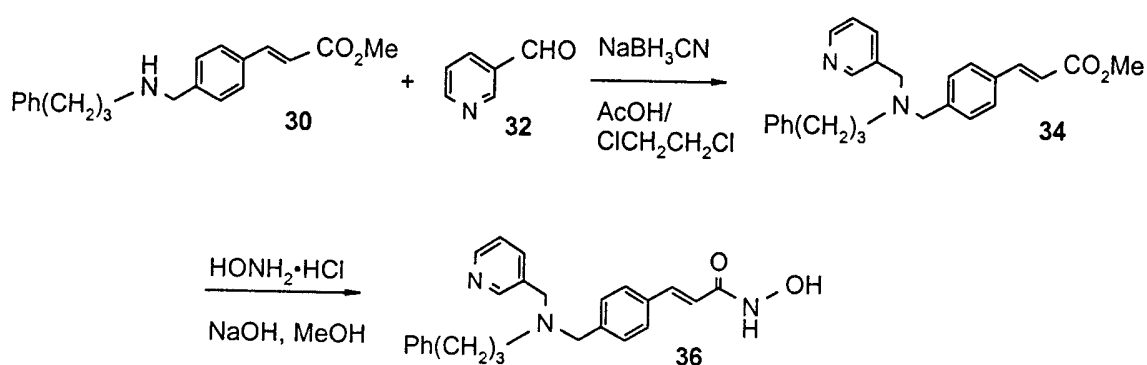


Karboxylová kyselina může poté kaplována s hydroxylaminem (např. O-trityl hydroxylaminem) s využitím dehydratačního činidla (např. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochloridu (EDCI)) a katalyzátoru (např. 1-hydroxybenzotriazol hydrátu (HOBT)) ve vhodném rozpouštědle (např. DMF) za vzniku **16**. Reakce **16** se silnou kyselinou (např. trifluoroctovou kyselinou (TFA)) poskytuje hydroxamovou kyselinu **17** podle tohoto vynálezu. Další příklady sloučenin, které mohou být připraveny touto metodou jsou:



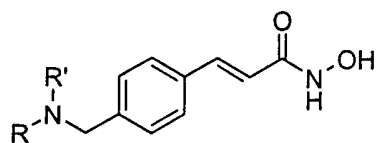
Terciární aminové sloučeniny mohou být připraveny mnoha způsoby. Reduktivní aminace **30** s nikotinaldehydem **32** s využitím NaBH_3CN jako redukčního činidla v dichlorethanu a

HOAc jako katalyzátoru poskytuje ester **34**. Mohou být použita jiná redukční činidla (např. NaBH_4 a $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) v dalších rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel bez přítomnosti katalyzátoru a nebo v přítomnosti kyselých katalyzátorů (např. kyseliny octové, trifluoroctové kyseliny a podobně). Reakce esteru **34** s $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$, NaOH v MeOH poskytuje hydroxamát **36**.

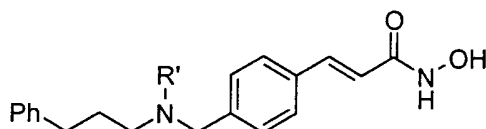


Příklady terciárních aminových sloučenin připravených touto metodologií, ovšem výčet není limitující, jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2

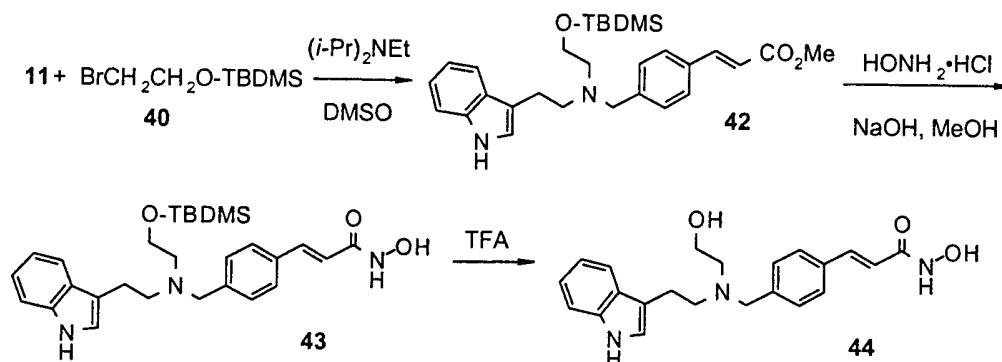


nebo



	Podmínky redukce	Podmínky přípravy hydroxamátu
	NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE	HONH ₂ •HCl/NaOMe/MeOH
	NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE	HONH ₂ •HCl/NaOMe/MeOH
	NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE	2 M HONH ₂ v MeOH
	NaBH ₃ CN/MeOH/ HOAc	2 M HONH ₂ v MeOH
	NaBH(OAc) ₃ HOAc, DCE	2 M HONH ₂ v MeOH

Alternativním způsobem přípravy terciárním aminů je reakce sekundárního aminu s alkylačním činidlem ve vhodném rozpouštědle v přítomnosti báze. Například, zahřívání dimethylsulfoxidového (DMSO) roztoku aminu **11** a bromidu **40** v přítomnosti (i-Pr)₂NEt poskytlo terciární amin **42**. Reakce terciárního aminu **42** s HONH₂•HCl, NaOH v MeOH poskytuje hydroxamát **43**. Silylová skupina může být odstraněna libovolným způsobem známým odborníkům v oboru. Například, hydroxamát **43** může reagovat s kyselinou, např. trifluoroctovou kyselinou, nebo fluoridem za vzniku hydroxyethylové sloučeniny **44**.



Hydroxamátová sloučenina nebo její sůl je vhodná pro přípravu farmaceutických přípravků, obzvláště farmaceutických přípravků majících inhibiční vlastnosti vůči deacetyláze, obzvláště vůči histon-deacetyláze. Studie na atymických myších ukazuje, že hydroxamátová sloučenina způsobuje HDA inhibici a zvyšuje acetylaci histonu *in vivo*, což spouští změny v genové expresi, které korelují s inhibicí růstu tumoru.

Tento vynález dále zahrnuje farmaceutické přípravky zahrnující farmaceuticky účinné množství jedné nebo více výše uvedených sloučenin jako aktivní látky. Farmaceutické přípravky podle tohoto vynálezu jsou vhodné pro enterální, jako třeba orální nebo rektální, a parenterální podávání savcům, včetně člověka, pro léčení nádorů, samotné nebo v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelných nosičů.

Hydroxamátová sloučenina je užitečná při výrobě farmaceutických přípravků, obsahujících účinné množství sloučeniny ve spojení nebo ve směsi s excipienty nebo nosiči, vhodnými buď pro enterální nebo parenterální aplikace. Preferované jsou tablety a želatinové kapsle, zahrnující aktivní složku společně s (a) ředidly, (b) lubrikanty, (c) pojivy (tablety), pokud je to požadováno, (d) desintegrační

činidla a/nebo (e) absorbenty, koloranty, chuťová činidla a sladidla. Injektovatelné přípravky jsou s výhodou vodné isotonické roztoky nebo suspenze a čípky se s výhodou připravují z tukových suspenzí. Přípravky mohou být sterilizovány a/nebo mohou obsahovat pomocné látky jako jsou konzervační, stabilizační, smáčecí nebo emulgační činidla, činidla pro rozpouštění, soli pro regulaci osmotického tlaku a/nebo pufrů. Kromě toho mohou přípravky obsahovat další terapeuticky cenné látky. Přípravky se připravují konvenčním mícháním, granulováním nebo potahovacími metodami, a obsahují s výhodou od 1 do 50% aktivní složky.

Vhodné přípravky také zahrnují přípravky pro parenterální podávání, které zahrnují vodné a nevodné sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidanty, pufrů, bakteriostatická činidla a rozpouštěné látky, které činí přípravky isotonickými s krví zamýšleného příjemce, a vodné a nevodné sterilní suspenze, které mohou zahrnovat suspenzní a zahušťovací činidla. Přípravky mohou být připraveny jako jednotková dávka nebo jako obaly pro více dávek, například zatavené ampule a viálky, a mohou být skladovány v lyofilizovaném stavu, vyžadujícím pouze přídavek sterilního kapalného nosiče, například vodu pro injekce, těsně před použitím. Improvizované injekční roztoky a suspenze mohou být připraveny ze sterilních prášků, granulí a tablet popsanych dříve.

Jak bylo diskutováno výše, všechny sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou užitečné pro léčení proliferativních onemocnění. Proliferativní onemocnění je většinou nádorové onemocnění (nebo rakovina) (a/nebo libovolné metastázy). Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou obzvláště užitečné pro

léčení nádorů, které jsou rakovina prsu, genito-urinární rakovina, rakovina plic, gastrointestinální rakovina, epidermoidní rakovina, melanom, rakovina vaječníku, rakovina pankreatu, neuroblastom, rakovina hlavy a/nebo krku nebo rakovina močového měchýře, nebo v širším slova smyslu rakovina ledvin, rakovina mozku nebo rakovina žaludku, obzvláště (i) rakovina prsu, epidermální tumor, jako třeba epidermoidní tumor na hlavě a/nebo krku nebo nádor v ústech, tumor na plicích, například rakovina plicních malých nebo velkých komůrek, gastrointestinální tumor, např. tumor tlustého střeva nebo genitourinární tumor, například nádor prostaty (obzvláště hormonálně odolný nádor prostaty), nebo (ii) proliferativní onemocnění, které je odolné k léčení jinými chemoterapeutiky, nebo (iii) nádor, který je odolný vůči léčení jinými chemoterapeutiky vzhledem k širokospektrální lékové resistenci.

V širším smyslu tohoto vynálezu může být proliferativním onemocněním dále hyperproliferativní podmínky jako je leukemie, hyperplasie, fibrosa (obzvláště plicní, ovšem i jiné typy fibros, jako je třeba ledvinová fibrosa), angiogenese, psoriáza, aterosklerosa a proliferace hladkého svalstva v krevním řečišti, jako je stenosa nebo restenosa po angioplastice.

Kde je zmíněn nádor, nádorové onemocnění, karcinom nebo rakovina, jsou také alternativně nebo dodatečně zahrnuty metastáze ve tkáni původního orgánu a/nebo dalších místech, ať již je lokalizace nádoru a/nebo metastáze jakákoliv.

Sloučenina je selektivně toxická nebo více toxická k rychle proliferujícím buňkám než k buňkám normálním, obzvláště u

lidských rakovinných buněk, např. rakovinných nádorů, sloučenina má významné antiproliferativní účinky a podporuje diferenciaci, např. zástava růstu buněčného cyklu a apoptóza. Kromě toho, hydroxamátová sloučenina indukuje p21, cyklin-CDK interagující protein, který indukuje buď apoptózu nebo zástavu růstu G21 u mnoha buněčných linií.

Následující příklady jsou uvedeny pro ilustrování vynálezu a nejsou tedy zamýšleny jako limitující.

Příklady provedení vynálezu

Příklad P1

Příprava *N*-Hydroxy-3-[4-[[[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino]-methyl]fenyl]-2*E*-2-propenamidu

Methylester 4-formylcinnamové kyseliny byl připraven přidavkem 4-formylcinnamové kyseliny (25 g, 0,143 mol) do MeOH a HCl (6,7 g, 0,18 mol). Vzniklá suspenze byla zahřívána k refluxu 3 hod., ochlazena a odpařena dosucha. Vzniklá tuhá látka byla rozpuštěna v EtOAc, roztok byl promyt s nasyceným roztokem NaHCO₃, sušena (MgSO₄) a odpařena za vzniku světle žluté tuhé látky, který byla použita bez dalšího čištění (25,0 g, 92%). K roztoku tryptaminu (16,3 g, 100 mmol) a methylesteru 4-formylcinnamové kyseliny (19 g, 100 mmol) v dichlorethanu byl přidán NaBH(OAc)₃ (21 g, 100 mmol). Po 4 hod byla směs naředěna s 10% roztokem K₂CO₃, organická fáze byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována s CH₂Cl₂. Spojené organické extrakty byly sušeny (Na₂SO₄), odpařeny do sucha a zbytek byl čištěn pomocí flash chromatografie za vzniku methylesteru 3-(4-{[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-fenyl)-(2*E*)-2-propenové kyseliny (29

g). Roztok KOH (12,9 g 87%, 0,2 mol) v MeOH (100 ml) byl přidán k roztoku $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (13,9 g, 0,2 mol) v MeOH (200 ml) za vzniku sraženiny. Po 15 minutách byla směs zfiltrována, filtrační koláč byl promyt s MeOH a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku na objem přibližně 75 ml. Směs byla zfiltrována a objem byl nastaven na 100 ml pomocí MeOH. Vzniklý roztok 2M HONH_2 byl skladován pod N_2 při teplotě -20°C po dobu dvou týdnů. Poté byl přidán methylester 3-(4-{[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-fenyl)-(2*E*)-2-propenové kyseliny (2,20 g, 6,50 mmol) ke 2 M roztoku HONH_2 v MeOH (30 ml, 60 mmol) následovaný roztokem KOH (420 mg, 6,5 mmol) v MeOH (5 ml). Po 2 hod byl do reakční směsi přidán suchý led a směs byla odpařena dosucha. Zbytek byl rozpuštěn v horkém MeOH (20 ml), ochlazen a skladován přes noc při teplotě -20°C . Vzniklá suspenze byla zfiltrována, tuhá látka byla promyta s ledovým MeOH a byla sušena ve vakuu za vzniku *N*-hydroxy-3-[4-[[[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2*E*-2-propenamidu (m/z 336 [MH^+]).

Příklad P2

Příprava *N*-hydroxy-3-[4-[[[2-(hydroxyethyl)[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2*E*-2-propenamidu

Roztok methylesteru 3-(4-{[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-fenyl)-(2*E*)-2-propenové kyseliny (12,6 g, 37,7 mmol), (2-bromethoxy)-terc-butyldimethylsilanu (12,8 g, 53,6 mmol), (*i*-Pr) $_2\text{NEt}$, (7,42 g, 57,4 mmol) v DMSO (100 ml) byl zahříván na teplotu 50°C . Po 8 hod byla směs rozdělena mezi $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Organická vrstva byla sušena (Na_2SO_4) a odpařena. Zbytek byl chromatografován na silikagelu za vzniku methylesteru 3-[4-({[2-(terc-butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino}-methyl)-fenyl)-(2*E*)-

2-propenové kyseliny (13,1 g). S využitím postupu popsaného pro přípravu hydroxamátové sloučeniny v Příkladu P1, methylester 3-[4-([2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino)-methyl]-fenyl)-(2*E*)-2-propenové kyseliny (5,4 g, 11 mmol) byl převeden na *N*-hydroxy-3-[4-([2-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-ethyl]-[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino)-methyl]-fenyl)-(2*E*)-2-propenamidu (5,1 g,) a byl použit dále bez následného čištění. Hydroxamová kyselina (5,0 g, 13,3 mmol) byla poté rozpuštěna v 95% TFA/H₂O (59 ml) a byla zahřívána na teplotu 40 - 50 °C po dobu 4 hod. Směs byla odpařena a byla čištěna na HPLC s reverzní fází za vzniku *N*-hydroxy-3-[4-[[2-(2-hydroxyethyl)[2-(1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2*E*-2-propenamidu jako trifluoracetátové soli (*m/z* 380 [MH⁺]).

Příklad P3

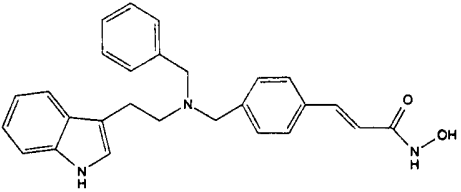
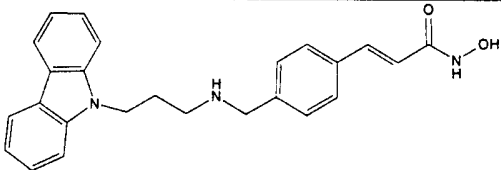
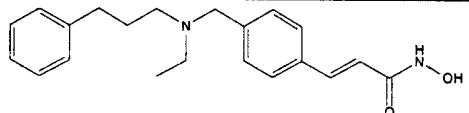
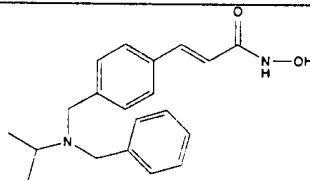
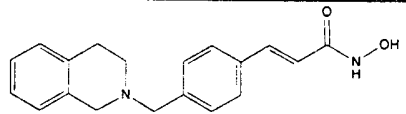
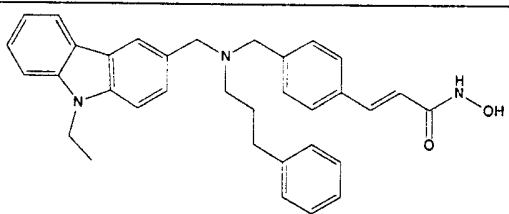
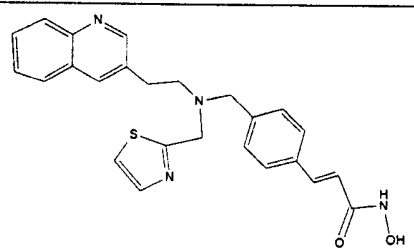
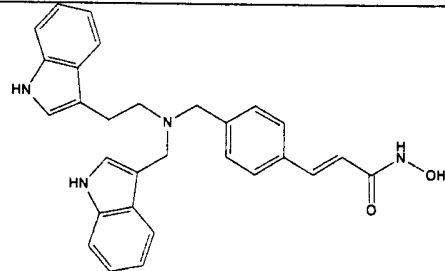
Příprava *N*-hydroxy-3-[4-[[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2*E*-2-propenamidu

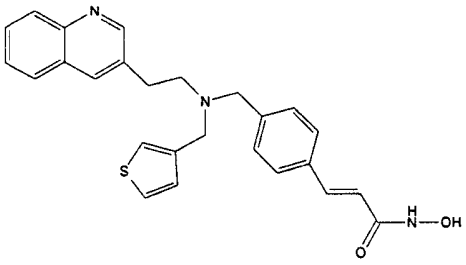
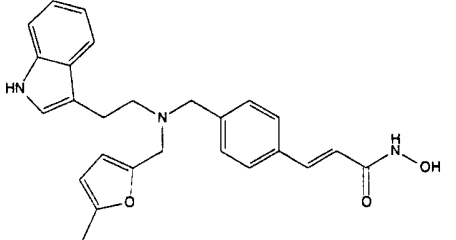
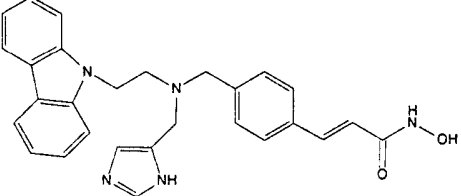
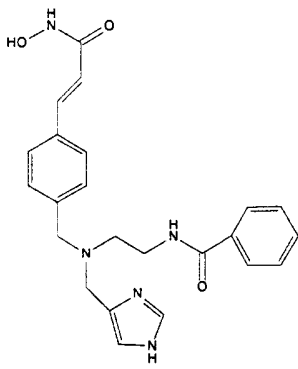
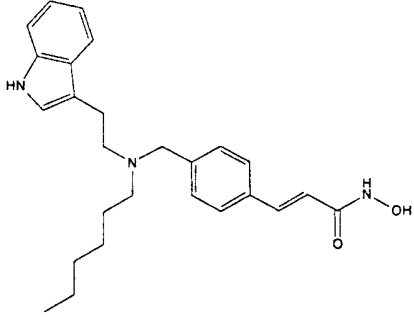
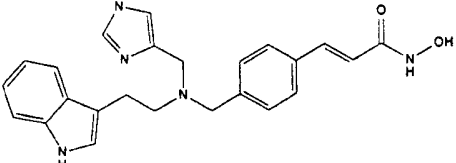
Suspenze LiAlH₄ (17 g, 445 mmol) v suchém THF (1000 ml) byla ochlazená na teplotu 0 °C a byl po částech přidán 2-methylindol-3-glyoxyamid (30 g, 148 mmol) během 30 min. Směs byla míchána při laboratorní teplotě 30 minut a poté byla udržována pod refluxem 3 hod. Reakční směs byla ochlazená na 0 °C byla nechána reagovat s H₂O (17 ml), 15% NaOH (aq., 17 ml) a H₂O (51 ml). Směs byla sušena nad MgSO₄, zfiltrována a filtrát byl odpařena za vzniku 2-methyltryptaminu, který byl rozpuštěn v MeOH. K roztoku byl přidán methyl 4-formylcinnamát (16,9 g, 88,8 mmol), následovaný přidavkem NaBH₃CN (8,4 g) a AcOH (1 ekviv). Po 1h byla reakční směs naředěna s NaHCO₃ (vodný) a byla extrahována s EtOAc. Organické extrakty byly sušeny (MgSO₄), zfiltrovány a

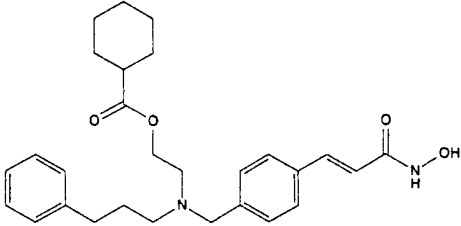
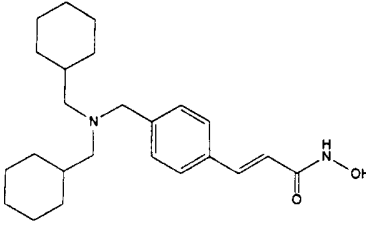
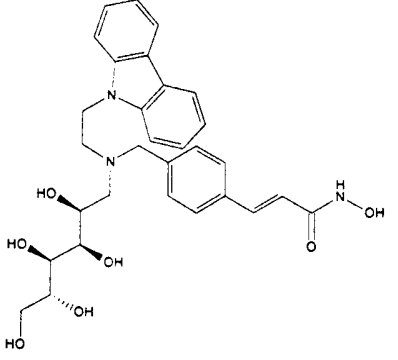
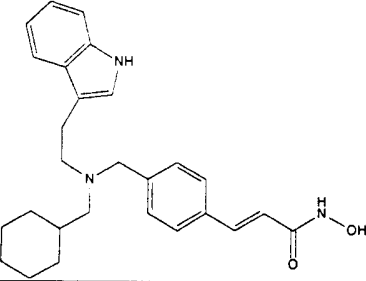
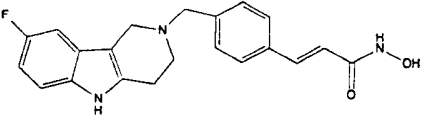
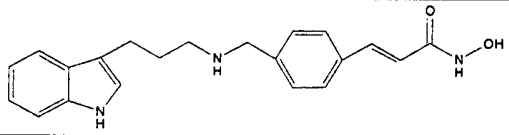
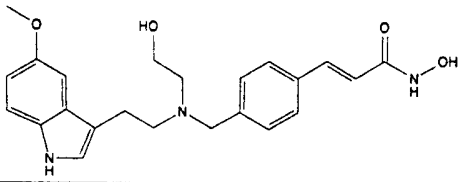
odpařeny. Zbytek byl čištěn chromatografií za vzniku methylesteru 3-(4-{[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-fenyl)-(2*E*)-2-propenové kyseliny. Ester byl rozpuštěn v MeOH, byl přidán 1,0 M roztok HCl/dioxan (1 - 1.5 ekviv.) následovaný přidavkem Et₂O. Vzniklá sraženina byla zfiltrována a tuhá látka byla promyta s Et₂O a byla dobře vysušena za vzniku methylester hydrochloridu 3-(4-{[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethylamino]-methyl}-fenyl)-(2*E*)-2-propenové kyseliny. K ledem chlazenému roztoku methylester hydrochloridu (14,9 g, 38,6 mmol) a HONH₂ (50% aq. roztok, 24,0 ml, cca. 391,2 mmol) byl přidán 1,0 M roztok NaOH (aq., 85 ml). Po 6 hod byla ledový roztok naředěn s vodou a NH₄Cl (aq., 0,86 M, 100 ml). Vzniklá sraženina byla zfiltrována, promyta s H₂O a sušena za vzniku N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2*E*-2-propenamidu (m/z 350 [MH⁺]).

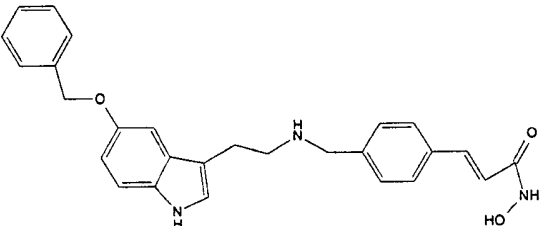
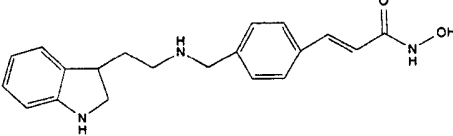
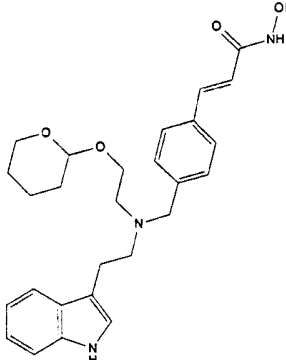
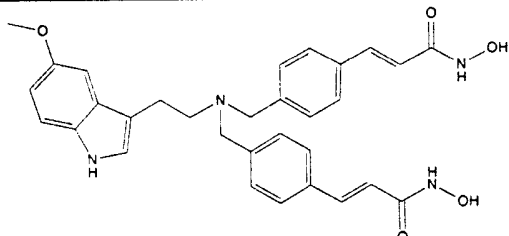
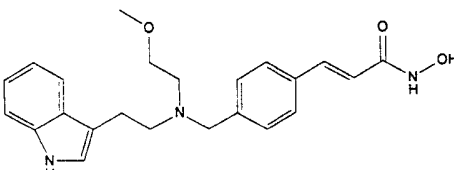
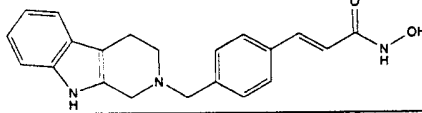
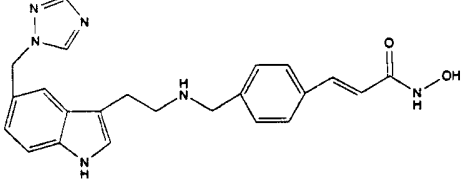
Příklady 1 - 265

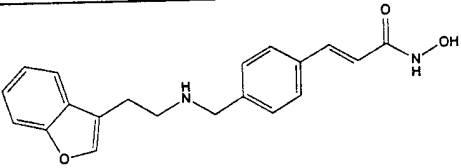
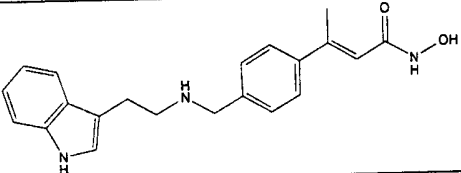
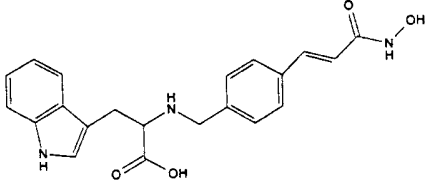
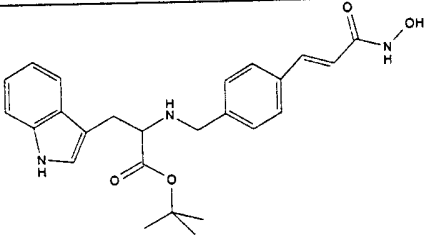
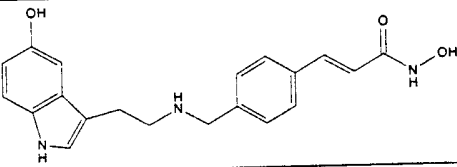
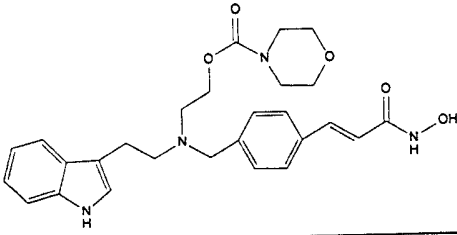
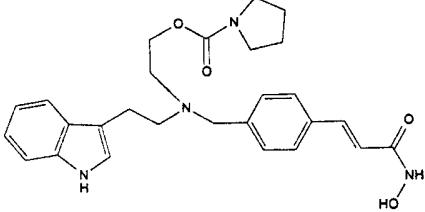
Následující sloučeniny byly připraveny analogickými metodami jako bylo popsáno v příkladech P1, P2 a P3:

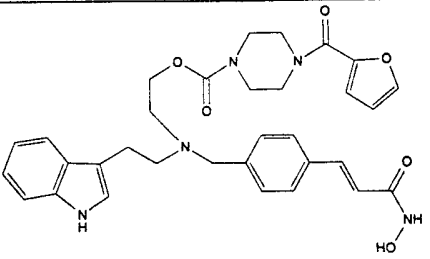
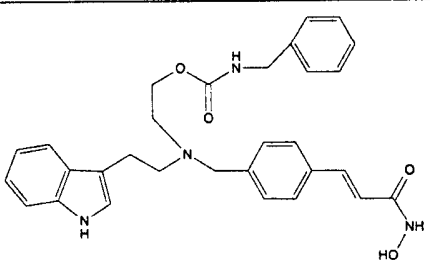
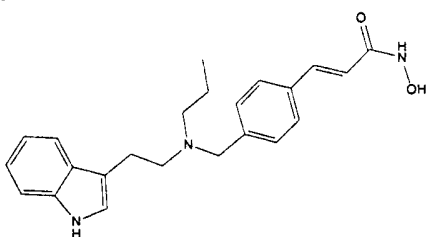
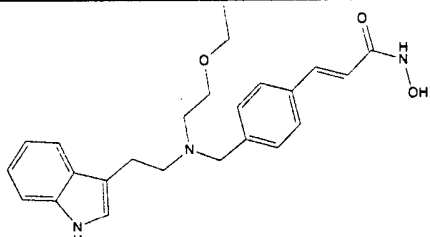
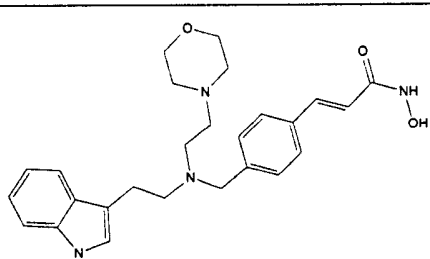
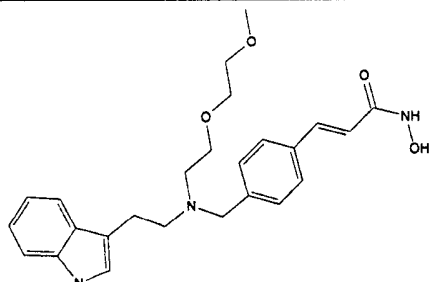
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
1		426
2		
3		
4		325
5		
6		
7		
8		465

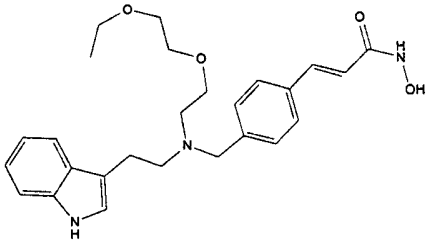
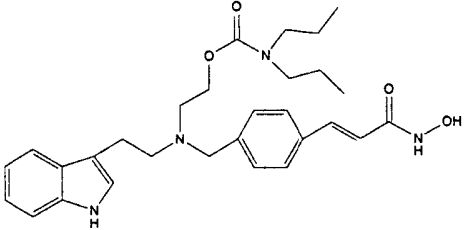
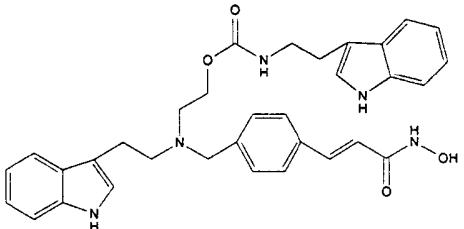
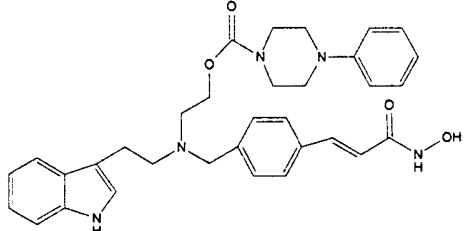
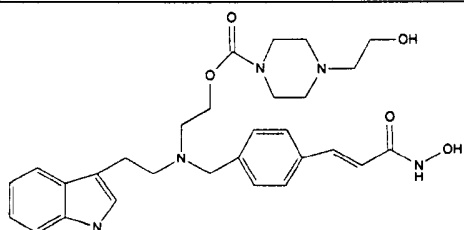
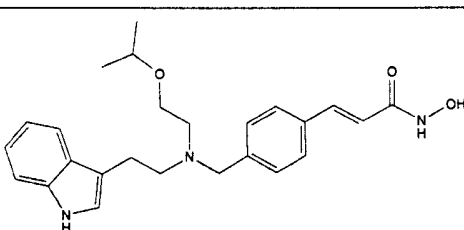
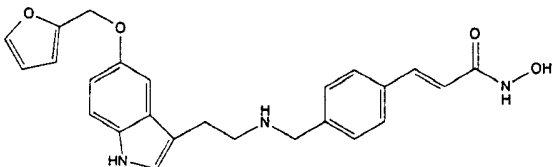
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
9		
10		
11		
12		420
13		420
14		

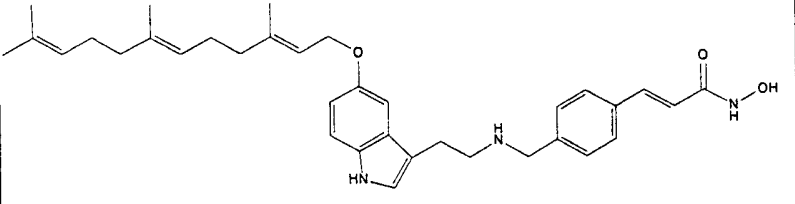
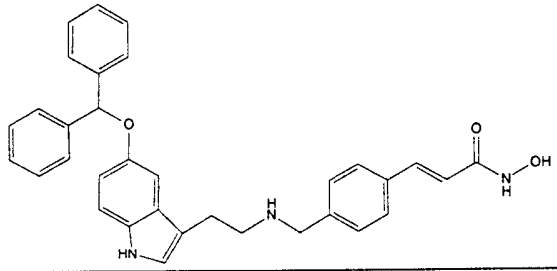
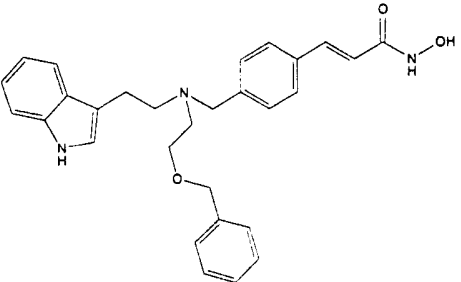
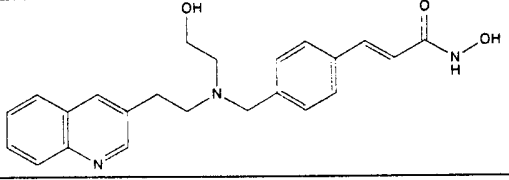
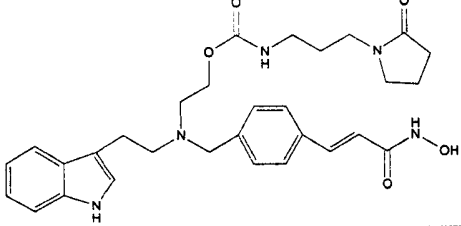
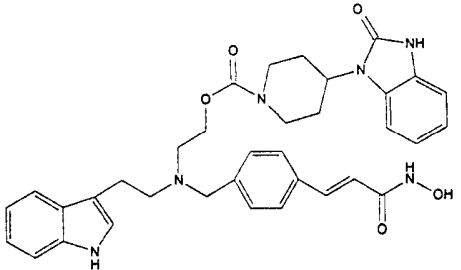
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
15		465
16		385
17		550
18		432
19		366
20		350
21		

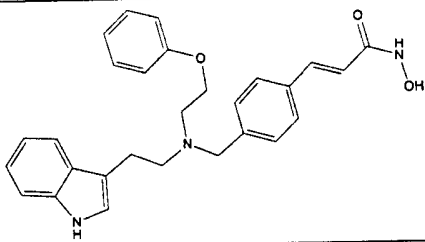
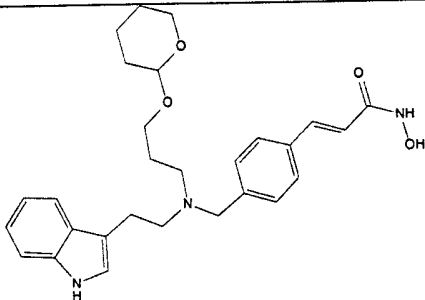
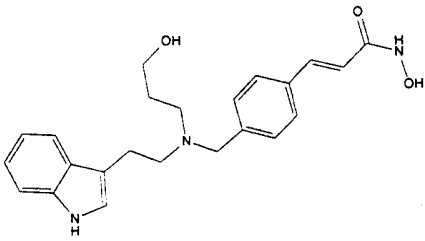
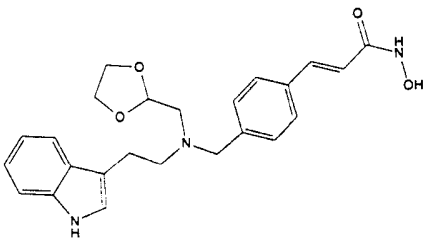
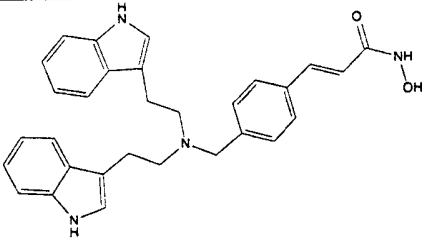
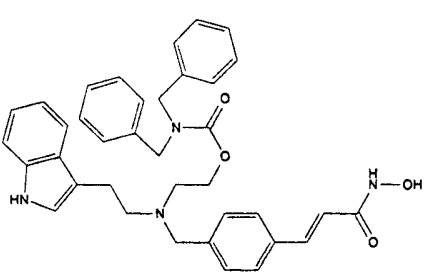
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
22		442
23		338
24		464
25		541
26		
27		
28		417

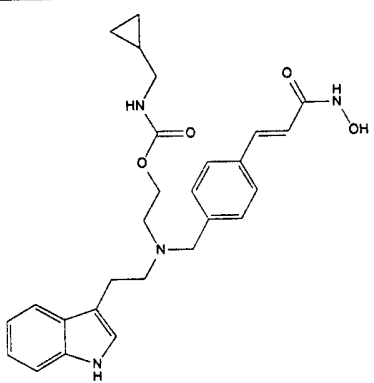
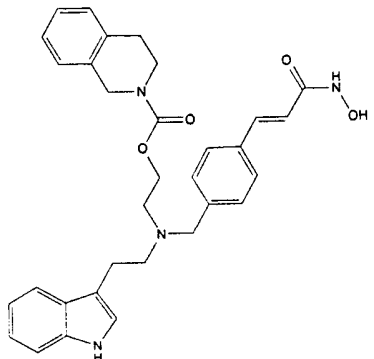
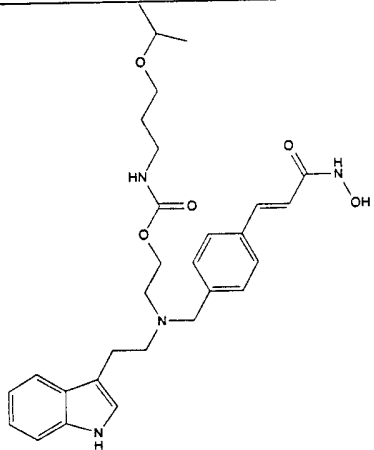
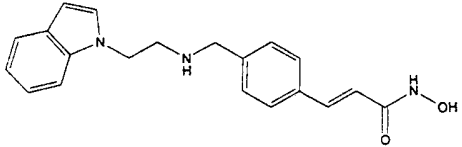
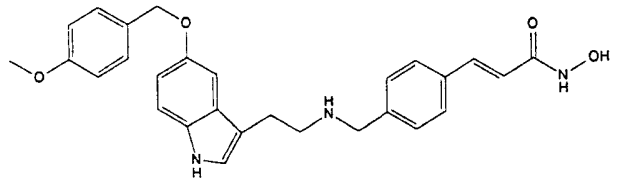
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
29		
30		
31		380
32		436
33		
34		493
35		477

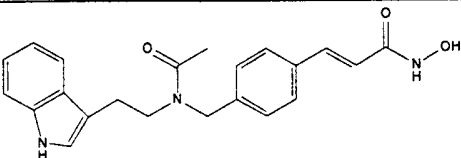
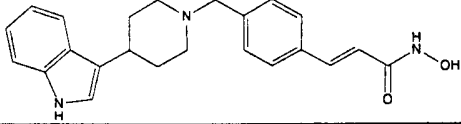
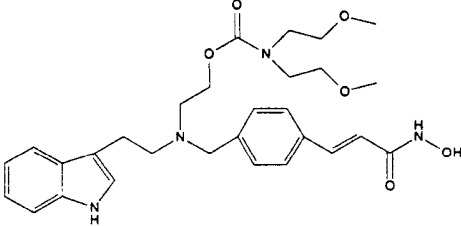
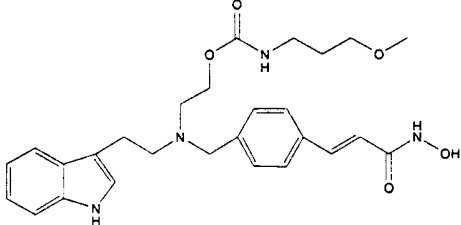
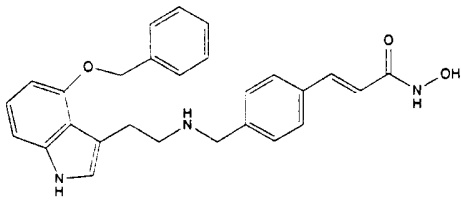
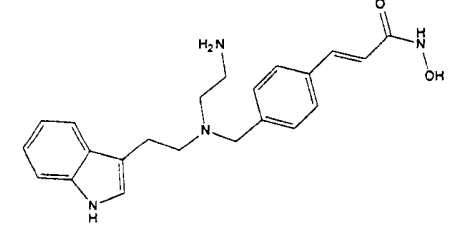
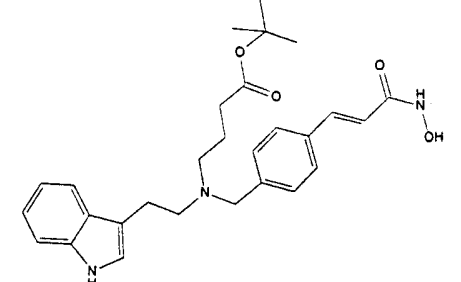
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
36		586
37		513
38		378
39		408
40		449
41		438

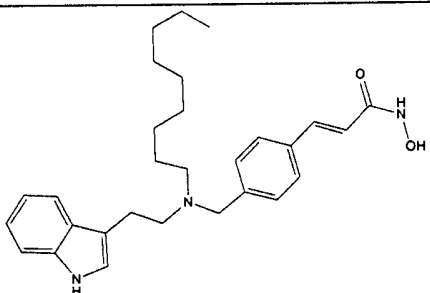
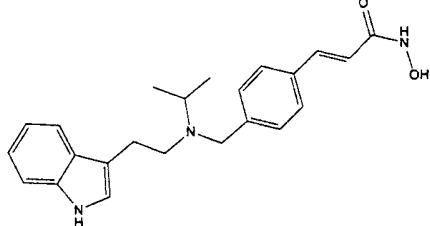
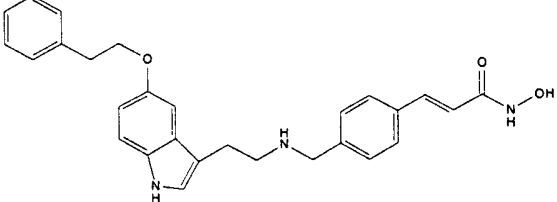
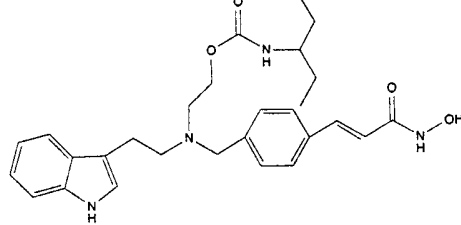
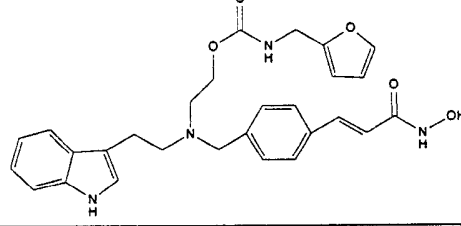
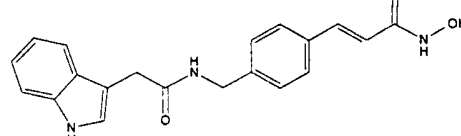
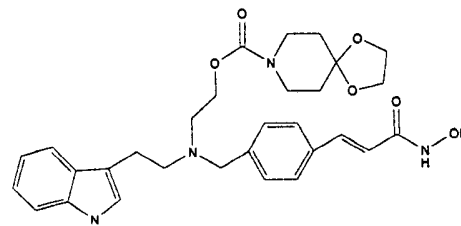
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
42		452
43		507
44		565
45		
46		
47		
48		

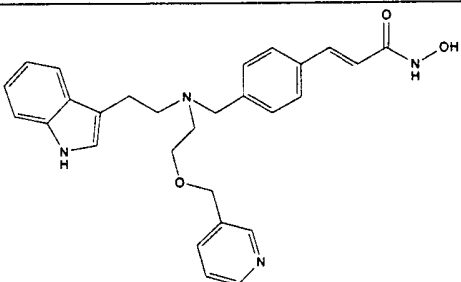
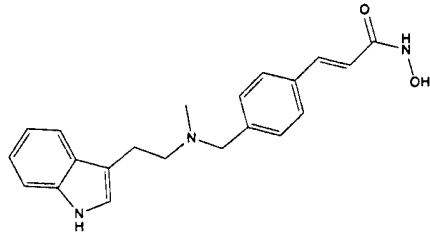
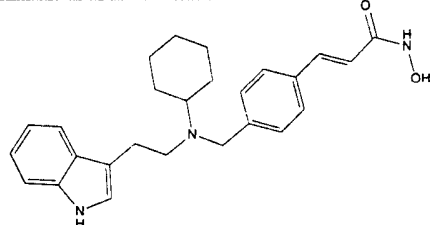
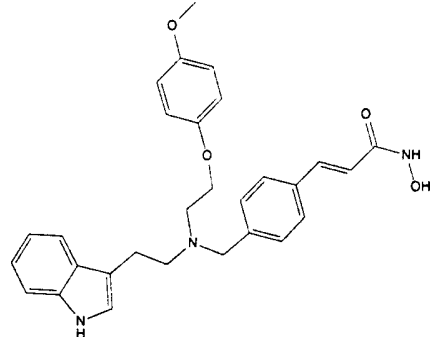
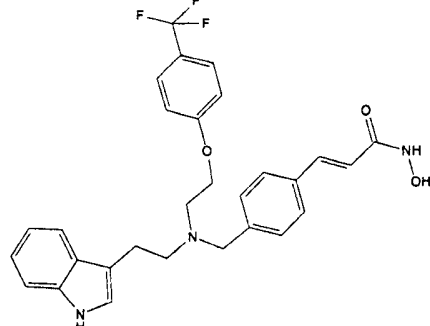
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
49		
50		
51		470
52		
53		548
54		623

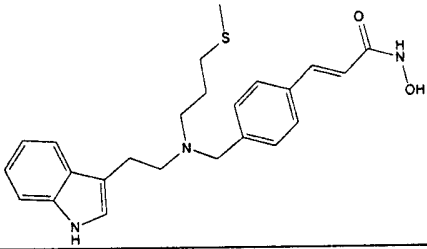
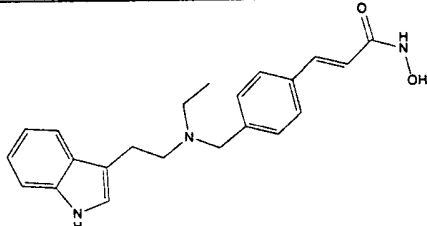
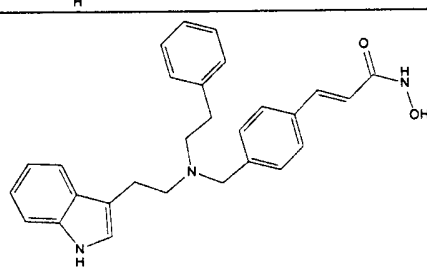
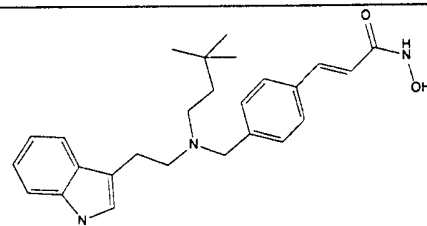
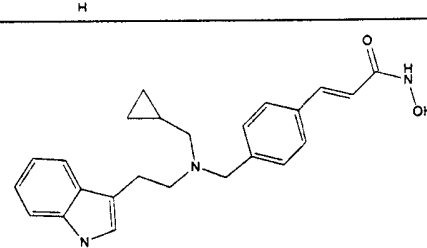
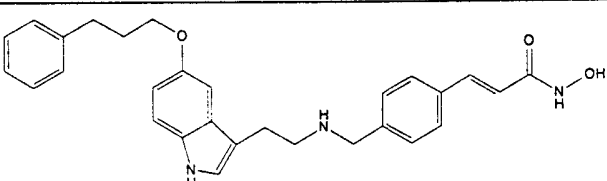
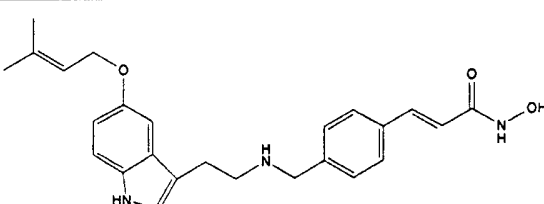
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
55		456
56		478
57		394
58		422
59		479
60		603

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
61		477
62		539
63		523
64		
65		

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
66		
67		
68		539
69		495
70		
71		379
72		478

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
73		462
74		378
75		
76		493
77		503
78		350
79		549

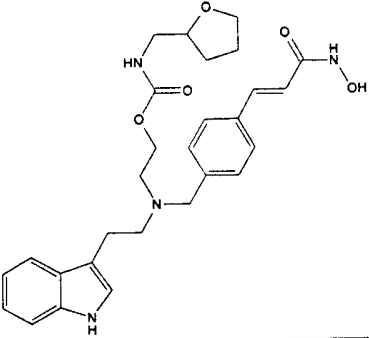
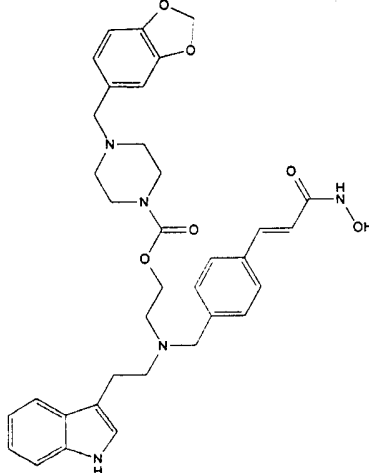
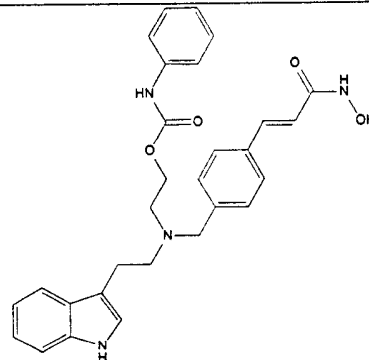
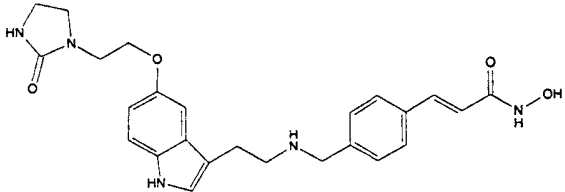
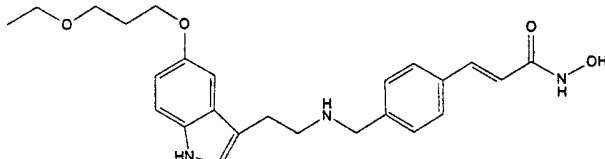
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
80		471
81		350
82		418
83		486
84		524

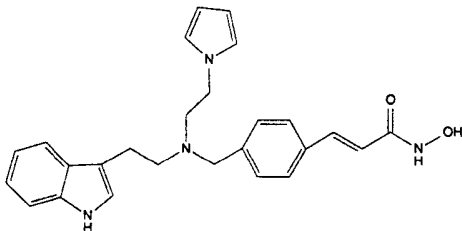
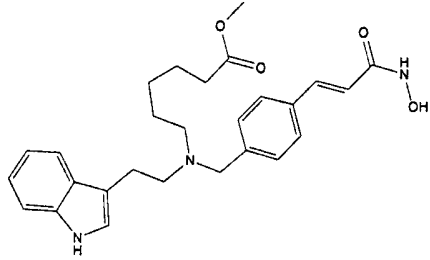
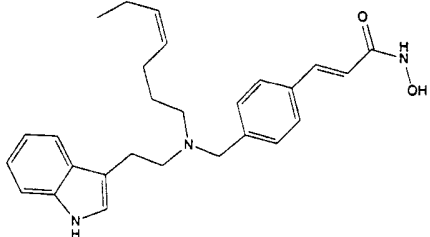
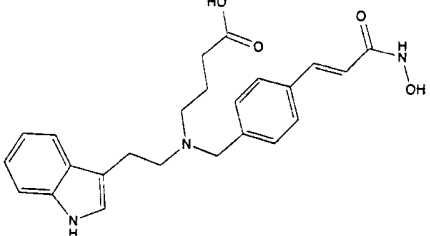
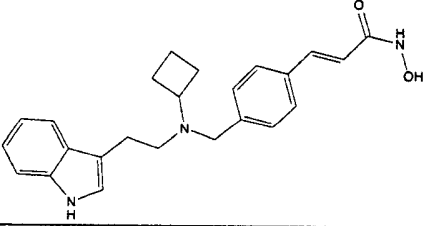
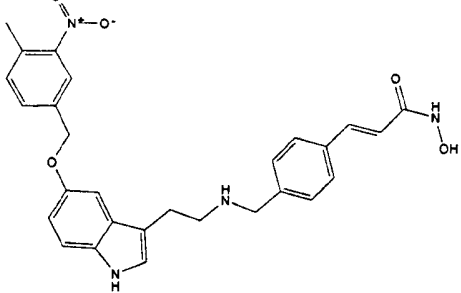
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
85		424
86		364
87		440
88		420
89		390
90		
91		

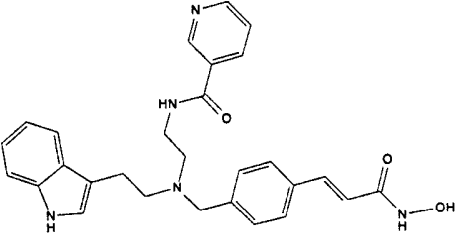
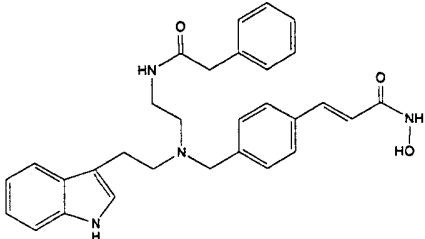
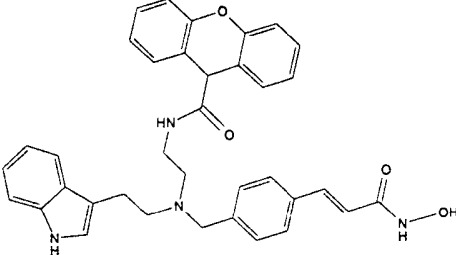
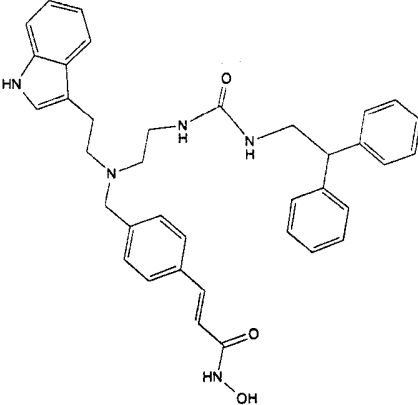
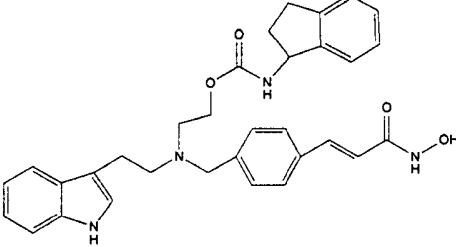
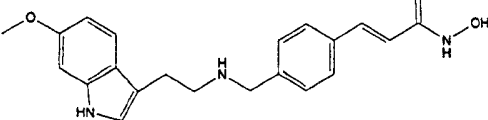
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
92		484
93		498
94		490
95		
96		475

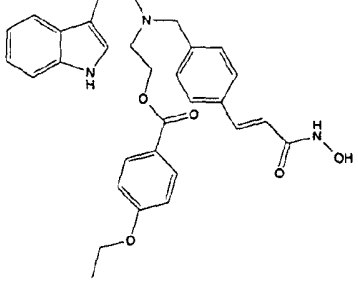
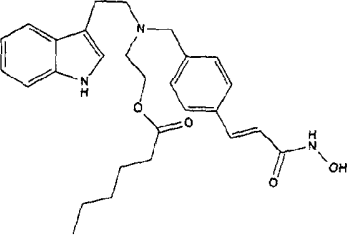
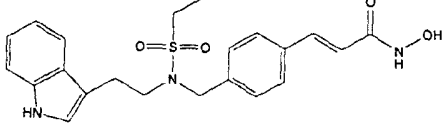
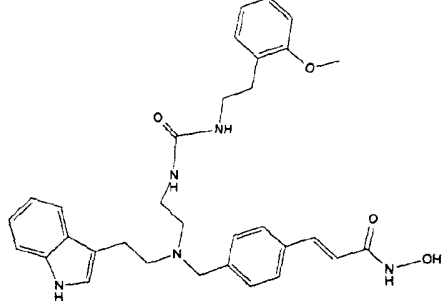
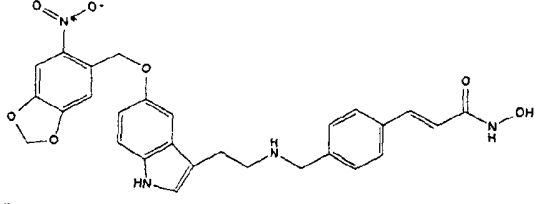
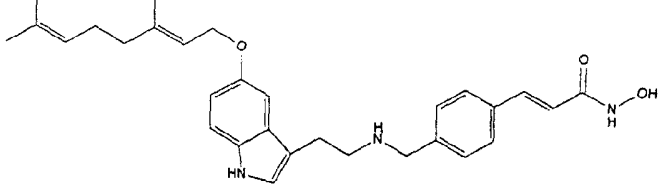
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
97		525
98		422
99		528
100		448
101		437

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
102		451
103		505
104		519
105		514

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
106		507
107		626
108		499
109		
110		

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
111		429
112		464
113		432
114		422
115		390
116		501

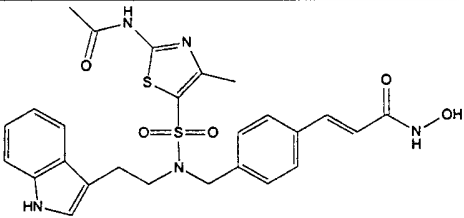
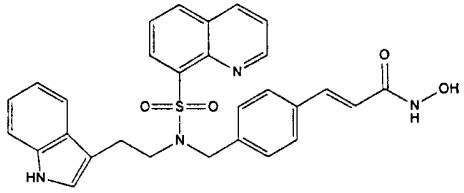
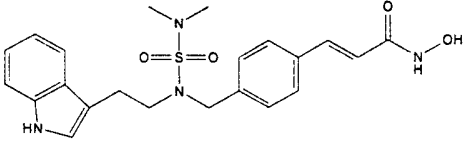
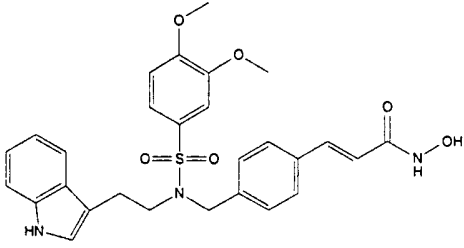
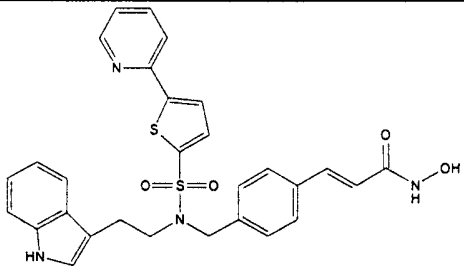
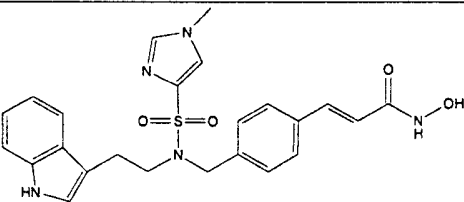
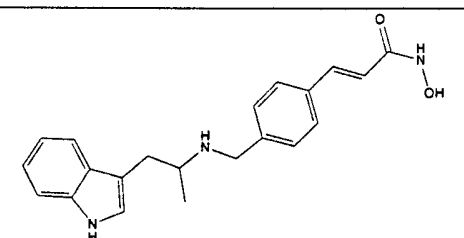
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
117		484
118		
119		587
120		602
121		539
122		

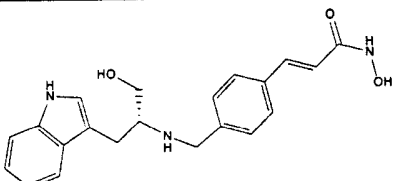
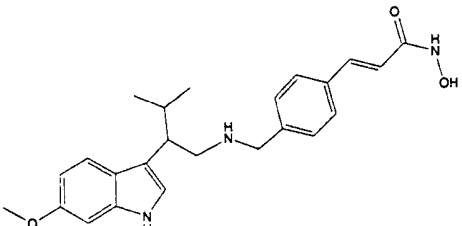
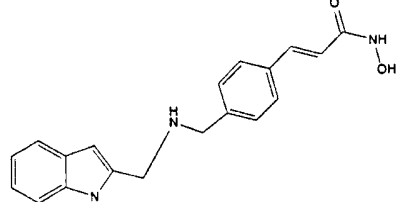
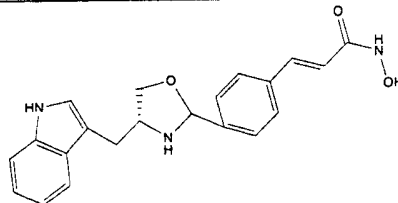
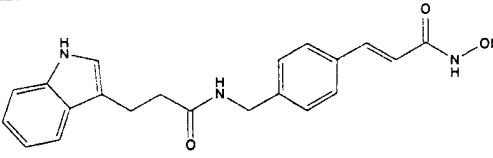
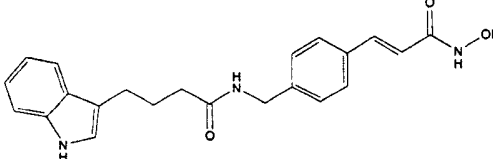
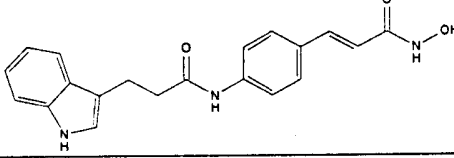
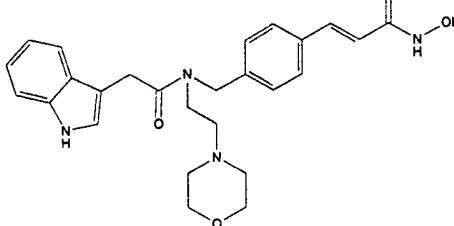
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
123		528
124		487
125		
126		556
127		
128		

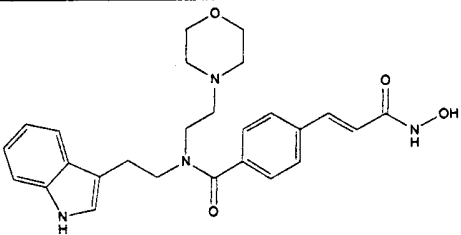
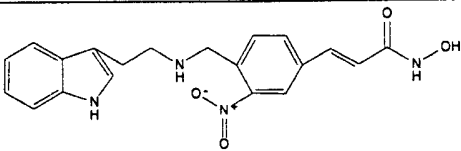
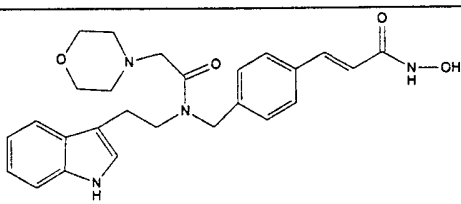
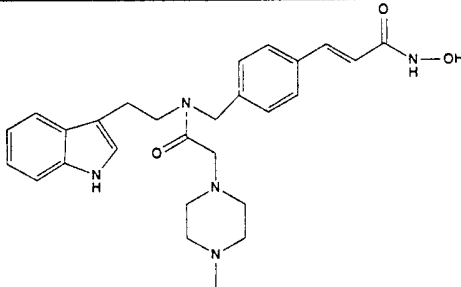
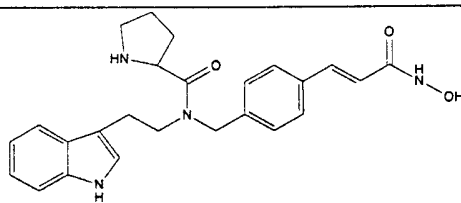
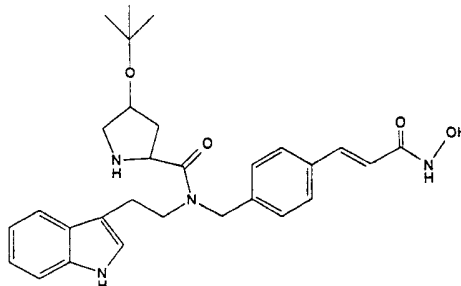
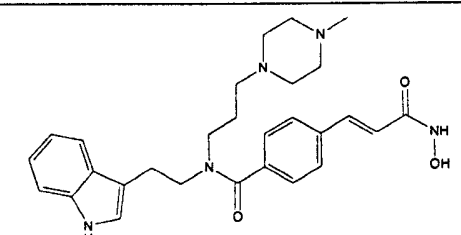
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
129		552
130		519
131		450
132		464
133		558

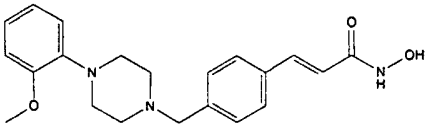
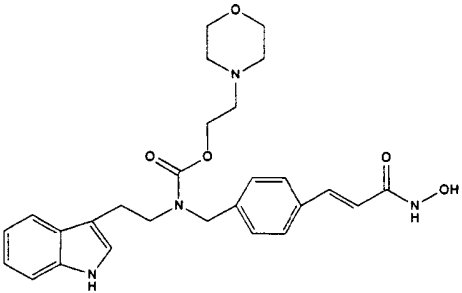
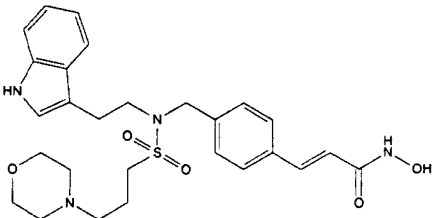
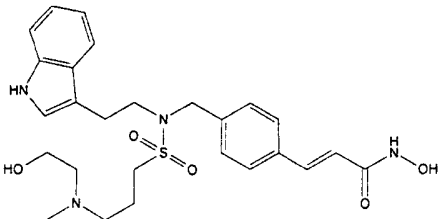
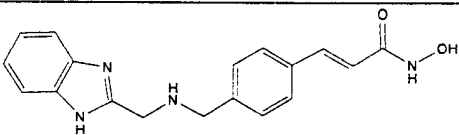
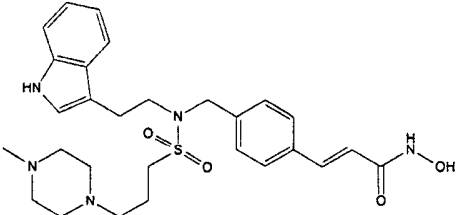
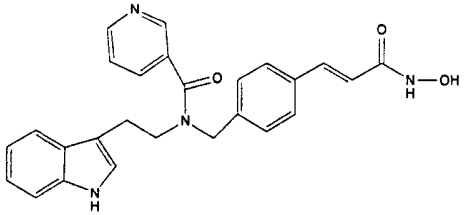
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
134		533
135		
136		527
137		381
138		364
139		
140		448

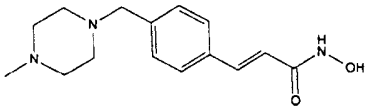
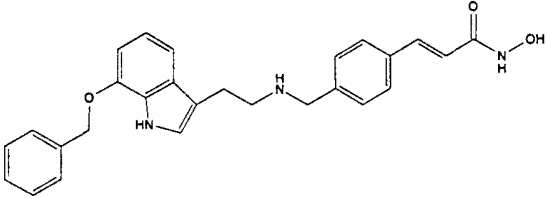
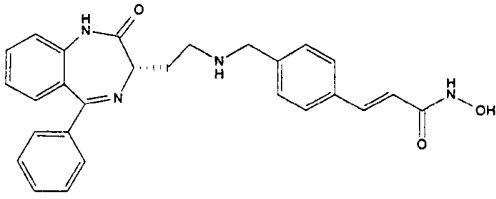
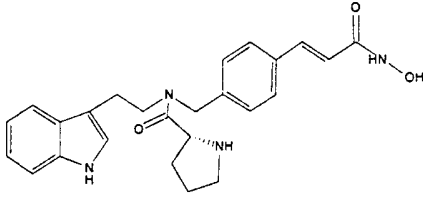
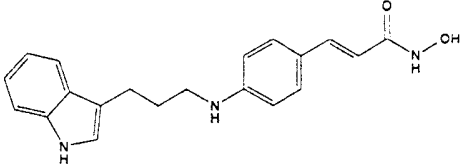
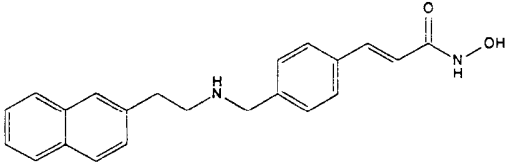
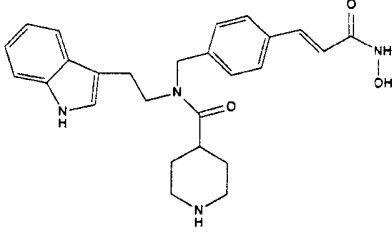
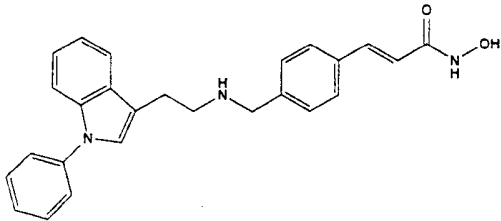
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
141		558
142		
143		427
144		
145		432
146		384
147		354

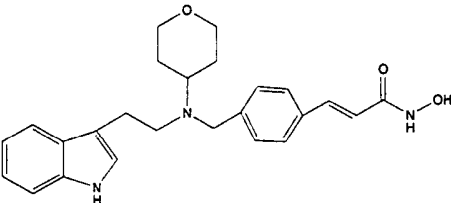
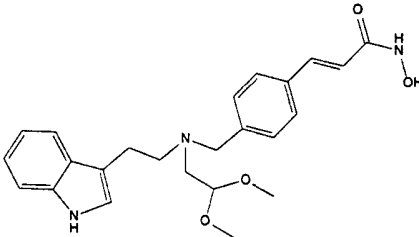
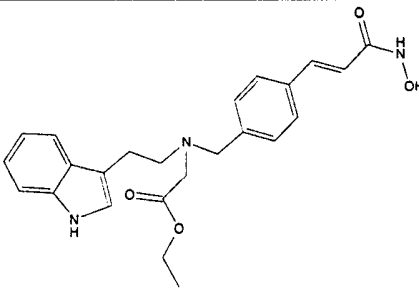
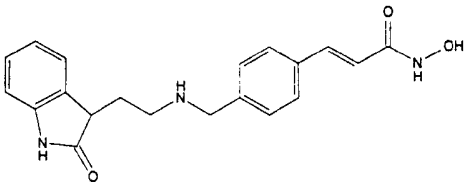
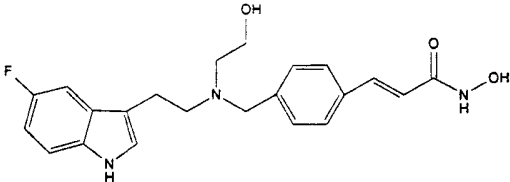
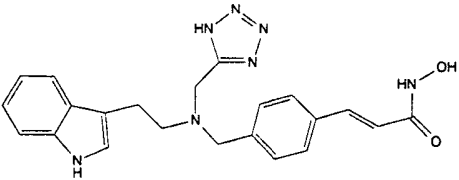
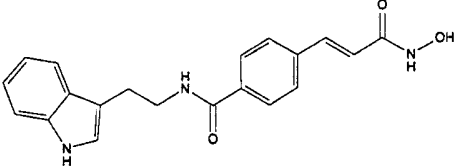
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		350

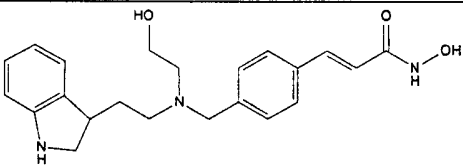
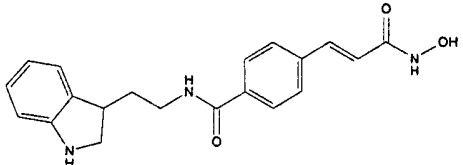
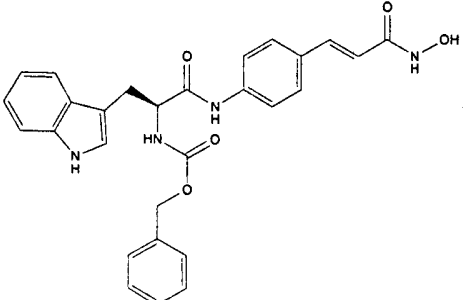
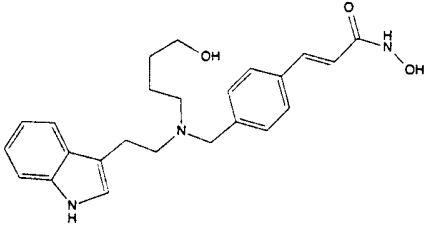
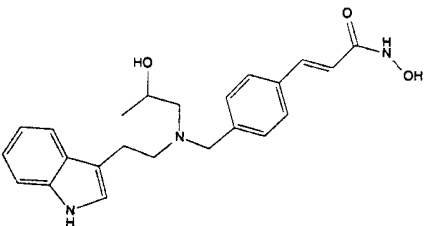
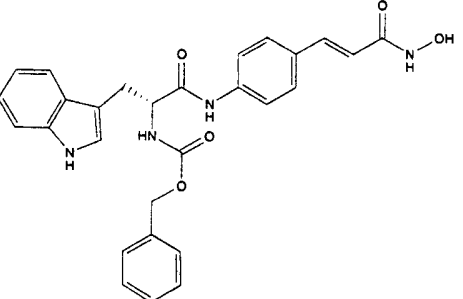
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
155		366
156		408
157		322
158		364
159		364
160		378
161		350
162		463

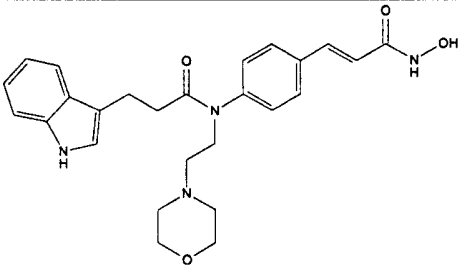
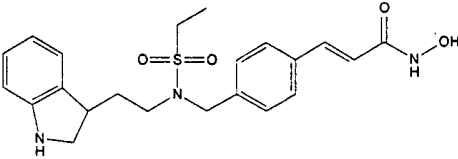
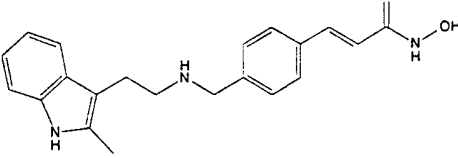
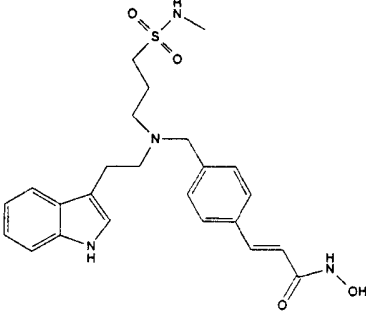
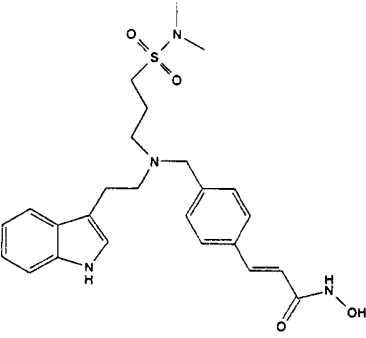
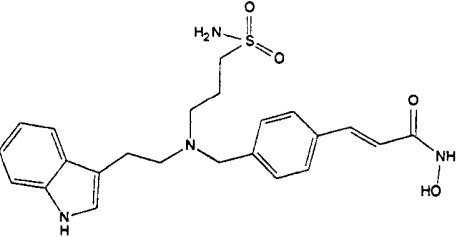
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
163		
164		381
165		463
166		476
167		
168		
169		

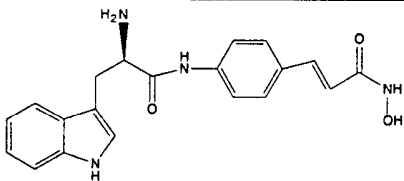
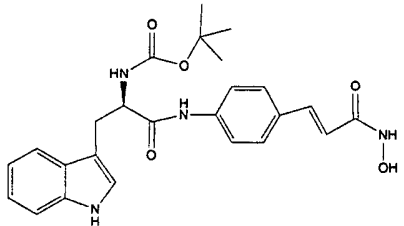
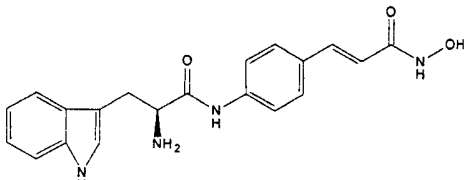
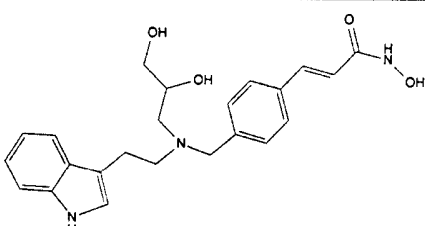
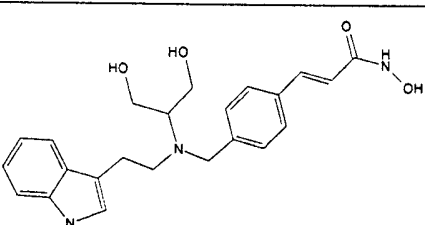
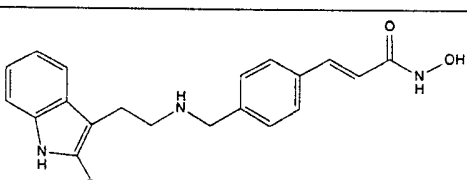
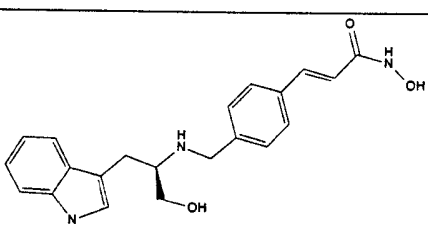
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
170		368
171		493
172		527
173		515
174		323
175		540
176		441

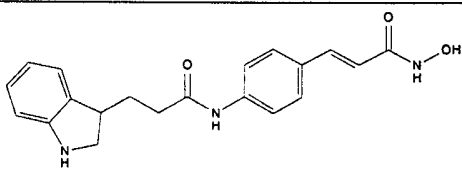
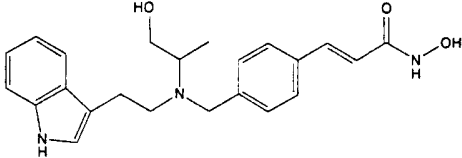
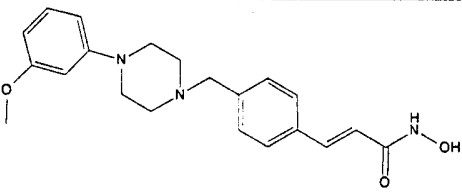
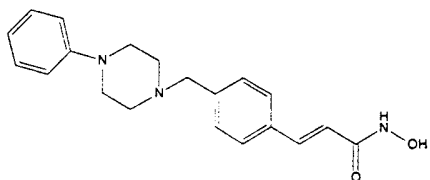
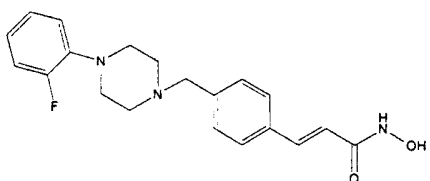
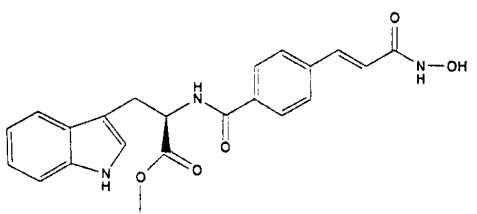
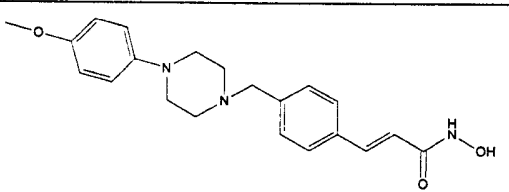
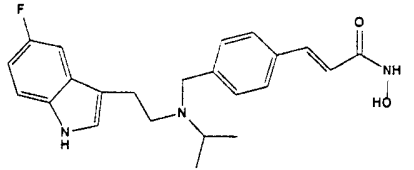
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
177		276
178		
179		455
180		
181		336
182		347
183		447
184		

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
185		420
186		424
187		422
188		
189		398
190		418
191		350

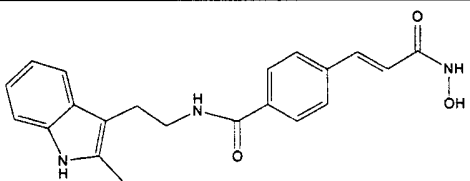
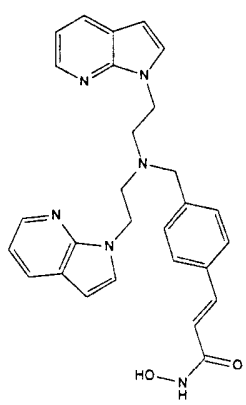
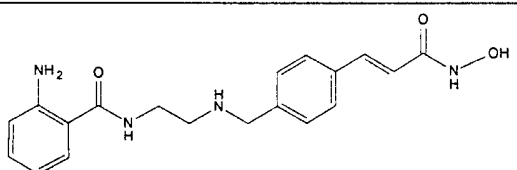
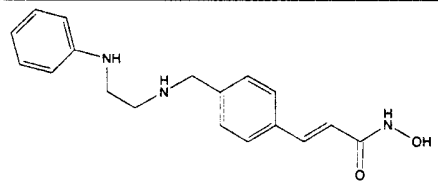
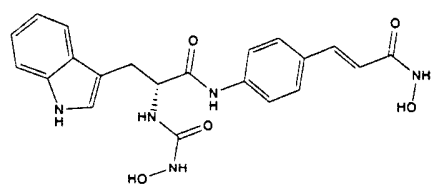
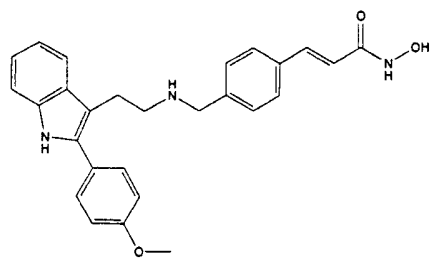
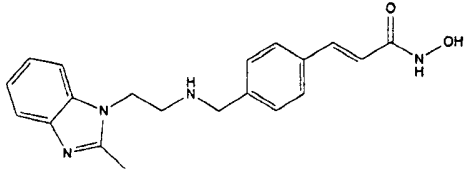
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
192		
193		352
194		499
195		408
196		394
197		499

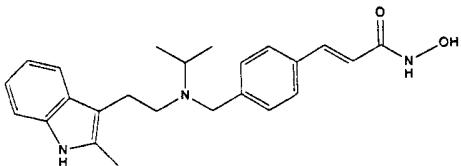
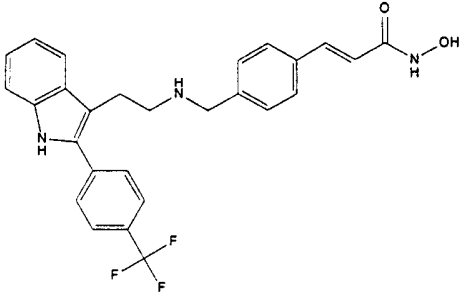
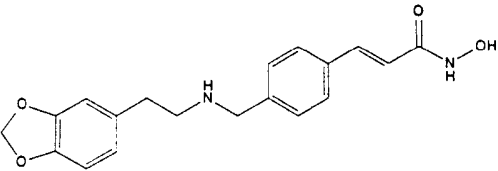
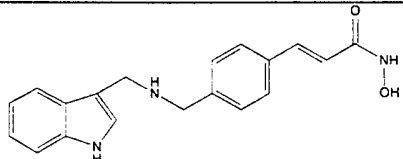
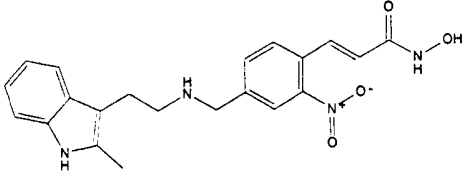
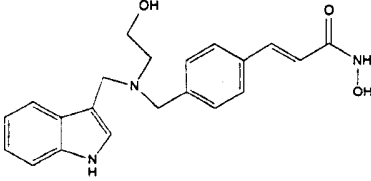
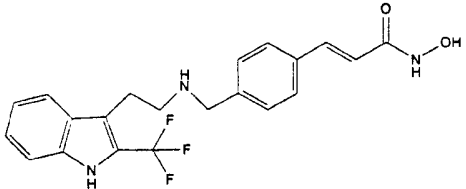
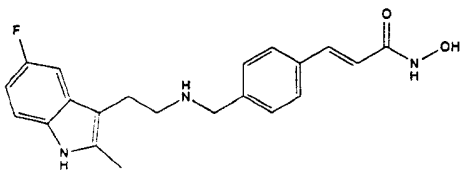
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
198		
199		
200		350
201		
202		
203		

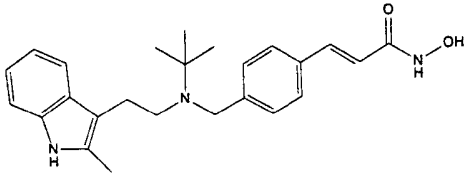
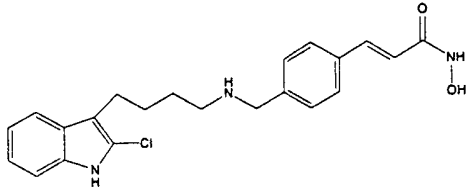
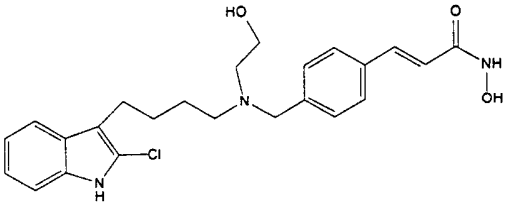
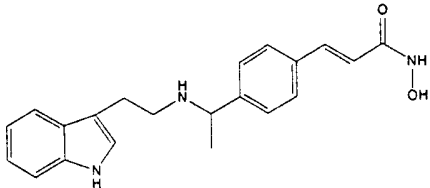
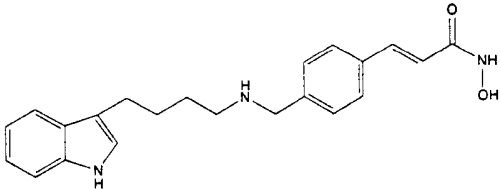
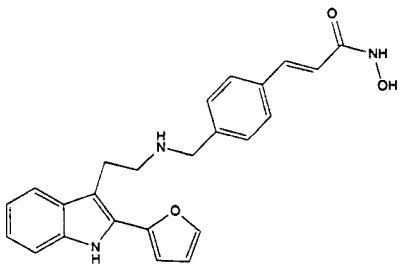
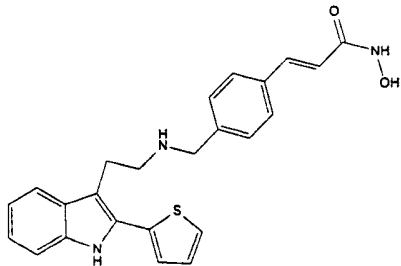
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
204		365
205		465
206		
207		410
208		410
209		
210		366

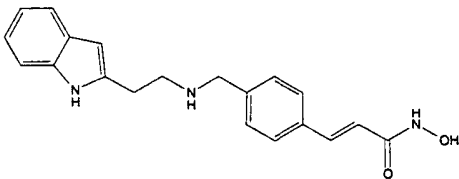
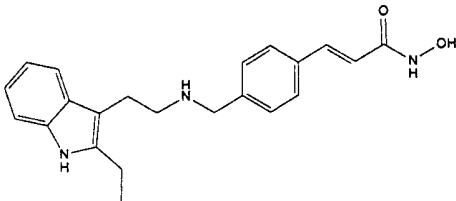
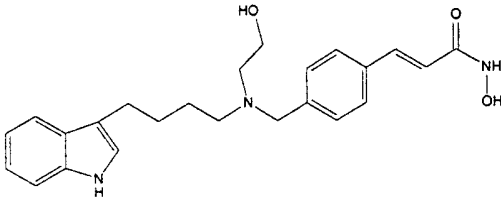
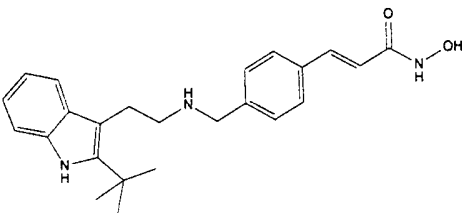
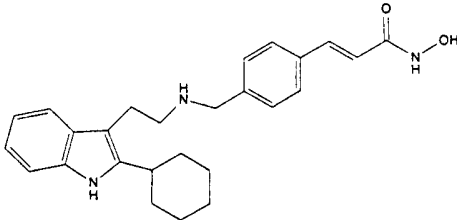
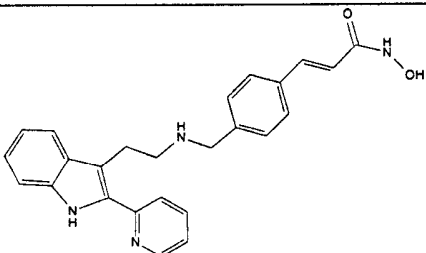
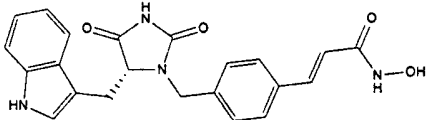
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
211		352
212		
213		368
214		338
215		356
216		408
217		368
218		396

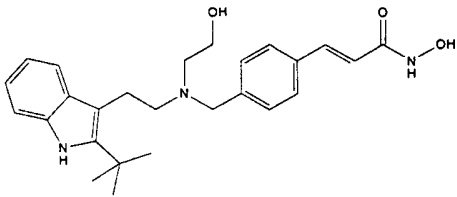
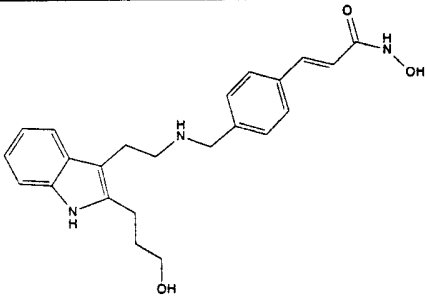
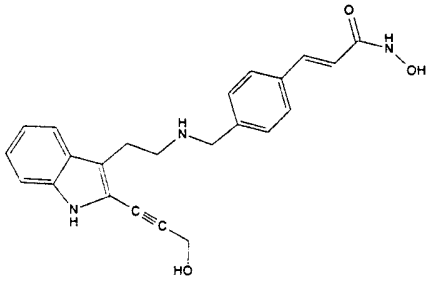
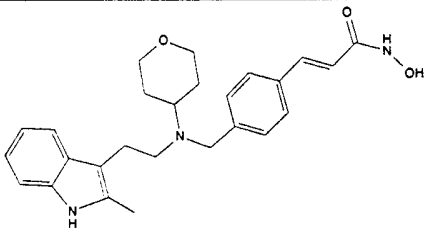
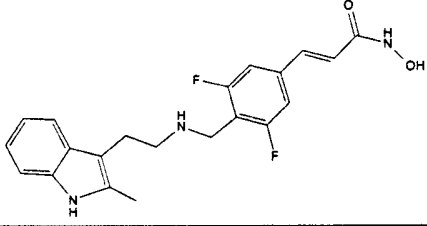
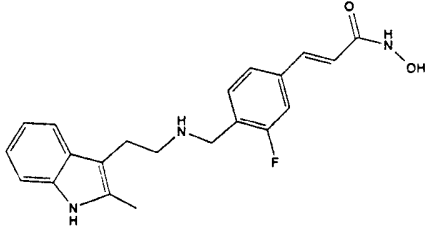
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
219		
220		342
221		392
222		412
223		337
224		337
225		456

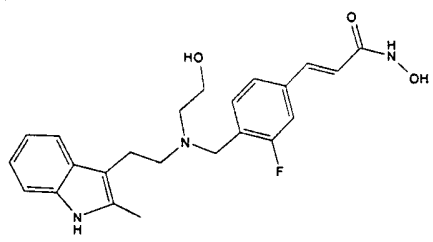
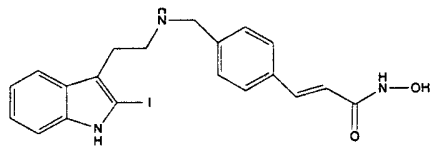
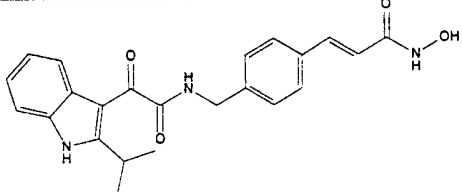
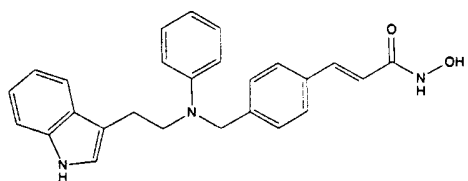
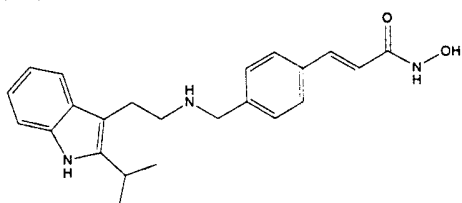
Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
226		364
227		481
228		355
229		312
230		424
231		
232		351

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
233		392
234		
235		
236		322
237		
238		366
239		
240		368

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
241		
242		406
243		398
244		442
245		350
246		364
247		402

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
248		418
249		364
250		
251		408
252		
253		
254		413

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
255		405
256		
257		394
258		390
259		434
260		386

Příklad	STRUKTURA	m/z (MH ⁺)
261		368
262		412
263		406
264		
265		378

Sloučeniny z příkladů 1-265 vykazují IC₅₀ HDA enzymu v rozsahu od 0.,005 do přibližně 0,5 μ M.

Příklad B1

Buněčné linie H1299 (buňky karcinomu lidských plic) a HCT116 (buňky nádoru tlustého střeva) byly získány od American Type Culture Collection, Rockville, MD. Buněčné linie byly bez kontaminace s *Mycoplasma* (Rapid Detection System od firmy Gen-Probe, Inc., San Diego, CA) a bez virální kontaminace (MAP testování firmou MA BioServices, Inc., Rockville, MD). Buněčné linie byly propagovány a expandovány

v RPMI 1640 mediu, obsahujícím 10% teplem-inaktivovaného FBS (Life Technologies, Grand Island, NY). Buněčné expanze pro implantaci byly prováděny v buněčné výrobě (NUNC, získané od firmy Fisher Scientific, Springfield, NJ). Buňky byly sebrány při 50-90% konfluenci, promyty jednou s HBSS (Hank's Balanced Salt Solution) obsahujícím 10% FBS a byly suspendovány ve 100% HBSS.

Buněčná proliferace byla měřena s komerční MTS sadou (Promega, Madison, Wis.) pro stanovení s využitím modifikace publikovaného postupu, například postupu popsaného v *Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay*, Alley MC, et al., Cancer Res. 1988; 48:589-601. Buňky byly pěstovány v 96-ti jamkových deskách pro kultivaci tkání, přičemž horní a spodní řady byly ponechány prázdné. H1299 a HCT116 buňky byly suspendovány v kompletním mediu při hustotě $5,3 \times 10^3$ a $3,6 \times 10^3$ cell/ml, a 190 μ l bylo přidáno do každé jamky. Každá buněčná linie byla přidána do poloviny desky. Bylo přidáno kompletní médium (200 μ l) do svrchních a spodních řad. Po 24 hodinách bylo přidáno 10 μ l MTS roztoku do jedné z desek kvůli určení aktivity v čase přidání sloučeniny (T_0). Desky byly inkubovány při 37 °C po dobu 4 hod a bylo měřeno OD₄₉₀ na přístroji Molecular Devices Thermomax při 490 nm s využitím programu Softmax. Deska T_0 sloužila jako referenční pro počáteční aktivitu v době zahájení experimentu.

Bylo provedeno pět sériových ředění (1:4) každé sloučeniny v 96-ti jamkové desce s nejvyššími koncentracemi na okraji desky. Na jedné desce byly testovány dvě buněčné linie se dvěmi sloučeninami. Deset mikrolitrů každého z pěti ředění bylo přidáno v trojnásobném provedení a samotné kompletní médium bylo přidáno do sloupců šest a sedm. Desky

byly inkubovány při 37 °C po dobu 72 hod. MTS roztok byl přidán (jako u T_0 desky) a výsledek byl odečten po čtyřech hodinách.

Za účelem analýzy dat, byla průměrná hodnota pozadí (samotné médium) odečtena od každé experimentální jamky; trojnásobné hodnoty byly zprůměrovány pro každé ředění dané sloučeniny. Pro kalkulaci procentuálního růstu byly použity následující rovnice.

Pokud $X > T_0$, % růstu = $((X - T_0) / (GC - T_0)) \times 100$

Pokud $X < T_0$, % růstu = $(X - T_0) / T_0 \times 100$

kde T_0 = (průměrná hodnota buněčné životnosti v čase 0) - pozadí

GC = průměrná hodnota buněk bez sloučeniny (trojnásobné provedení) - pozadí

X = průměrná hodnota buněk s přidáním sloučeniny (trojnásobné provedení) - pozadí

"% růstu" se vynáší proti koncentraci sloučeniny a byly použity pro výpočet hodnot IC_{50} s využitím lineárních regresních technik mezi datovými body kvůli odhadnutí koncentrace sloučeniny při 50% inhibici.

Laktátové soli N-hydroxy-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamidu (CMD1), N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-hydroxyethyl) [2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamidu (CMD2), N-hydroxy-3-[4-[[[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamidu (CMD3), N-hydroxy-3-[4-[[[2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamidu (CMD4), N-hydroxy-3-[4-[[[2-(benzofur-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamidu (CMD5) mající čistotu vyšší než 95% byly rozpuštěny v čistém dimethylsulfoxidu (DMSO) za vzniku zásobního roztoku. Zásobní roztok byl ředěn pomocí 5% dextrosových injekcí, USP, těsně před dávkováním. Kromě toho

byl syntetizován N-(2-aminofenyl)-4-[N-pyridin-3-yl)methoxykarbonylaminomethyl]benzamid podle příkladu 48 z EP 0 847 992 a byl použit jako kontrolní sloučenina (CMDC). Inhibice buněčného růstu v monovrstvě po dobu 72 hod působení sloučeniny bylo měřeno v trojnásobně provedeném experimentu a bylo použito pro odvození IC_{50} pomocí MTS stanovení. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce B1.

Tabulka B1

Růst monovrstvy IC_{50} (μM)

<u>Sloučenina</u>	<u>H1299</u>	<u>HCT116</u>
CMD1	0,40	0,03
CMD2	0,15	0,01
CMD3	0,58	0,03
CMD4	0,28	0,03
CMD5	0,18	0,03
CMDC	6,8	0,67

Výsledky ukazují, že hydroxamátové sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou vysoce aktivní při inhibici nádorového buněčného růstu. Kromě výše uvedených výsledků, bylo pozorováno, že sloučeniny selektivně inhibují nádorové buňky zatímco vykazují minimální inhibiční aktivitu u nenádorových buněk.

Buňky opracované s hydroxamátovými sloučeninami byly také testovány na inhibici p21 promoteru, který je klíčovým mediátorem G1 zastavení růstu a diferenciaci. Hydroxamátové sloučeniny aktivují p21 promotér na snadno detekovatelnou úroveň při koncentraci kolem dvojnásobku odpovídající hodnoty IC_{50} pro inhibici buněčného růstu H1299 v monovrstvě. Aniž

bychom se cítili vázáni nějakou teorií, zdá se, že korelace ukazuje, že HDA inhibice vede k transkripční aktivaci genů, které inhibují proliferaci nádorových buněk.

Příklad B2

HDA bylo částečně vyčištěno od H1299, buněk karcinomu lidských velkých plicních komůrek (získáno od American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852, USA). Buňky byly pěstovány do 70-80% konfluence v RPMI médiu v přítomnosti 10% FCS, byly sebrány a lyzovány sonifikací. Lyzát byl centrifugován při 23, 420g po dobu 10-15 min, kapalina byla aplikována na kolonu Hiload 26/10 vysoce účinnou Q-sefarusu (Amersham Pharmacia Biotech), a byla ekvilibrována s pufrům obsahujícím 20 mM Tris pH 8.0, 1 mM EDTA, 10 mM NH_4Cl_2 , 1 mM β -merkaptetoethanolu, 5% glycerínu, 2 $\mu\text{g/ml}$ aprotininu, 1 $\mu\text{g/ml}$ leupeptinu a 400 mM PMSF. Proteiny byly eluovány ve 4ml alikvotu s lineárním gradientem od 0 do 500 mM NaCl ve výše uvedeném pufru při rychlosti toku 2,5 ml/min. Každý preparát částečně čištěného HDA enzymu byl titrován kvůli určení optimálního množství potřebného k získání poměru signálu k šumu alespoň 5 ku 1. Obecně, 20-30 μl částečně čištěného HDA (5-10 mg protein/ml) bylo smícháno se 2 μl roztoku sloučeniny v DMSO v hluboko-jamkové titrační desce (Beckman). Sloučeniny byly sekvenčně naředěny v DMSO za vzniku zásobních roztoků o 20-ti násobné koncentraci stanovení. Finální koncentrace sloučenin ve stanovení byly 10 μM , 2 μM , 400 nM, 80 nM a 16 nM s finálním zastoupením DMSO v každé enzymové reakci rovným 0,1%. Každá koncentrace sloučeniny byla stanovena ve dvojitém provedení. Substrát použitý pro reakci byl peptid s aminokyselinovou sekvencí, SGRGKGGKGLGKGGAKRHRKVLRD, odpovídající dvaceti čtyřem N-

koncovým aminokyselinám lidského histonu H4, biotinylovaného na N-konci a penta-acetylovaného na každém lysinovém zbytku s ^3H -acetátem. Kvůli iniciaci reakce byl substrát naředěn v 10 μl pufru A (100 mM Tris pH 8.0, 2 mM EDTA), byl přidán do enzymové směsi a byl sebrán na dně hluboko-jamkové desky pomocí centrifugace po dobu 5 minut při 1500 otáčkách za minutu. Po centrifugaci byla směs inkubována při 37 °C po dobu 1,5 hod. Reakce byla zastavena přidavkem 20 μl stop pufru (0,5N HCl, 0,08M kyselina octová). V tomto bodě stanovení pokračovalo fází automatické extrakce nebo byla směs zmrazena několik dní při teplotě -80 °C.

Extrakce enzymaticky odštěpených ^3H -acetátových skupin z reakční směsi bylo dosaženo pomocí rozpouštědla TBME (terc-butyl methylether) s využitím pracovní stanice Tomtec Quadra 96. Byl napsán program pro přidání 200 μl TBME do 96-ti hluboko-jamkové desky. Pracovní stanice byla programována tak, aby nasála 50 μl vzduchu následované nasátím 200 μl TBME a nakonec opět 25 μl vzduchu, přičemž se disperguje do každé jamky titrační desky. Obsah hluboké jamky byl dobře promíchán opakovaným desetinasobným pipetováním 160 μl nahoru a dolů. Před přidáním TBME k reakční směsi je nezbytné předem navlhčit pipetovou špičku s TBME, aby se zabránilo odkapávání rozpouštědla během přenosu do hluboko-jamkové desky. Organická a vodná fáze v hluboké jamce byly separovány centrifugací při 1500 otáčkách za minutu po dobu 5 min. Opti-Phase Supermix kapalně scintilační směs (200 μl) (Wallac) byla přidána do každé jamky 96-ti jamkové desky Trilux (Wallac). Hluboko-jamkové desky a desky Trilux byly umístěny do pracovní stanice programované na nasátí 25 μl vzduchu do pipetové špičky, následované nasátím 100 μl horní TBME fáze a poté na přenesení do desky Trilux. Roztoky byly smíchány opakovaným pětinasobným nasátím a vypuštěním 50 μl ,

v každé jamce. Desky Trilux byly zakryty čistým filmem a byly přečteny na přístroji počítajícím kapalnou scintilaci a luminiscenci 1450 MicroBeta Trilux liquid scintillation (Wallac) s barevným/chemickým zhášením a dpm korekcí.

Za účelem určení hodnot IC_{50} , byla data analyzována tabulkovým procesorem. Analýza vyžadovala korekci na luminiscenci pozadí, která byla provedena odečtením dpm hodnot jamek bez ^3H substrátu od experimentálních jamek. Zkorigované dpm hodnoty společně s koncentracemi sloučenin byly použity k výpočtu IC_{50} s využitím uživatelem definované křivkové funkce. Tato funkce využívá lineární regresní techniky mezi datovými body k výpočtu koncentrace sloučenin vyvolávající 50% inhibici. Výsledky jsou shrnuty v Tabulce B2.

Tabulka B2

<u>Sloučenina</u>	<u>HDA Enzymová aktivita IC_{50} (μM)</u>
CMD1	0,032
CMD2	0,063
CMD3	0,014
CMD4	0,014
CMD5	0,016
CMDC	> 10

Příklad B3

Buněčná linie A549 nádorových buněk lidských velkých plicních komůrek byla získána od American Type Culture Collection, Rockville, MD. Buněčná linie je bez kontaminace s *Mycoplasma* (Rapid Detection System od firmy Gen-Probe, Inc., San Diego, CA) a bez virální kontaminace (MAP testování firmou MA BioServices, Inc., Rockville, MD). Buněčná linie

byla propagována a expandována v RPMI 1640 mediu obsahujícím 10% teplem-deaktivovaný FBS (Life Technologies, Grand Island, NY). Buněčné expanse pro implantaci byly prováděny v buněčných výrobních (NUNC, získaných od firmy Fisher Scientific, Springfield, NJ). Buňky byly sebrány při 50-90% konfluenci, promyto jednou s HBSS obsahujícím 10% FBS a byly suspendovány ve 100% HBSS.

Samice nepříbuzensky křížených atymických (nu/nu) myši ("Hsd:Athymic Nude-nu" od firmy Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, IN) byly anestetikovány s Metofanem (Mallinckrodt Veterinary, Inc., Mundelein, IL) a 100 μ l buněčné suspenze obsahující 1×10^7 buněk bylo injektováno podkožně do pravé podpažní (laterální) oblasti všech živočichů. Tumory byly ponechány růst asi 20 dní dokud bylo dosaženo objemu asi 100 mm³. V tomto čase byly myši nesoucí tumory s přijatelnou morfologií a velikostí rozděleny do skupin po osmi pro další studium. Rozdělovací proces vedl k vyrovnaným skupinám pokud jde o rozmezí průměrné velikosti tumorů. Protinádorová aktivita byla vyjádřena jako % T/C, srovnáním rozdílů v objemu nádorů u léčené skupiny (T) vůči kontrolní skupině jíž bylo podáno vehikulum (C). Regrese byly spočteny s využitím vzorce: $(1 - T/T_0) \times 100\%$, kde T je objem tumoru u léčené skupiny na konci experimentu, a T_0 je objem tumoru na počátku experimentu.

CMD1 bylo podáváno intravenosně, jedenkrát denně 5x/týden po dobu tří týdnů, v dávkách 10, 25, 50 nebo 100 mg/kg. Finální koncentrace DMSO je 10%. Každá testovací skupina čítala osm myší. Nádory byly změřeny a byla zaznamenána tělesná hmotnost jednotlivých živočichů. Tabulka B3 ukazuje výsledky 41. den.

Tabulka B3

<u>SLoučenina</u>	dávka	Δ střední	Δ %	
		Objem tumoru* ¹	tělesná hmotnost* ²	
	(mg/kg)	(mm ³ $\pm$ SEM* ³)	% T/C	(% $\pm$ SEM* ³)
10% DMSO/D5W* ⁴	-	376 $\pm$ 55	-	+11,9 $\pm$ 0,2
CMD1	10	121 $\pm$ 27	32	+ 1,3 $\pm$ 0,3
CMD1	25	77 $\pm$ 32	20	- 0,9 $\pm$ 0,3
CMD1	50	57 $\pm$ 10	15	- 0,4 $\pm$ 0,3
CMD1	100	28 $\pm$ 25	7	+ 0,4 $\pm$ 0,3

Poznámka: *1. Rozdíl středního objemu tumoru u skupiny živočichů na konci experimentu mínus střední objem tumoru na počátku.

*2. Rozdíl tělesné hmotnosti skupiny živočichů na konci experimentu mínus střední objem tumoru na počátku experimentu.

*3. Standardní odchylka průměrné hodnoty.

*4. 5% dextrosová injekce, USP.

Příklad B4

Jako v příkladu B3 s tou výjimkou, že byl použit CMD2. Tabulka B4 ukazuje výsledky.

Tabulka B4

<u>Sloučenina</u>	<u>Dávka</u> (mg/kg)	Δ střed	Δ %	
		objem tumoru (mm ³ $\pm$ SEM)	% T/C	tělesná hmotnost (% $\pm$ SEM)
10% DMSO/D5W	-	135 $\pm$ 43	-	+ 6,7 $\pm$ 1,1
CMD2	25	37 $\pm$ 16	27	- 4,2 $\pm$ 2,5
CMD2	50	29 $\pm$ 15	21	- 2,9 $\pm$ 1,5

Příklad B5

Byl zopakován příklad B3 s tou výjimkou, že byla použita buněčná linie HCT116 nádoru tlustého střeva namísto buněčné linie A549. Buněčná linie HCT116 byla také získána od American Type Culture Collection, Rockville, MD, a buněčná linie byla bez kontaminace s *Mycoplasma* a bez virální kontaminace. Výsledky byly zaznamenány 34. den a jsou uvedeny v Tabulce B5.

Tabulka B5

<u>Sloučenina</u>	<u>Dávka</u> (mg/kg)	Δ střed	Δ %	
		objem tumoru (mm ³ $\pm$ SEM)	% T/C	tělesná hmotnost (% $\pm$ SEM)
10% DMSO/D5W	-	759 $\pm$ 108	-	- 0,4 $\pm$ 0,4
CMD1	50 ^{*10}	186 $\pm$ 40	25	- 7,4 $\pm$ 0,8
CMD1	100	140 $\pm$ 38	18	- 3,2 $\pm$ 0,4

Poznámka: *10. V této skupině bylo testováno sedm myší.

Příklad B6

Byl zopakován příklad B4 s tou výjimkou, že byla použita buněčná linie HCT116 nádoru tlustého střeva namísto buněčné linie A549. Buněčná linie HCT116 byla také získána od American Type Culture Collection, Rockville, MD, a buněčná linie byla bez kontaminace s *Mycoplasma* a bez virální kontaminace. Výsledky byly zaznamenány 34. den a jsou uvedeny v Tabulce B6.

Tabulka B6

	Dávka	Δ střed	Δ %	
		objem tumoru	tělesná hmotnost	
<u>Sloučenina</u>	<u>(mg/kg)</u>	<u>(mm³ $\pm$ SEM)</u>	<u>% T/C</u>	<u>(% $\pm$ SEM)</u>
10% DMSO/D5W	-	759 $\pm$ 108	-	- 0.4 $\pm$ 0.4
CMD2	10	422 $\pm$ 75	56	- 10.2 $\pm$ 0.5
CMD2	25	305 $\pm$ 47	40	- 7.0 $\pm$ 0.2
CMD2	50	97 $\pm$ 30	13	- 7.3 $\pm$ 0.3
CMD2	100	132 $\pm$ 30	17	- 9.4 $\pm$ 0.4

Příklad B7

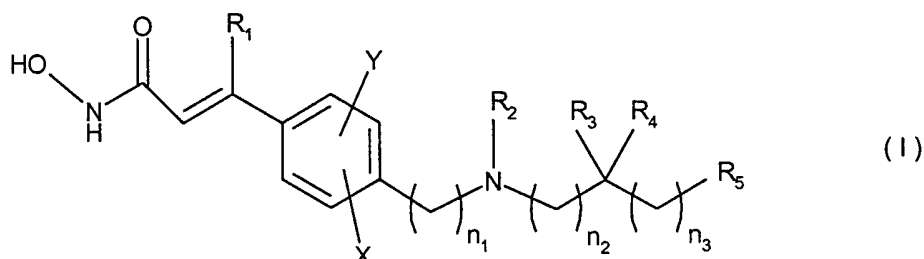
Vázání annexinu V bylo použito jako značka pro ranná stádia apoptózy. A549, HCT116 a normální kožní lidské fibroblastické (NDHF) buňky byly testovány odděleně se čtyřmi sloučeninami (CMD1, CMD2, CMD3 a CMD4) po dobu 24 nebo 48 hod, obarveny s annexinem V a byly srovnány s buňkami jimž bylo podobně podáváno vehikulum (DMSO). Buňky byly vyšetřeny fluorescenčním mikroskopem. Buňky podléhající apoptóze vykazovaly zelené fluorescenční obarvení membrány. Životnost byla určena kontrastním obarvením propidium jodidem. Buňky, u

nichž byla detekována červená fluorescence nejsou životné. Malé procento A549 a většina HCT116 buněk vykazovala buněčný povrch obarvený s annexinem V po 24 hod expozici každé ze čtyř sloučenin. Po 48 hod působení byla většina A549 a HCT116 obarvena s annexinem V a/nebo propidium jodidem, což naznačuje, že sloučeniny vyvolávají apoptotickou buněčnou smrt. Oproti tomu, NDHF buňky nevykazovaly pozorovatelné obarvení annexinem V po 24 hod expozici a omezené obarvení annexinem V s CMD3 po 48 hod. Tato data ukazují, že NDHF buňky přednostně podléhají neletální zástavě růstu po ošetření sloučeninou, konsistentní s profilem buněčného cyklu.

Výsledky barvení demonstrují, že hydroxamátové sloučeniny podle tohoto vynálezu způsobují, že tumorové buňky zanikají apoptózou, zatímco normální fibroblast podléhá přednostně zástavě buněčného cyklu, což jasně dokumentuje selektivní účinnost sloučenin podle tohoto vynálezu.

Patentové nároky

1. Sloučenina vzorce I



kde

R_1 je vodík, halogen, nebo C_1 až C_6 alkylová skupina s rovným řetězcem;

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_{10} alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, skupinu $-(CH_2)_n OC(O)R_6$, aminoacylovou skupinu, skupinu $HON-C(O)-CH=C(R_1)-aryl-$ alkyl- a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, acylová skupina nebo acylaminová skupina, nebo R_3 a R_4 společně s uhlíkem k němuž jsou vázány reprezentují skupinu $C=O$, $C=S$, nebo $C=NR_8$, nebo R_2 společně s dusíkem k němuž je připojen a R_3 společně s uhlíkem k němuž je připojen mohou tvořit C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu, nearomatický polyheterocyklus, nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklický kruh;

R_5 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, acylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, aromatický polycykus, nearomatický polycykus, směsný arylový a nearylový polycykus, polyheteroarylovou skupinu, nearomatický polyheterocyklus a směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;

n , n_1 , n_2 a n_3 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány z 0 až 6, když n_1 je 1 až 6, každý uhlíkový atom může být případně a nezávisle substituován s R_3 a/nebo R_4 ;

X a Y jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, skupinu NO_2 , skupinu $C(O)R_1$, skupinu OR_9 , skupinu SR_9 , skupinu CN a skupinu $NR_{10}R_{11}$;

R_6 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu OR_{12} a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

R_7 je vybrán ze skupiny obsahující skupinu OR_{15} , skupinu SR_{15} , skupinu $S(O)R_{16}$, skupinu SO_2R_{17} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, a skupinu $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, skupinu OR_{15} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;

R_9 je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $C(O)$ -alkyl;

R_{10} a R_{11} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $-C(O)$ -alkyl;

R_{12} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, směsný arylový a nearylový polycyklus, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;

R_{13} a R_{14} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, aminoacylovou skupinu nebo R_{13} a R_{14} společně s dusíkem k němuž jsou vázány jsou C_4 až C_9 heterocykloalkyl, heteroaryl, polyheteroaryl, nearomatický polyheterocyklus nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;

R_{15} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, aromatický polycyklos, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

m je celé číslo vybrané z 0 až 6; a

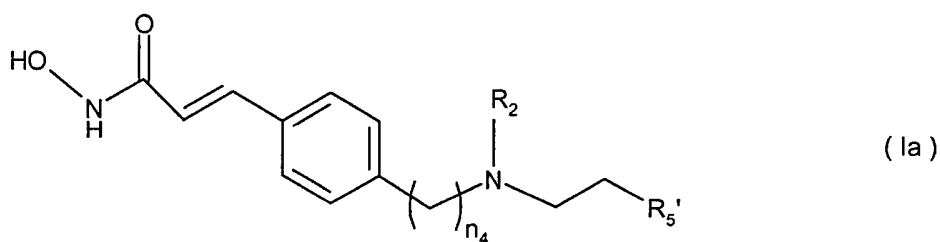
Z je vybrán ze skupiny obsahující O, NR_{13} , S a $S(O)$, nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde každý z R_1 , X, Y, R_3 a R_4 je vodík.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde jeden z n_2 a n_3 je nula a druhý je 1.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde R_2 je vodík nebo $-CH_2-CH_2-OH$.

5. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ia



kde

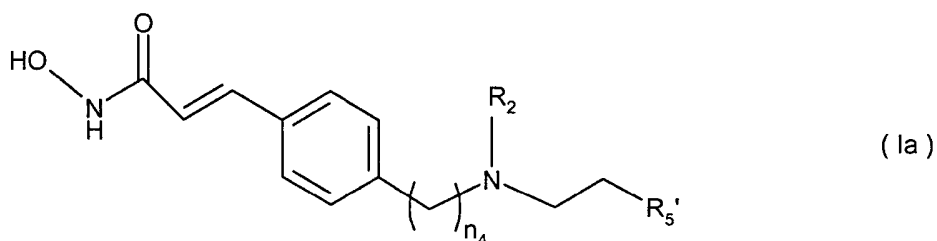
n_4 je 0 až 3,

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu,

arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupina $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacylovou skupinu a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

R_5' je heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, aromatický polycyklus, nearomatický polycyklus, smíšený arylový a nearylový polycyklus, polyheteroaryl nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklus, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ia



kde

n_4 je 0 až 3,

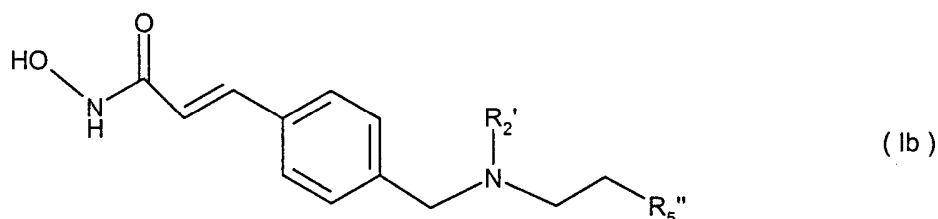
R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacylovou skupinu a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

R_5' je arylová skupina, arylalkylová skupina, aromatický polycyklus, nearomatický polycyklus nebo směsný arylový a nearylový polycyklus, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde R_5' je arylová nebo arylalkylová skupina.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R_5' je p-fluorfenyl, p-chlorfenyl, p-O-C₁-C₄-alkylfenyl, p-C₁-C₄-alkylfenyl, benzyl, ortho, meta nebo para-fluorbenzyl, ortho, meta nebo para-chlorbenzyl, nebo ortho, meta nebo para - mono, di nebo tri-O-C₁-C₄-alkylbenzyl.

9. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ib



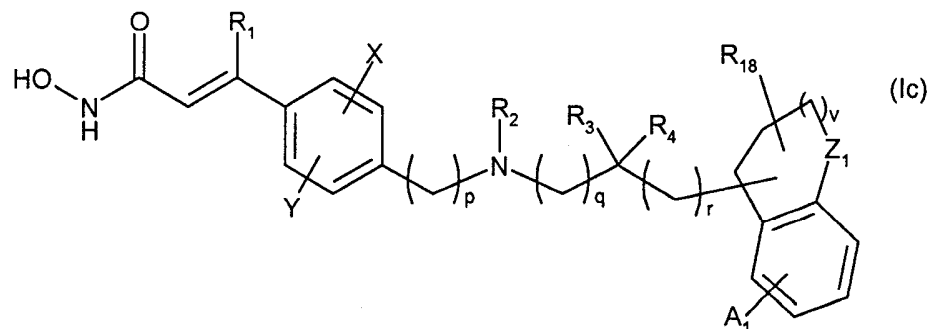
kde

R_2' je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C₁ až C₆ alkylovou skupinu, C₄ až C₆ cykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, skupinu -(CH₂)₂₋₄OR₂₁ kde R₂₁ je vodík, methyl, ethyl, propyl nebo isopropyl, a

R_5'' je nesubstituovaný nebo substituovaný 1H-indol-3-yl, benzofuran-3-yl nebo quinolin-3-yl, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

10. Sloučenina podle nároku 9, kde R_5'' je substituovaný 1H-indol-3-yl nebo substituovaný benzofuran-3-yl.

11. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Ic



kde

kruh obsahující Z_1 je aromatický nebo nearomatický, přičemž nearomatické kruhy jsou nasycené nebo nenasycené,

Z_1 je O, S nebo N- R_{20} ;

R_{18} je vodík, halogen, C_1 až C_6 alkylová skupina, C_3 až C_7 cykloalkylová skupina, arylová skupina nebo heteroarylová skupina;

R_{20} je vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, C_1 - C_6 alkyl- C_3 - C_9 cykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylalkylová skupina, acylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A_1 je 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou nezávisle vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, skupina $-OR_{19}$, halogen, alkylaminová skupina, aminoalkylová skupina, halogen nebo heteroarylalkylová skupina;

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, aminoacylovou skupinu a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

R_{19} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;

v je 0, 1 nebo 2,

p je 0 až 3, a

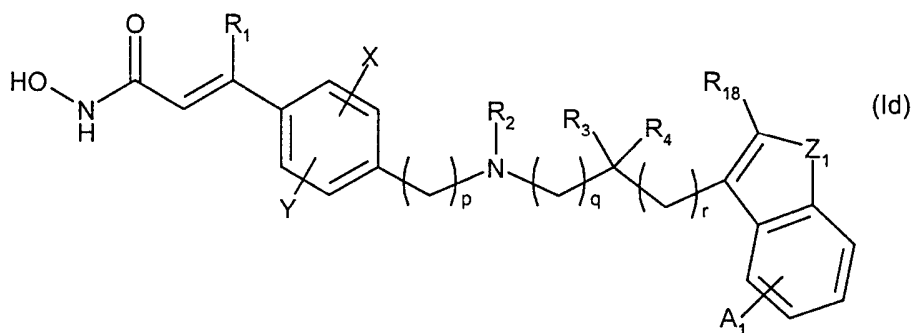
q je 1 až 5 a r je 0 nebo

q je 0 a r je 1 až 5,
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

12. Sloučenina podle nároku 11, kde Z_1 je skupina $N-R_{20}$.

13. Sloučenina podle nároku 11, kde R_2 je vodík nebo skupina $-CH_2-CH_2-OH$ a součet q a r je 1.

14. Sloučenina podle nároku 1 vzorce Id



kde

Z_1 je O, S nebo $N-R_{20}$,

R_{18} je vodík, halogen, C_1 až C_6 alkylová skupina, C_3 až C_7 cykloalkylová skupina, nesubstituovaná fenylová skupina, substituovaná fenylová skupina nebo heteroarylová skupina,

R_{20} je vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, C_1 - C_6 alkyl- C_3 - C_9 cykloalkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylalkylová skupina, acylová skupina nebo sulfonylová skupina;

A_1 je 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou nezávisle vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, skupina $-OR_{19}$ nebo halogen,

R_{19} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a

skupinu $-(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2))_{1-3}\text{H}$;

p je 0 až 3, a

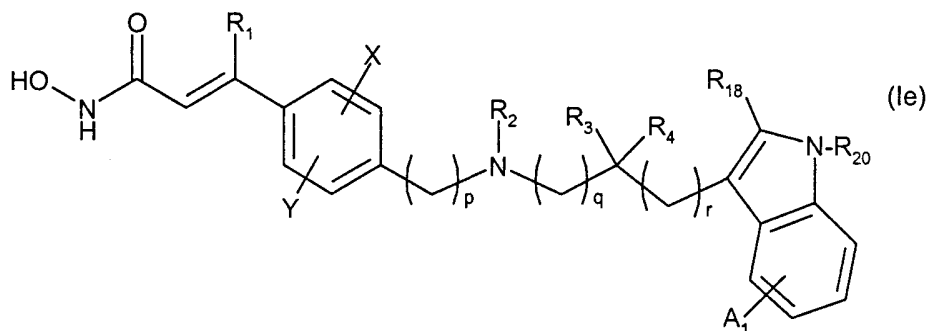
q je 1 až 5 a r je 0 nebo

q je 0 a r je 1 až 5,

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

15. Sloučenina podle nároku 14, kde R_2 je vodík nebo skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ a součet q a r je 1.

16. Sloučenina podle nároku 11 vzorce Ie



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

17. Sloučenina podle nároku 16, kde R_{18} je vodík, fluor, chlor, brom, C_1 až C_4 alkylová skupina, C_3 až C_7 cykloalkylová skupina, fenylová skupina nebo heteroarylová skupina.

18. Sloučenina podle nároku 16, kde R_2 je vodík, nebo skupina $-(\text{CH}_2)_p\text{CH}_2\text{OH}$ a kde p je 1 až 3.

19. Sloučenina podle nároku 18, kde R_1 je vodík a X a Y jsou každý vodík a kde q je 1 až 3 a r je 0 nebo kde q je 0 a r je 1 až 3.

20. Sloučenina podle nároku 16, kde R_{18} je vodík, methyl, ethyl, terc-butyl, trifluormethyl, cyklohexyl, fenyl, 4-methoxyfenyl, 4-trifluormethylfenyl, 2-furanyl, 2-thiofenyl, nebo 2-, 3- nebo 4-pyridyl.

21. Sloučenina podle nároku 20, kde R_2 je vodík nebo skupina $-(CH_2)_pCH_2OH$.

22. Sloučenina podle nároku 21, kde p je 1 až 3.

23. Sloučenina podle nároku 22, kde R_1 je vodík a X a Y jsou každý vodík, a kde q je 1 až 3 a r je 0 nebo kde q je 0 a r je 1 až 3.

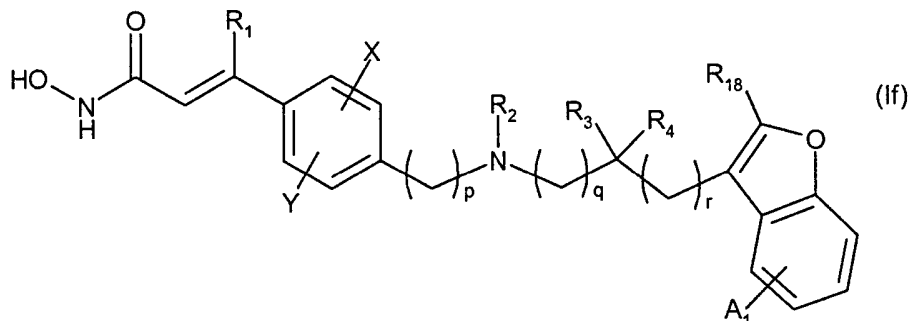
24. Sloučenina podle nároku 23, kde R_2 je vodík nebo skupina $-CH_2-CH_2-OH$ a součet q a r je 1.

25. Sloučenina podle nároku 16, kde R_{20} je vodík nebo C_1 až C_6 alkylová skupina.

26. Sloučenina podle nároku 16 vybraná ze skupiny obsahující N-hydroxy-3-[4-[[[(2-hydroxyethyl) [2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamidu, N-hydroxy-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamidu a N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamidu nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

27. Sloučenina podle nároku 26, která je N-hydroxy-3-[4-[[[(2-hydroxyethyl) [2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

28. Sloučenina podle nároku 1 vzorce If



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

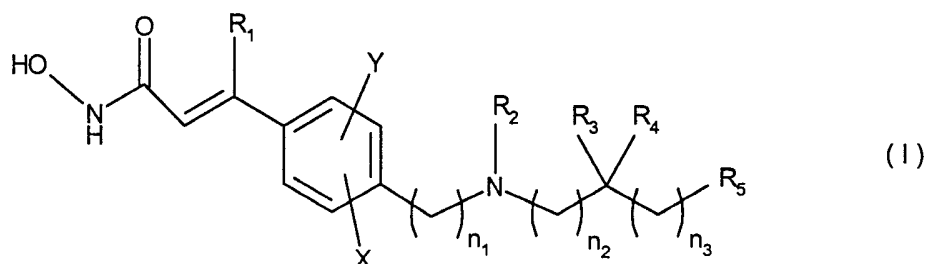
29. Sloučenina podle nároku 28, kde R_2 je vodík nebo skupina $-(CH_2)_pCH_2OH$ a p je 1 až 3.

30. Sloučenina podle nároku 29, kde R_1 je vodík a X a Y jsou každý vodík, a kde q je 1 až 3 a r je 0 nebo kde q je 0 a r je 1 až 3.

31. Sloučenina podle nároku 30, kde R_2 je vodík nebo skupina $-CH_2-CH_2-OH$ a součet q a r je 1.

32. Sloučenina podle nároku 28, která je N-hydroxy-3-[4-[[[2-(benzofur-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

33. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky účinné množství sloučeniny vzorce I



kde

R_1 je vodík, halogen, nebo C_1 až C_6 alkylová skupina s rovným řetězcem;

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_{10} alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, skupinu $-(CH_2)_n OC(O)R_6$, aminoacylovou skupinu, skupinu $HON-C(O)-CH=C(R_1)-aryl-$ alkyl- a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle vodík, C_1 až C_6 alkylová skupina, acylová skupina nebo acylaminová skupina, nebo R_3 a R_4 společně s uhlíkem k němuž jsou vázány reprezentují skupinu $C=O$, $C=S$, nebo $C=NR_8$, nebo R_2 společně s dusíkem k němuž je připojen a R_3 společně s uhlíkem k němuž je připojen mohou tvořit C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu, nearomatický polyheterocyklus, nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklický kruh;

R_5 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, acylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, aromatický polycyklus, nearomatický polycyklus, směsný arylový a nearylový polycyklus, polyheteroarylovou skupinu, nearomatický polyheterocyklus a směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;

n , n_1 , n_2 a n_3 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány z 0 až 6, když n_1 je 1 až 6, každý uhlíkový atom může být případně a nezávisle substituován s R_3 a/nebo R_4 ;

X a Y jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, skupinu NO_2 , skupinu $C(O)R_1$, skupinu OR_9 , skupinu SR_9 , skupinu CN a skupinu $NR_{10}R_{11}$;

R_6 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, aryllovou skupinu, heteroaryllovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu OR_{12} a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

R_7 je vybrán ze skupiny obsahující skupinu OR_{15} , skupinu SR_{15} , skupinu $S(O)R_{16}$, skupinu SO_2R_{17} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, a skupinu $NR_{12}SO_2R_6$;

R_8 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, skupinu OR_{15} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, aryllovou skupinu, heteroaryllovou skupinu, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;

R_9 je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $C(O)$ -alkyl;

R_{10} a R_{11} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $-C(O)$ -alkyl;

R_{12} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, aryllovou skupinu, směsný aryllový

a nearylový polycyklus, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;

R_{13} a R_{14} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, aminoacylovou skupinu nebo R_{13} a R_{14} společně s dusíkem k němuž jsou vázány jsou C_4 až C_9 heterocykloalkyl, heteroaryl, polyheteroaryl, nearomatický polyheterocyklus nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;

R_{15} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{17} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, aromatický polycyklus, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

m je celé číslo vybrané z 0 až 6; a

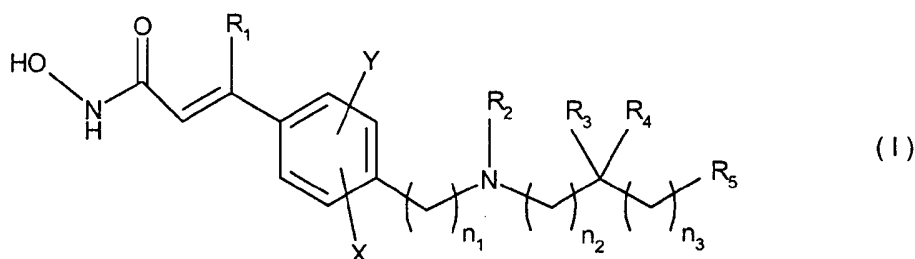
Z je vybrán ze skupiny obsahující O, NR_{13} , S a S(O), nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

34. Farmaceutický přípravek podle nároku 33,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina vzorce I
je vybrána ze skupiny obsahující N-hydroxy-3-[4-[(2-
hydroxyethyl) [2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-
2-propenamid, N-hydroxy-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-
amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid a N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-
methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-
propenami nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl.

35. Farmaceutický přípravek podle nároku 34,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina vzorce I
je N-hydroxy-3-[4-[(2-hydroxyethyl) [2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-
amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid nebo jeho farmaceuticky
přijatelná sůl.

36. Farmaceutický přípravek podle nároku 33,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina vzorce I
je N-hydroxy-3-[4-[[[2-(benzofur-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]-
fenyl]-2E-2-propenamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná
sůl.

37. Způsob léčení proliferativní poruchy u savců,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že se zmíněným savcům
podává sloučenina vzorce I



kde

R_1 je vodík, halogen nebo C_1 až C_6 alkylová skupina
s rovným řetězcem;

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_{10} alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, skupinu $-(CH_2)_n OC(O)R_6$, aminoacylovou skupinu, skupinu $HON-C(O)-CH=C(R_1)-$ aryl-alkyl- a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, acylovou skupinu nebo acylaminovou skupinu, nebo R_3 a R_4 společně s uhlíkovým atomem k němuž jsou připojeny reprezentují skupinu $C=O$, $C=S$ nebo $C=NR_8$, nebo R_2 společně s dusíkem k němuž je připojen a R_3 společně s uhlíkem k němuž je připojen mohou tvořit C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu, nearomatický polyheterocyklus nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklický kruh;

R_5 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, acylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, aromatický polycyklus, nearomatický polycyklus, směsný arylový a nearylový polycyklus, polyheteroarylovou skupinu, nearomatický polyheterocyklus a směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;

n , n_1 , n_2 a n_3 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány z 0 až 6, když n_1 je 1 až 6, každý uhlíkový atom

- může být případně a nezávisle substituován s R_3 a/nebo R_4 ;
- X a Y jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, skupinu NO_2 , skupinu $C(O)R_1$, skupinu OR_9 , skupinu SR_9 , skupinu CN a skupinu $NR_{10}R_{11}$;
- R_6 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu OR_{12} a skupinu $NR_{13}R_{14}$;
- R_7 je vybrán ze skupiny obsahující skupinu OR_{15} , skupinu SR_{15} , skupinu $S(O)R_{16}$, skupinu SO_2R_{17} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, a skupinu $NR_{12}SO_2R_6$;
- R_8 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, skupinu OR_{15} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;
- R_9 je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $C(O)$ -alkyl;
- R_{10} a R_{11} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $-C(O)$ -alkyl;
- R_{12} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, směsný arylový a nearylový polycyklus, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;

R_{13} a R_{14} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, aminoacylovou skupinu nebo R_{13} a R_{14} společně s dusíkem k němuž jsou vázány jsou C_4 až C_9 heterocykloalkyl, heteroaryl, polyheteroaryl, nearomatický polyheterocyklus nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;

R_{15} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

R_{16} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(CH_2)_mZR_{12}$;

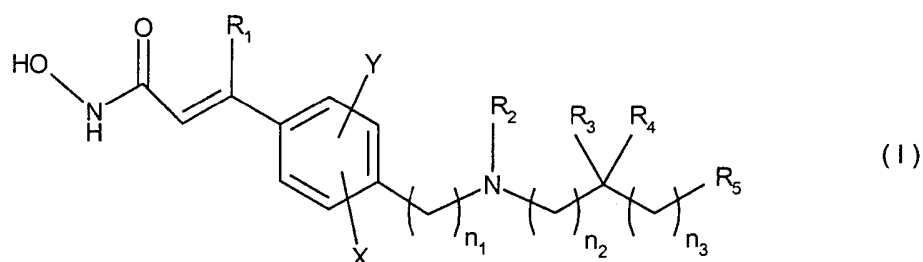
R_{17} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, aromatický polycyklus, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

m je celé číslo vybrané z 0 až 6; a

Z je vybrán ze skupiny obsahující O, NR_{13} , S a S(O),
nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

38. Způsob léčení podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina vzorce I je vybrána ze skupiny obsahující N-hydroxy-3-[4-[[[(2-hydroxyethyl)[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid, N-hydroxy-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid a N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

39. Způsob regulace p21 promoteru, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje zavedení sloučeniny vzorce I



kde

R_1 je vodík, halogen nebo C_1 až C_6 alkylová skupina s rovným řetězcem;

R_2 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_{10} alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, aryllovou skupinu, heteroaryllovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu $-(CH_2)_n C(O)R_6$, skupinu $-(CH_2)_n OC(O)R_6$, aminoacylovou skupinu, skupinu $HON-C(O)-CH=C(R_1)-aryl-$ alkyl- a skupinu $-(CH_2)_n R_7$;

R_3 a R_4 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, acylovou skupinu nebo acylaminovou skupinu, nebo R_3 a R_4 společně s uhlíkovým atomem k němuž jsou připojeny

reprezentují skupinu $C=O$, $C=S$ nebo $C=NR_8$, nebo R_2 společně s dusíkem k němuž je připojen a R_3 společně s uhlíkem k němuž je připojen mohou tvořit C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu, nearomatický polyheterocyklus nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklický kruh;

R_5 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, acylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, aromatický polycyklus, nearomatický polycyklus, směsný arylový a nearylový polycyklus, polyheteroarylovou skupinu, nearomatický polyheterocyklus a směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;

n , n_1 , n_2 a n_3 jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány z 0 až 6, když n_1 je 1 až 6, každý uhlíkový atom může být případně a nezávisle substituován s R_3 a/nebo R_4 ;

X a Y jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, halogen, C_1 až C_4 alkylovou skupinu, skupinu NO_2 , skupinu $C(O)R_1$, skupinu OR_9 , skupinu SR_9 , skupinu CN a skupinu $NR_{10}R_{11}$;

R_6 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, cykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, skupinu OR_{12} a skupinu $NR_{13}R_{14}$;

- R_7 je vybrán ze skupiny obsahující skupinu OR_{15} , skupinu SR_{15} , skupinu $S(O)R_{16}$, skupinu SO_2R_{17} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, a skupinu $NR_{12}SO_2R_6$;
- R_8 je vybrán ze skupiny obsahující vodík, skupinu OR_{15} , skupinu $NR_{13}R_{14}$, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;
- R_9 je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $C(O)$ -alkyl;
- R_{10} a R_{11} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_4 alkylovou skupinu a skupinu $-C(O)$ -alkyl;
- R_{12} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylalkylovou skupinu, arylovou skupinu, směsný arylový a nearylový polycyklus, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu a heteroarylalkylovou skupinu;
- R_{13} a R_{14} jsou stejné nebo rozdílné a jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, aminoacylovou skupinu nebo R_{13} a R_{14} společně s dusíkem k němuž jsou vázány jsou C_4 až C_9 heterocykloalkyl, heteroaryl, polyheteroaryl, nearomatický polyheterocyklus nebo směsný arylový a nearylový polyheterocyklus;
- R_{15} je vybrán ze skupiny obsahující vodík, C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu,

heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(\text{CH}_2)_m\text{ZR}_{12}$;

R_{16} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu a skupinu $(\text{CH}_2)_m\text{ZR}_{12}$;

R_{17} je vybrán ze skupiny obsahující C_1 až C_6 alkylovou skupinu, C_4 až C_9 cykloalkylovou skupinu, C_4 až C_9 heterocykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu, aromatický polycyklos, heteroarylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, polyheteroarylovou skupinu a skupinu $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$;

m je celé číslo vybrané z 0 až 6; a

Z je vybrán ze skupiny obsahující O, NR_{13} , S a S(O), nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli do prostředí savčí buňky.

40. Způsob regulace podle nároku 39, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina vzorce I je vybrána ze skupiny obsahující N-hydroxy-3-[4-[[2-(2-hydroxyethyl)-2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid, N-hydroxy-3-[4-[[[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid a N-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-amino]methyl]fenyl]-2E-2-propenamid nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.